

Université Paris XI - Faculté de médecine Paris-sud

Ecole Doctorale 420

## DOCTORAT DE SANTE PUBLIQUE

Spécialité : EPIDEMIOLOGIE ET INTERVENTION EN SANTE PUBLIQUE

CAROLINE HUAS

**FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC CHEZ DES PATIENTES HOSPITALISEES  
POUR TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES.  
RUPTURE DE CONTRAT THERAPEUTIQUE ET MORTALITE.**

Thèse dirigée par les Professeurs : Bruno FALISSARD et Frédéric ROUILLOON

Présentée et soutenue publiquement le 6 décembre 2010

### Jury

Pr. Philippe GORWOOD	Président du jury
Pr Frédéric LIMOSIN	Rapporteur
Pr Antoine PELISSOLO	Rapporteur
Dr Sébastien CZERNICHOW	Examinateur
Pr Bruno FALISSARD	Directeur de thèse
Pr Frédéric ROUILLOON	Directeur de thèse

## RESUME

Les patientes hospitalisées pour anorexie mentale (AM) ou boulimie (BN) sont à risque de rupture de contrat thérapeutique (RCT) et décès. L'objectif était d'identifier en début d'hospitalisation des facteurs prédictifs : de RCT pour les patientes AM, et de mortalité pour AM et BN.

Détermination du statut vital pour 601 AM et 258 BN (DSM-IV), calcul de SMR et analyse descriptive ; puis modèle logistique pour la RCT et de survie pour la mortalité.

52,9% ont présenté une RCT ; 7 facteurs prédictifs ont été identifiés dont un IMC désiré bas (correspond au poids cible du patient avant traitement). Après 10 ans de suivi, les SMR étaient 10,6 (IC95 7,6-14,4) pour AM et 6,0 (2,0-11,0) pour BN. Des prédictifs de décès pour les patientes AM et BN ont été identifiés.

Certains résultats sont applicables dans la prise en charge des patientes AM et BN (en particulier l'IMC désiré) et d'autres alimentent les discussions actuelles sur les définitions des TCA dans le cadre du DSM-IV.

MOTS CLEFS: troubles des conduites alimentaires, anorexie mentale, boulimie, mortalité, épidémiologie, facteurs pronostiques, rupture de contrat thérapeutique

**Prognostic factors of poor outcome for anorexia nervosa and bulimia nervosa inpatients.****Treatment dropout and mortality.**

The present thesis aimed to identify potential predictive factors at hospitalization for treatment dropout (AN) and mortality (AN and BN).

Consecutive female inpatients with AN (n=601) and BN (n=258), were assessed at admission (1988-2004) using standardised measures. Determination of vital status and SMR. A stepwise logistic regression predicting treatment dropout and Cox analyses predicting mortality were performed.

Treatment dropout rate was 52.9%; 7 predictive factors were identified including low desired BMI (which correspond to target BMI for patients at the beginning of hospitalization). SMRs were 10.6 (CI 95% (7.6-14.4)) for AN patients, and 6.0 (2.0-11.0) for BN. For both, some predictive factors were identified.

A number of patient characteristics at admission, including low desired BMI, should be considered risk factors for mortality and serve during care. Some results raise questions regarding the conception of eating disorders.

**KEYWORDS :** Eating disorders, epidemiology, mortality, anorexia nervosa, bulimia nervosa, dropout, inpatients, prognostic factors

Financement : allocation recherche de la présidence de l'université Paris XI

Thèse préparée au sein de l'Unité Inserm U-669

Maison de Solenn

97 boulevard de Port Royal

75014 Paris

A Maxime

## REMERCIEMENTS

Merci à tous les membres de mon jury de thèse :

Merci au Pr Philippe Gorwood pour avoir accepté d'être président de mon jury de thèse.

Merci aux Pr Antoine Pélissolo et Frédéric Limosin pour leur lecture attentive de mon travail.

Merci au Dr Sébastien Czernichow de s'être joint à ce groupe.

Merci au Pr Frédéric Rouillon et au Pr Falissard pour leur accompagnement pendant ces trois années.

Mon « aventure thèse » touche à sa fin. Je ne pensais pas que ma route passerait par là. Je suis heureuse et fière d'avoir été au bout de ce travail, des rencontres et de ce que j'ai appris. La dernière année de doctorat a été particulièrement riche en émotion puisque je suis devenue maman. J'ai de ce fait augmenté la probabilité de ne pas remplir mon contrat de la soutenir en trois ans. Cela me conforte dans l'idée que les statistiques sont des outils informatifs ; et que ces outils ne devraient pas être utilisés comme strictement prédictifs et normatifs. En finalisant mon manuscrit, je pense à vous qui m'avez accompagnée au cours de ces trois ans ; voire accompagnée un peu plus longtemps. Et particulièrement :

Merci Bruno de m'avoir offert l'Espace pour découvrir l'épidémiologie, et ton accompagnement sur ces 6 ans : stage d'interne hors filière, le M2 R puis la thèse. Merci pour les vins dégustés, le séjour québécois. Et merci pour ta lecture unique du monde à la lumière des filtres tantôt statistique tantôt psychiatrique.

Nathalie Godart : Je te remercie pour ta présence tout au long de ces trois ans : du démantèlement de mon premier article ( sic!) aux relectures pointues du dernier. Merci de tout ce que j'ai appris à ton contact. Au plaisir de continuer à travailler ensemble : à inventer ?

Merci Denis Hémon, pour avoir bataillé afin que j'aie cette allocation recherche. Sans financement je ne pense pas que j'aurai tenté l'aventure.

Une dédicace spéciale à l'unité 6-6-9. Et plus particulièrement ;

- Merci à Agnès et Juliette. Vous m'avez appris que j'aimais encadrer et accompagner dans des projets de recherche. Merci Agnès pour ta ténacité lors de la recherche du statut vital et l'appel aux mairies ; merci Juliette pour tes suggestions lors de la relecture de ce manuscrit. Travailler avec vous m'a procuré beaucoup de plaisir. Et vous avez une grande part dans le rendu final.
- Merci Christine... d'être toi ! je savais en commençant que je t'aurai à mes cotés (au sens propre comme au sens figuré). Et ça s'est confirmé. Merci pour ces discussions et échanges sur nos vies respectives et les joies de la maternité. Merci pour tes relectures attentives, et pour

la synthèse judicieuse de mon travail. Un clin d'œil pour ta connaissance des arcanes administratifs et ton réseau étonnant !

- Merci Xavier, pour le temps partagé dans le bureau et autour d'une bière. Plus particulièrement merci pour l'harmonisation des formats de ces p\*\*\* de dates et les explications aériennes de R.
- Merci Evelyne (qui naturellement est proche de Xavier ;-p ) pour ces super moments à Nîmes autour des TCA, à Avignon autour du théâtre, au concert des Cowboys fringants, à Québec et à Paris autour d'une bière. Merci aussi pour tes conseils d'ex-doctorante avisée. Enfin merci pour ton amitié et l'occasion qu'elle m'offre de découvrir la culture québécoise.
- Merci Yet. Tu m'as appris qu'on pouvait regarder des chiffres en s'amusant (si si c'est possible !). Merci de ta patience alors que je ne comprenais même pas ce qu'était un chi-2 ; et pour mon premier article, issu de notre travail ensemble.
- Merci Caro pour nos discussions/café de 9h, 10h, 11h, 15h selon nos envies... Merci pour ton aide sur les programmations de SMR, ta relecture ; ta présence.
- Merci Neige pour les quelques semaines à travailler ensemble. J'ai été bluffée par tes compétences et ta rapidité. Je te tiens au courant dès que je me replonge dans la base de données !
- Merci Laura et Amélie pour vos relectures anglophones ; Clémentine pour la traite des vaches, le jogging et le handbook of eating disorders qui m'a sortie de bien des situations délicates ; Delphine pour la discussion clinique sur l'IMC désiré ; et pour les autres, burnout en tête : Lionel pour tes lectures de programmes R et ton concept social propre à toi ; Florian pour tes discussions sur le placebo et le masque de tes diapos, Merci Sophie pour le coté stats et génétique
- Merci d'avoir partagé mon quotidien : Agnès D, Aurélie, Kayigan, Christophe, Hélène, Valérie, Lama, Juliette B et Anne-Marie.
- Merci Emilie P pour le nettoyage de cette base de données.

Un immense merci à ceux qui, à un moment, m'ont accompagnée et soutenue de cette aventure épidémiologique : Renaud Legal pour ses cours de stats et sa patience, Paul Wallace pour son mentoring à distance, Patrick Chevallier, Pr Brodin, Pr Nougairède, Pr De Pouvoirville, Denis Pouchain.

Merci à l'EGPRN, particulièrement à Eva Hummers Pradier et Paul Van Royen ; JCMG et FayrGP.

Merci aux patients et à toute l'équipe de la CMME, particulièrement Jasna qui a permis des données de cette qualité. Merci beaucoup Christine Foulon pour ton aide lors du M2, et encore maintenant pour le travail sur les garçons, Sophie pour m'avoir accueillie en consult', Merci Christine Colson pour ton aide dans les archives et les sous sols de Ste Anne à la recherche des N° de sécurité sociale ; Annick

Brun. Merci Alexandra Pham-Scottez, Guillaume Lavoisy et Pr Guelfi pour les collaborations manuscrites.

Merci aussi à Elisabeth Feur et Brigitte Rémy avec qui j'ai eu plaisir à travailler, ainsi que ce groupe de travail HAS.

Merci à la SFMG pour leur soutien dans mon projet TCA-MG. Merci à Gilles pour ta patience en m'expliquant les concepts du DRC et la construction de l'OMG. Merci Didier, Luc et l'équipe d'Epiter, Anne Mosnier et Corinne Le Goaster pour le temps passé à discuté du projet. Même si il n'appartient pas officiellement au travail de thèse (snif) j'y ai beaucoup travaillé. Et je compte bien le terminer.

Merci à mes amis : Marianne et Sylvain (et leur famille au carré), Cécile et Cyril, Gaspard, Sophie M, Claire S, Anna et Aimery, Nono, Eloi et Léon devenu Ariel, Nico et Mathilde, Charlotte, et tous les autres. Spécial merci à Isabelle, Laurence et Alain. La liste n'est pas exhaustive et je vous remercie tous d'avoir été là, d'être là et je souhaite vivement pouvoir continuer à le penser.

Merci à ma famille.

- Merci Maman et Eric pour votre présence constante, rassurante et sans contraintes, et pour ce week-end complet de garde maximesque, qui m'a servi aussi à écrire ces remerciements.
- Merci Papa et Sylvie. Papa tu m'as soutenue et accompagnée dans ce projet un peu fou, tu y as cru. Merci. Et merci de ton aide sur les derniers jours laborieux de réécriture.
- Daphné, merci pour le plaisir que ça me procure de te parler
- Merci Uncle Ben pour ta gentillesse, j'ai confiance tu trouveras. Merci Vic d'avoir eu une excellente raison de te rapprocher.
- Merci Clément pour ton accueil chaleureux au 37 rue de la Croix Nivert ; Juliette pour les paquets de Polka et la 1<sup>ère</sup> Leffe ;p ; Catherine et Bertrand pour le relais que vous avez été ces derniers mois avec l'arrivée du Rarrrhou, et le regain de disponibilité ces dernières semaines ;

Enfin merci Marie Thérèse qui m'a apportée la tranquillité d'esprit, aussi quand Maxime était malade.

Romain, sans ton support moral, et financier, tout ceci n'était même pas envisageable. Je te remercie de ta confiance et de ton amour. Cette étape se termine... En route vers de prochaines aventures !

## TABLE DES MATIERES

<b>1    <i>Introduction Générale</i></b> .....	<b>16</b>
<b>1.1    Classifications psychiatriques des troubles des conduites alimentaires .....</b>	<b>18</b>
1.1.1    Définition de l'anorexie mentale : de Russell au DSM-V .....	19
1.1.2    Définition de la boulimie : de Russell au DSM-V.....	21
1.1.3    Les troubles de conduites alimentaires non spécifiques .....	21
<b>1.2    Présentation clinique.....</b>	<b>23</b>
1.2.1    Anorexie mentale .....	23
1.2.2    Boulimie.....	24
1.2.3    Etiopathogénie.....	25
1.2.4    Comorbidités psychiatriques .....	27
<b>1.3    Epidémiologie.....</b>	<b>28</b>
1.3.1    Prévalence .....	28
1.3.2    La prévalence augmente-t-elle ?.....	29
<b>1.4    Pronostic (hors mortalité).....</b>	<b>30</b>
1.4.1    Evolution de l'anorexie et de la boulimie.....	30
1.4.2    Complications de l'anorexie et de la boulimie .....	30
<b>1.5    Traitement.....</b>	<b>32</b>
1.5.1    Critères d'hospitalisation.....	33
1.5.2    Le contrat thérapeutique .....	33
<b>1.6    Objectifs de la thèse.....</b>	<b>34</b>
<b>2    <i>Méthode Générale</i>.....</b>	<b>36</b>
<b>2.1    Population .....</b>	<b>36</b>
2.1.1    La clinique des maladies mentales et de l'encéphale .....	36
2.1.2    Principes de prise en charge .....	36
2.1.3    Population d'intérêt.....	37
2.1.4    Contrat thérapeutique à la clinique des maladies mentales et de l'encéphale .....	37
2.1.5    Recueil de données.....	38
<b>2.2    Définitions des variables d'intérêt .....</b>	<b>41</b>
2.2.1    Définition de la Rupture de Contrat Thérapeutique .....	41
2.2.2    Mortalité.....	41
2.2.3    Procédure diagnostique du DSM-IV .....	43
<b>2.3    Description des variables .....</b>	<b>44</b>
2.3.1    Variables utilisées .....	44
2.3.2    Gestion des données .....	47

2.3.3	Données manquantes.....	49
<b>2.4</b>	<b>Analyses statistiques.....</b>	<b>49</b>
2.4.1	Analyses descriptives .....	49
2.4.2	Analyses bivariées et multivariées .....	50
2.4.3	Etude spécifique de la mortalité .....	50
<b>3</b>	<b>Rupture de contrat thérapeutique et anorexie mentale .....</b>	<b>52</b>
<b>3.1</b>	<b>Etat des lieux et objectifs .....</b>	<b>52</b>
<b>3.2</b>	<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>56</b>
3.2.1	Population d'étude .....	56
3.2.2	Analyses statistiques .....	56
<b>3.3</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>58</b>
3.3.1	Caractéristiques des patientes.....	58
3.3.2	Rupture de contrat thérapeutique .....	58
3.3.3	Analyse bivariée.....	60
3.3.4	Analyse multivariée.....	62
3.3.5	Ruptures du contrat thérapeutique précoces et tardives .....	63
<b>4</b>	<b>Mortalité et anorexie mentale.....</b>	<b>64</b>
<b>4.1</b>	<b>Etat des lieux et objectifs .....</b>	<b>64</b>
<b>4.2</b>	<b>Matériel et méthode.....</b>	<b>69</b>
4.2.1	Population, obtention du statut vital et des causes de décès.....	69
4.2.2	Analyses statistiques .....	69
<b>4.3</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>71</b>
4.3.1	Caractéristiques des patientes.....	71
4.3.2	Mortalité.....	72
4.3.3	Facteurs prédictifs de décès à l'admission .....	73
4.3.4	Facteurs prédictifs de mortalité « sur la vie ».....	75
4.3.5	Rupture de contrat thérapeutique et mortalité .....	75
<b>5</b>	<b>Boulimie et mortalité.....</b>	<b>78</b>
<b>5.1</b>	<b>Etat des lieux et objectifs .....</b>	<b>78</b>
<b>5.2</b>	<b>Matériel et méthode.....</b>	<b>82</b>
<b>5.3</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>82</b>
5.3.1	Caractéristiques des patientes boulimiques .....	82
5.3.2	Mortalité.....	84
5.3.3	Facteurs prédictifs de mortalité .....	84
5.3.4	Comparaison des patientes anorexiques aux patientes boulimiques .....	85

<b>6 Discussion.....</b>	<b>86</b>
<b>6.1 Rappel des principaux résultats .....</b>	<b>86</b>
<b>6.2 Points forts et limites.....</b>	<b>87</b>
6.2.1 Validité externe .....	88
6.2.2 Validité interne.....	88
<b>6.3 Rupture de contrat thérapeutique et anorexie mentale .....</b>	<b>93</b>
6.3.1 Description de la population .....	93
6.3.2 Facteurs prédictifs de rupture de contrat thérapeutique.....	93
6.3.3 Ruptures du contrat thérapeutique précoces et tardives .....	95
6.3.4 Propositions.....	95
6.3.5 Conclusion partielle .....	99
<b>6.4 Mortalité et anorexie mentale .....</b>	<b>100</b>
6.4.1 Mortalité.....	100
6.4.2 Causes de décès.....	100
6.4.3 Facteurs prédictifs de mortalité .....	101
6.4.4 Propositions.....	102
6.4.5 Conclusion partielle .....	103
<b>6.5 Mortalité et boulimie.....</b>	<b>104</b>
6.5.1 Caractéristiques de la population, décès et causes de décès .....	104
6.5.2 Facteurs prédictifs de mortalité .....	105
6.5.3 Comparaison des patientes anorexiques et boulimiques .....	105
6.5.4 De quoi meurent les boulimiques ? .....	106
6.5.5 Propositions.....	106
6.5.6 Conclusion partielle .....	107
<b>6.6 Implications et applications .....</b>	<b>108</b>
6.6.1 Les catégories diagnostiques.....	108
6.6.2 L'IMC désiré : un outil intéressant ?.....	109
6.6.3 Propositions.....	110
<b>7 Conclusion.....</b>	<b>112</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>114</b>

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Critères de définition de l'anorexie mentale : De Russell au DSM-V .....	20
Tableau 2. Critères de définition de la boulimie : de Russell au DSM-V .....	22
Tableau 3. Etudes ayant identifié des facteurs prédictifs de rupture de contrat thérapeutique chez des patients hospitalisés pour anorexie mentale. Revue de littérature .....	54
Tableau 4. Nombre d'études avec un facteur prédictif de rupture de contrat thérapeutique identifié pour les patients hospitalisés pour anorexie mentale .....	55
Tableau 5. Description des patientes selon le sous type d'anorexie mentale .....	59
Tableau 6. Description de la rupture de contrat thérapeutique, selon le sous type d'anorexie .....	60
Tableau 7. Facteurs prédictifs de rupture de contrat thérapeutique .....	61
Tableau 8. Facteurs prédictifs de décès mesurés à l'admission des adultes hospitalisés pour anorexie mentale en unité spécialisée. Revue de littérature .....	67
Tableau 9. Comparaison des patientes anorexiques perdues de vue aux non perdues de vue .....	72
Tableau 10. Causes de décès des 40 patientes anorexiques .....	73
Tableau 11. Comparaison des caractéristiques des patientes anorexiques non décédées aux patientes décédées pour les variables « à l'admission » .....	74
Tableau 12. Analyse multivariée : modèle « à l'admission » .....	74
Tableau 13. Comparaison des patientes anorexiques non décédées à celles décédées pour les variables « sur la vie » .....	76
Tableau 14. Analyse multivariée : modèle « sur la vie » .....	77
Tableau 15. Etudes portant sur le décès des adultes pris en charge pour boulimie. Revue de littérature .....	80
Tableau 16. Caractéristiques des patientes boulimiques au moment de l'hospitalisation .....	83

## TABLE DES ENCADRES

Encadré 1. Contenu du contrat thérapeutique .....	40
Encadré 2. Protocole de détermination des causes de décès .....	43

## TABLE DES FIGURES

Figure 1. Diagramme de la population étudiée .....	39
--	----

## TABLE DES PUBLICATIONS

Publication 1. Predictors of dropout for inpatient treatment for eating disorders. Data from a large French sample	
Publication 2. Dropout from inpatient treatment for anorexia nervosa: Critical review of the literature.	
Publication 3. Factors predictive of ten-year mortality in severe anorexia nervosa patients	
Publication 4. Mortality and its predictors in severe bulimia nervosa patients	

## TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1. Le contrat thérapeutique

ANNEXE 2. La motivation au changement

## LISTE DES ABREVIATIONS

AM : Anorexie mentale

AM-B/P : Anorexie mentale avec boulimie/comportement de purge

AM-R : Anorexie mentale restrictive

BDI : Beck depression inventory

BN : Bulimia nervosa, boulimie

CépiDC : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

CIM : Classification internationale des maladies

CMME : Clinique des maladies mentales et de l'encéphale

DSM-IV : Diagnostic and statistical manual- 4ème version

EAT : Eating attitude test

EDI : Eating disorder inventory

ED-NOS : Eating disorders not otherwise specified

ET : Ecart-type

HDRS : Hamilton depressive rating scale

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

IMC : Indice de masse corporelle

ISG : Indice de sévérité globale de la SCL-90R

OR : Odds Ratio

RR : Risque relatif

SCL-90R : Symptom check list- 90 items, version révisée

SMR : Standardized Mortalité Ratio ou Ratio de mortalité standardisé

TBM : Taux Brut de Mortalité

RCT : Rupture de contrat thérapeutique

TCA : Troubles des conduites alimentaires

TCA-NS : Troubles des conduites alimentaires-non spécifié (ED-NOS en anglais)

TS : Tentative de suicide

## PUBLICATIONS

### **Publications acceptées**

**Huas C**, Caille A, Godart N, Foulon C, Pham-Scottez A, Divac S, Dechartres A, Lavoisy G, Guelfi JD, Rouillon F, Falissard B. “Factors predictive of ten-year mortality in severe anorexia nervosa patients.” *Acta Psychiatrica Scandinavica*

**Huas C**, Godart N, Foulon C, Pham-Scottez A, Peyraque E, Dardennes R, Fedorowicz V, Falissard B, Rouillon F. “Predictors of dropout for inpatient treatment for eating disorders. Data from a large French sample.” *Psy Res* 23 May 2010 [Epub]

### **Publication soumise**

**Huas C**, Godart N, Caille A, Pham-Scottez A, Foulon C, Divac S, Lavoisy G, Guelfi JD, Rouillon F, Falissard B. “Mortality and its predictors in severe bulimia nervosa patients.”

*Soumis au British Journal of Psychiatry*

### **Publication en collaboration**

Wallier J, Vibert S, Berthoz S, **Huas C**, N Godart. “Dropout from inpatient treatment for anorexia nervosa: Critical review of the literature” *Int J Eat Disord.* 2009;42(7):636-47

### **Encadrement**

Master 2 recherche santé publique spécialité épidémiologie et thèse de médecine en santé publique.

*Facteurs prédictifs de mortalité chez des patientes hospitalisées pour trouble du comportement alimentaire* (A. Caille, Tours 2009)

## 1 Introduction Générale

Anorexie et boulimie sont caractérisées par une altération de la perception du poids et des formes entraînant des stratégies de contrôle de poids. Elles sont les deux troubles des conduites alimentaires (TCA) actuellement individualisés dans les classifications psychiatriques (APA 2000). Cette différenciation n'a de sens que si elle présente une utilité clinique ; c'est-à-dire si les troubles présentent des évolutions et des pronostics différents. Ce travail se propose d'étudier l'anorexie et la boulimie chez les femmes. En effet, ces pathologies sont essentiellement féminines<sup>1</sup> (van Hoeken *et al.* 2003).

Le phénomène anorexique est facilement identifiable avec un Indice de Masse Corporelle (IMC<sup>2</sup>) très bas et des comportements alimentaires stéréotypés. La maladie anorexique semble exister depuis toujours, mais son explication « rationnelle » a varié selon les époques et les sociétés. Les premières descriptions, identifiées rétrospectivement, remontent au XII<sup>ème</sup> siècle. Dans les siècles passés, le contrôle de l'appétit était lié à la piété ; aujourd'hui les femmes anorexiques aspirent à la perfection physique telle que définie par la société actuelle, c'est-à-dire la minceur.

Les notions de purges et de vomissements sont apparues en 1970. La définition de la boulimie est née de l'anorexie mentale : en 1979, elle était définie comme un « variant de l'anorexie mentale » (Russell 1979). Depuis 1980, la boulimie est reconnue comme un trouble indépendant de l'anorexie.

Ce travail a étudié, chez les femmes, l'anorexie mentale, stable à travers les siècles, et son corollaire récent, la boulimie. Les maladies anorexie et boulimie sont d'abord définies et décrites dans une perspective clinique, épidémiologique et psychopathogénique. Ensuite, ce travail s'est centré sur l'évolution de ces deux troubles, et leurs facteurs de mauvais pronostic.

---

<sup>1</sup> En moyenne 9 femmes pour 1 homme pour les diagnostics d'anorexie et de boulimie

<sup>2</sup> L'indice de masse corporelle est le rapport du poids sur la taille au carré. Il est considéré comme normal entre 20 et 25. En dessous de 15 on considère qu'il y a un risque vital. Au dessus de 25 on parle de surpoids. Un IMC supérieur à 30 définit l'obésité. L'IMC permet une comparabilité intra et inter patients

Les trois principaux axes de recherche de mon travail de thèse étaient les suivants :

- Rupture de suivi et ses facteurs prédictifs dans l'anorexie mentale (*cf chapitre 3*)

Le traitement de l'anorexie mentale (AM) est connu pour ses ruptures de suivi et particulièrement pour ses taux élevés de sorties prématurées en hospitalisation (de 20% à 51%) (Wallier *et al.* 2009). L'hospitalisation est encadrée par un contrat thérapeutique<sup>3</sup> dans un but de meilleure prise en charge. On parle alors de rupture de contrat thérapeutique (RCT). Ce sera le mot utilisé dans la suite du manuscrit. Les patientes qui rompent leur contrat thérapeutique ont un risque plus élevé de rechute dans l'année, montrent plus de symptômes dépressifs et de TCA lors de la réévaluation (Baran *et al.* 1995) et développent une maladie plus chronique et plus sévère (Strober *et al.* 1997).

- Mortalité et ses facteurs prédictifs dans l'anorexie mentale (*cf chapitre 4*)

En effet l'anorexie mentale est au premier rang des pathologies psychiatriques mettant en jeu le pronostic vital (Steinhausen 2002; Hoek 2006; Berkman *et al.* 2007). Mais ses facteurs prédictifs ont été peu étudiés.

- Mortalité et ses facteurs prédictifs dans la boulimie (*cf chapitre 5*)

Le risque de mortalité lié à la boulimie (notée BN pour bulimia nervosa) reste incertain (Hoek 2006; Berkman *et al.* 2007; Steinhausen 2009). Un étude récente a montré pour la première fois que la mortalité associée à ce trouble était élevée (Crow *et al.* 2009). Aucun facteur prédictif n'a été étudié. Pour anorexie et boulimie, connaître les facteurs prédictifs de mauvaise évolution permettrait peut être d'améliorer leur prise en charge.

---

<sup>3</sup> Le contrat thérapeutique est expliqué en 1.5.2 puis *chapitre 3*

## 1.1 Classifications psychiatriques des troubles des conduites alimentaires

De nombreuses classifications médicales ont coexisté et se sont succédées, particulièrement en psychiatrie (APA 1996). L'intérêt d'une classification diagnostique est de distinguer des groupes de patients qui évolueront différemment et qui répondront à des traitements différents (Walsh 2007). L'usage d'une classification commune définit mieux une population, et permet de la comparer soit à elle-même à travers le temps, soit à d'autres populations.

Les systèmes de catégorisation des troubles mentaux ont varié selon leur nombre de catégories diagnostiques et selon l'utilisation principale à laquelle ils étaient destinés : la clinique, la recherche ou l'établissement de statistiques. Ils différaient aussi selon l'importance relative accordée à l'étiopathogénie ou à l'évolution. Actuellement en psychiatrie, deux classifications principales coexistent : la Classification Internationale des Maladies (développée par l'Organisation Mondiale de la Santé, CIM-10 [www.who.int](http://www.who.int)) et le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual, 4<sup>e</sup> version développée par l'American Psychiatric Association, [www.psych.org](http://www.psych.org)). Elles sont assez proches. Elles représentent des approches syndromiques et cliniques du diagnostic psychiatrique. La recherche en psychiatrie utilise surtout la classification DSM, qui sera celle utilisée dans ce travail. La CIM ne sera pas décrite.

Le DSM-I (1952, inspiré de la CIM-6) a été le premier manuel officiel des troubles mentaux à se centrer sur l'utilité clinique. L'objectif 1er du DSM-III (APA 1980) a été de permettre des comparaisons inter ou intra population, donc de présenter un bon accord interjuge<sup>4</sup>. Pour cela, le DSM-III a introduit un nombre important d'innovations méthodologiques : des critères diagnostiques explicites et une approche descriptive qui tentait d'être neutre en ce qui concernait les théories étiologiques. Son système multiaxial tenait compte à la fois de la présentation clinique principale, des

---

<sup>4</sup> Accord entre deux observateurs ou plus sur la nature de ce qui est observé, classé ou ordonné lors d'une observation systématique

comorbidités et du retentissement sur la vie du sujet. Il se voulait utilisable à la fois par des chercheurs et des cliniciens.

A l'usage, le DSM-III révéla un grand nombre de contradictions. Ces incertitudes ont conduit à la modification des classifications et à la publication du DSM-III-R (révisé) (APA 1987), du DSM-IV (APA 1994) puis de son texte révisé le DSM-IV-TR (APA 2000). La publication du DSM-V est attendue pour 2012.

### **1.1.1 Définition de l'anorexie mentale : de Russell au DSM-V**

Le *tableau 1* rassemble les principales définitions catégorisées utilisées dans l'anorexie mentale. En résumé, toutes les classifications reprennent la notion de la peur de prendre du poids et de la perturbation de l'image du corps. A partir de la classification de Feighner (Feighner *et al.* 1972), elles quantifient la perte de poids soit par rapport à soi-même (Feighner *et al.* 1972), soit par rapport à des courbes de références (APA 1980; APA 1987; APA 1994; APA 2000). La qualification de cette perte de poids a évolué. Elle est passée de 25% du poids initial (Feighner *et al.* 1972) ou de la courbe de référence (APA 1987) à 15% en dessous de la normale fixée dans le DSM-III. Dans le DSM-IV-TR, le seuil est fixé à un indice de masse corporelle  $< 17.5 \text{ kg/m}^2$ .

Les critères d'exclusion du DSM-III n'ont pas été repris dans les classifications suivantes. L'aménorrhée est apparue dans le DSM-III-R mais devrait disparaître dans le DSM-V (APA). Dans le DSM-IV apparaissent la notion de déni et les deux sous types : restrictifs et « avec crise de boulimie/vomissements ou prise de purgatifs » (*binge-eating/purgating type*, qui sera noté AM-B/P dans la suite du manuscrit).

**Tableau 1.** Critères de définition de l'anorexie mentale : De Russell au DSM-V

Description des éléments diagnostiques	Russell (1970)	Feighner (1972)	DSM III (1980)	DSM III R (1987)	DSM IV (1994) DSM-IV-TR (2000)	DSM-V (2012) propositions
<b>Nombre de critères</b>	3	5	5	3	4	3
<b>Caractéristiques de l'évolution par rapport à la classification précédente</b>	xx	xx	1 <sup>ère</sup> définition à ne pas être une définition d'auteur	- Suppression du diagnostic différentiel - Ajout aménorrhée	Introduction du mot déni	Retrait aménorrhée
<b>Peur de prendre du poids persistante malgré amaigrissement et/ou perte de poids volontaire</b>	oui	oui	oui	oui	oui	oui
<b>Perturbation de l'image du corps</b>	oui	oui	oui	oui	oui	oui
<b>Quantification de la perte de poids</b>	non	>25% du poids initial	>25% du poids initial	conduisant à un poids de 15% inférieur à la normale	conduisant à un poids de 15% inférieur à la normale	conduisant à un poids de 15% inférieur à la normale
<b>Sous types d'anorexie restrictif et purgatif (épisode actuel)</b>	non	non	non	non	Oui « régulier »	Oui « régulier »
<b>Critère d'exclusion/diagnostic différentiel dans la critérisation</b>	non	Oui (physique et psychiatrique)	Oui (physique)	non	non	non
<b>Déni de la gravité</b>	non	non	non	non	oui	oui
<b>Désordre endocrinien dont l'aménorrhée</b>	oui	oui + lanugo, bradychardie	non	oui	oui	non
<b>Comportements compensatoires de type purgatif</b>	non	oui	non	non	oui	oui
<b>Activité physique excessive</b>	oui	oui « périodes d'hyperactivité »	non	non	non	
<b>Age d'apparition</b>	non	Avant 25 ans	Classés dans les troubles de la 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> enfance ou de l'adolescence	non	non	non

### **1.1.2 Définition de la boulimie : de Russell au DSM-V**

Le *tableau 2* résume les principales définitions catégorisées utilisées dans la boulimie. A sa création en 1979 (Russell 1979), la définition de la boulimie reposait sur trois critères : les comportements boulimiques « pulsions irrésistibles et impérieuses à manger avec excès », les comportements compensatoires et la « peur de devenir gros ». Sa définition ne comportait aucun élément ni de fréquence ni de quantité. A partir du DSM-III la définition de la boulimie reposait sur 5 critères (APA 1980). La définition de la crise de boulimie comportait des critères de durée (« limité ») et de quantité (« grande »). La crise de boulimie a été très détaillée dans le DSM-III mais ces détails n'ont pas été repris par la suite (être caché, conscience du caractère anormal de la crise, etc.). La dépression était aussi un élément clinique du DSM-III. Dans le DSM-III-R, on pouvait être à la fois anorexique et boulimique ; ce qui n'a plus été le cas dès le DSM-IV compte tenu de l'apparition des sous types anorexiques. Pour la boulimie, le DSM-IV définit également 2 sous types pour caractériser l'épisode actuel : avec ou sans comportements compensatoires.

### **1.1.3 Les troubles de conduites alimentaires non spécifiques**

A côté de l'anorexie et la boulimie caractérisées, il existe dans la classification du DSM une troisième catégorie appelée troubles des conduites alimentaires non spécifiés autrement (TCA-NS ou *EDNOS*<sup>5</sup>, en anglais). On y trouve essentiellement des formes subsyndromiques d'anorexie ou de boulimie, c'est-à-dire ne répondant pas strictement aux critères définis. On y trouve également l'hyperphagie boulimique, caractérisée par une surconsommation alimentaire, avec perte de contrôle, mais sans stratégies de contrôle du poids.

---

<sup>5</sup> Eating Disorders Not Otherwise Specified

**Tableau 2. Critères de définition de la boulimie : de Russell au DSM-V**

Définitions diagnostiques	Russell (1979)	DSM III (1980)	DSM III R (1987)	DSM IV (1994)	DSM-V (2012)
<b>Caractéristiques de l'évolution par rapport à la classification précédente</b>		Purgatifs détaillés	- Notion d'exercice physique - Suppression dépression	- 2 sous-types restrictif avec ou sans comportements compensatoires - Notion de fréquences pour les purges	Changement de fréquence des épisodes boulimatiques et de purges
<b>Crise de boulimie</b>	oui	oui	oui	oui	oui
> quantité de nourriture ingérée	avec excès.	grande	large	largement supérieure à ce que la plupart des personnes absorberaient en une période de temps similaire et dans des circonstances similaires	largement supérieure à ce que la plupart des personnes absorberaient en une période de temps similaire et dans des circonstances similaires
> durée de la crise	non	temps limité <2h	temps limité	temps limité <2h	temps limité <2h
> fréquence des crises de boulimie	non	répétés	Au moins 2 par semaine en moyenne pendant au moins 3 mois	au moins 2 fois par semaine pendant 3 mois	Au moins 1 fois par semaine pendant 3 mois
> variations pondérales	non	oui	non	non	non
<b>Comportements compensatoires pour éviter la prise de poids</b>	Vomissements volontaires Purgatifs	régimes très restrictifs, vomissements provoqués laxatifs diurétiques	Vomissements provoqués laxatifs diurétiques, régime strict ou jeûne, exercices physiques importants	vomissements provoqués; laxatifs, diurétiques, lavements, ou autres médications; jeûne exercice physique excessif	vomissements provoqués; laxatifs, diurétiques, lavements, ou autres médications; jeûne exercice physique excessif
> fréquence	non	non	Régulièrement	au moins 2 fois par semaine pendant 3 mois	Au moins 1 fois par semaine pendant 3 mois
<b>peur morbide de devenir gros /Préoccupations excessives et persistantes concernant le poids et les formes corporelles</b>	oui	non	oui	non	non
<b>Sentiment de perte de contrôle</b>	non	oui	oui	oui	oui
<b>Estime de soi excessivement influencée par l'apparence corporelle et par le poids</b>	non	non	non	oui	oui
<b>Diagnostic différentiels</b>	non	anorexie mentale ou autre trouble physique identifié	non	Ne pas survenir exclusivement pendant des épisodes d'AM	Ne pas survenir exclusivement pendant les épisodes d'AM

## 1.2 Présentation clinique

L'anorexie et la boulimie sont souvent associées, simultanément ou successivement. Près de la moitié des patientes anorexiques auront, à un moment ou un autre, les critères diagnostiques de la boulimie (Fichter *et al.* 2007). Le passage de la boulimie à l'anorexie est plus rare (Fichter *et al.* 2007). Une altération de la perception du poids et des formes du corps est une caractéristique essentielle à la fois de l'AM et de la BN.

### 1.2.1 Anorexie mentale

L'anorexie se caractérise par le refus de maintenir le poids corporel à une valeur minimum considérée comme normale et compatible avec une vie normale. Les patientes qui en souffrent ont une peur intense de prendre du poids, peur qui n'est en général pas soulagée par la perte de poids. Elles souffrent d'une altération significative de la perception de la forme ou de la taille de leur propre corps en se focalisant sur certaines parties plus particulièrement. Le syndrome anorexique regroupe la triade anorexie-amaigrissement-aménorrhée. L'anorexie ou perte d'appétit n'est présente que secondairement. Dans un premier temps, il s'agit d'une lutte active contre la faim avec des comportements de restriction alimentaires volontaires extrêmes qui peuvent donner lieu à des manipulations ou dissimulations vis-à-vis de l'entourage. Habituellement la perte de poids résulte essentiellement de la réduction de la prise alimentaire. Certains sujets commencent par exclure de leur régime les aliments qu'ils pensent riches en calorie et la plupart finissent par adopter un régime extrêmement restrictif qui se limite parfois à quelques aliments. Les autres stratégies de contrôle/perte de poids sont les vomissements provoqués, l'emploi abusif de médicaments à visée purgative (diurétiques et laxatifs) et l'exercice physique accru et excessif.

Des attitudes alimentaires aberrantes peuvent coexister : sélection des aliments, tri dans l'assiette, découpage des aliments en portions minuscules, consommation excessive de poivre, moutarde ou plats

brûlants, lenteur à l'ingestion, ou à l'inverse prise rapide et automatisée, aliments consommés sans ordre logique au cours du repas.

L'anorexie mentale est scindée en deux sous types :

- Type Restrictif noté AM-R dans le reste du manuscrit, pour des patientes souffrant des comportements uniquement restrictifs
- Type avec crises de boulimie/vomissements ou prise de purgatifs (« binge-eating/purging type »), noté AM-B/P. En général boulimie et purges sont associées.

#### *Déni et ambivalence*

Il s'agit d'un déni par la patiente du poids bas et de son impact négatif sur la santé. Le déni est caractéristique de l'AM et la différencie des autres pertes de poids. Il est majoré au début du syndrome anorexique (Viglione *et al.* 2006). Déni et ambivalence, forme moindre de déni, sont fréquents dans l'AM. Ils sont un obstacle majeur à la prise en charge (NICE 2004). L'adhésion au traitement peut être difficile à obtenir.

### **1.2.2 Boulimie**

La boulimie est caractérisée par des épisodes répétés de frénésie alimentaire suivis de comportements compensatoires inappropriés tels que vomissements provoqués, emploi abusif de laxatifs, diurétiques et autres médicaments, jeûne et exercice physique excessif. Les crises de boulimie correspondent à des pulsions impérieuses de manger en excès, en dehors de toute sensation de faim. Les patientes, après une période plus ou moins longue de lutte anxiante, passent à l'acte et ont alors le sentiment de perte de contrôle. La crise s'interrompt par défaut de nourriture, inconfort digestif ou parce qu'un événement extérieur vient l'interrompre. L'estime de soi de ces patientes est influencée de manière excessive par la forme et le poids du corps.

Deux sous-types de boulimie sont différenciés : celui avec vomissements ou prise de purgatifs, et celui sans vomissements ni prise de purgatifs où d'autres conduites compensatoires sont mises en place (jeûne ou exercice physique). Compte tenu de l'absence d'études sur l'influence de sous type

retrouvées dans la littérature (van Hoeken *et al.* 2009), cette distinction n'a pas été utilisée dans la suite du travail.

### **1.2.3 Etiopathogénie**

L'anorexie mentale et la boulimie ont une étiologie multifactorielle. Elles résultent d'une interaction entre le contexte socio-culturel et l'individu et ses spécificités.

#### *Influence socioculturelle*

La notion absolument centrale de « peur de devenir gros » dans la définition actuelle de l'AM n'est apparue qu'en 1970. Jusqu'en 1970 les médecins seraient-ils passés à coté du tableau clinique ? En dépit de l'évolution du vocabulaire pour la décrire, la maladie sous jacente est stable au fil du temps. L'influence sociale dans les comportements d'auto-restriction à travers les siècles a été étudiée (Brumberg 1985). La présentation rationnelle de ces comportements d'autoprivation extrêmes a évolué au fil du temps, s'adaptant à l'époque où elles étaient formulées.

Actuellement on peut noter l'importance des médias qui façonnent en grande partie les représentations du corps idéal. Les publicités et articles de magazines destinés aux femmes font surtout l'apologie de la minceur (régimes amincissants, calories), tandis que les publicités et articles destinés aux hommes mettent l'accent sur le muscle (machines de musculation, fitness, etc) (Mickalide 1990). L'image du corps idéal diffère chez les garçons et chez les filles. Dans le cadre des TCA, les garçons sont d'ailleurs plus préoccupés par la carrure et le muscle, alors que les filles sont davantage préoccupées par le poids. (Davis *et al.* 2000).

#### *Vulnérabilité biologique sous jacente au trouble*

Plusieurs hypothèses ont été évoquées. Elles ne permettent pas de comprendre comment s'opère le passage d'un dysfonctionnement neurobiologique à la pathologie, d'autant que les dysfonctionnements observés sont souvent secondaires aux perturbations énergético-nutritionnelles induites par le TCA.

- **Un désordre endocrinien préexistant.** Par exemple, un dysfonctionnement du système Neuropeptide Y-Leptine-Ghréline a été évoqué dans l'AM. Le neuropeptide Y appartient à la voie orexigène, la leptine est l'hormone de la satiété, la ghréline celle de la faim (Guilbaud *et al.* 2008).
- **Une prédisposition génétique.** Une vulnérabilité familiale aux TCA a été mise en évidence (Lilenfeld *et al.* 1998; Kaye *et al.* 2004), aboutissant à la recherche de phénotypes voire à la recherche moléculaire. Il s'agit d'un champ complexe où de nombreux neuromédiateurs interagissent dans les boucles de régulation de la satiété et de la faim. Ceci explique la difficulté à repérer un gène candidat de l'AM ou la BN (Guilbaud *et al.* 2008). La transmission est probablement oligogénique voire polygénique.
- **Un défaut de régulation homéostatique.** Le poids des patientes souffrant d'anorexie mentale est davantage régulé par des normes extérieures que par un mécanisme de régulation interne (Russell *et al.* 1975). Dans l'expérience de Russell, hommes et femmes étaient plus sensibles au poids indiqué par la balance qu'à leur perception interne (mis en évidence grâce à un « trucage » de balance). Ils s'imaginaient plus larges et plus gros qu'ils ne l'étaient ce qui confirmait la notion de distorsion corporelle. Ce défaut de perception corporelle était d'autant plus marqué que la perte de poids était importante (Russell *et al.* 1975). A l'inverse, les mécanismes de contrôle homéostatiques contrent le jeûne par des épisodes de frénésie alimentaire, eux-mêmes compensés par les vomissements. Les symptômes boulimiques peuvent être induits par le jeûne prolongé (Connan *et al.* 2003).

### *Supports psycho-pathologiques*

- **Théorie psychanalytique** (et théories apparentées) : la problématique de séparation/individuation de l'adolescent ou du jeune adulte est un des nœuds du trouble (Dupont *et al.* 2008). Cette approche place aujourd'hui la problématique de l'identité au cœur des TCA, soulignant l'importance du conflit dépendance/autonomie et la vulnérabilité fondamentale de ces patientes.
- **Théorie addictive** : l'AM peut se voir comme une dépendance internalisée avec un affranchissement de l'extérieur. Le plaisir naît du sentiment de contrôle et de maîtrise de la faim. On parle alors d'addiction au jeûne. De même dans la boulimie, une sensation de vide précède la crise de frénésie alimentaire, plaisir ou soulagement accompagnent la perte de contrôle qui est suivie d'une forte culpabilité. Pour anorexie et boulimie, le trouble peut s'autonomiser, envahissant l'individu et l'empêchant d'avoir une vie normale.
- **Une manifestation de fonction adaptative** : l'anorexie et la boulimie peuvent être interprétées comme des expressions comportementales d'un mal être. Les jeunes ayant des facteurs de vulnérabilité aux TCA auraient recours à ces manifestations dans le but de contrôler et/ou aménager ce mal-être (Vitousek *et al.* 1998).

Dans tous les cas une perturbation isolée ne peut pas être tenue responsable de l'induction du trouble de conduite alimentaire. Toutes ces approches aident à la compréhension de l'étiopathogénie du trouble, qui reste encore mal comprise. Il est certain que le poids des facteurs environnementaux est majeur.

#### **1.2.4 Comorbidités psychiatriques**

Les comorbidités psychiatriques sont plus fréquentes chez les patientes souffrant de TCA qu'en population générale, en particulier les troubles de l'humeur (Godart *et al.* 2007), les troubles anxieux (Godart *et al.* 2002; Godart *et al.* 2003; Kaye *et al.* 2004) et les conduites addictives (Patton *et al.* 2008). TCA et comorbidités sont souvent intriqués et il est difficile de savoir lequel précède l'autre

(Kaye *et al.* 2004; Godart *et al.* 2007). Peu d'études sur l'intrication TCA et comorbidités psychiatriques existent et leur comparabilité est très réduite, car elles présentent de grandes variations dans les définitions des pathologies et le type de recrutement (Godart *et al.* 2006).

La présence de comorbidités semble être un marqueur de risque de pathologie plus « compliquées », pour la patiente avec une évolution moins bonne (Rowe *et al.*) et pour les soignants dans le cadre de la prise en charge. En effet, les patients ayant un trouble de la personnalité comorbide ont plus fréquemment des antécédents de tentatives de suicide, un nombre plus élevé d'hospitalisations en psychiatrie, un plus haut degré de dysfonctionnement familial, un niveau socio-économique plus bas que les patientes sans troubles de la personnalité (Pham-Scottez 2008). Chez les patientes hospitalisées pour TCA, c'est-à-dire avec un trouble sévère, les comorbidités psychiatriques sont très fréquentes (plus de 70%) (Vrabel *et al.* 2009).

## 1.3 Epidémiologie

### 1.3.1 Prévalence

La prévalence des TCA varie avec la définition utilisée (forme complète ou partielle) ou dans la population observée (population générale ou file active de patients) (Green *et al.* 2001).

#### *Formes partielles ou subsyndromiques*

En population générale, les formes subsyndromiques ont une prévalence estimée à 5 % (Wade *et al.* 2009). Ce sont soit des formes prodromiques de TCA, soit des formes résolutives, soit des formes évoluant sur un mode mineur. Cinquante pour cent des sujets consultant pour TCA auraient une forme subsyndromiques (APA 2006; Patton *et al.* 2008). Près de 10% des jeunes filles entre 15 et 17 ans ont des troubles partiels des conduites alimentaires ; et dans un cas sur six, le trouble persistera après 20 ans d'évolution (Patton *et al.* 2008).

### *Formes complètes*

L'AM répondant aux critères diagnostiques du DSM-IV présente une prévalence en population générale féminine varie de 0,9 % à 2,2 % (Steinhausen 2002; Keski-Rahkonen *et al.* 2007). L'AM débute le plus souvent après la puberté, avec un âge moyen de début de 17 ans. La boulimie définie selon le DSM-IV atteint 1% environ de la population féminine.

#### **1.3.2 La prévalence augmente-t-elle ?**

Quelques études en population générale montreraient une augmentation régulière de l'anorexie mentale depuis 1930 jusqu'aux années 1970 chez les femmes âgées de 15 à 19 ans (Lucas *et al.* 1999) (Hoek 2006; Keski-Rahkonen *et al.* 2007). Plusieurs hypothèses ont tenté d'expliquer ces chiffres, autrement que par l'augmentation de la fréquence du trouble.

Tout d'abord, les médecins sont mieux formés à ces pathologies et les parents plus sensibilisés à ses dangers. En effet, la prévalence en population clinique (médecine générale ou soins spécialisés) dépend à la fois de la fréquence de la pathologie dans la population considérée, de la demande de soins, de la saturation ou non de l'offre de soins et de la capacité des praticiens à faire le diagnostic.

Ensuite les symptômes pourraient être des manifestations d'autres maladies psychiatriques, dont la présentation s'adapterait à l'époque (Russell *et al.* 1989). Il ne s'agirait pas de maladie anorexique ou boulimique mais de comportements anorexiques ou boulimiques attribuables à une pathologie psychiatrique comme la psychose. Ces psychoses s'exprimeraient sous forme de AM ou BN du fait de la crainte de la graisse, de l'obésité et du culte de la minceur dans nos sociétés occidentales (Russell *et al.* 1989). Ce phénomène, appelé pathoplasticité, se caractérise par une évolution rapide de l'expression des maladies en fonction de la société. La pathoplasticité est fréquente en psychiatrie (Hare 1981).

## 1.4 Pronostic (hors mortalité)

### 1.4.1 Evolution de l'anorexie et de la boulimie

L'évolution des TCA est extrêmement variable. Elle diffère selon le type de TCA et la gravité des troubles. Il existe des évolutions spontanées vers la guérison. En population générale, le taux de guérison à 5 ans était de 66,8% pour les patientes anorexiques<sup>6</sup> (Keski-Rahkonen *et al.* 2007) et de presque 55% pour les boulimiques<sup>6</sup> (Keski-Rahkonen *et al.* 2009).

Prises en charge, l'anorexie et la boulimie évoluent dans 50% des cas favorablement sous 10 ans avec un amélioration des troubles (Keel *et al.* 1997; Steinhausen 2002); dans 25% des cas vers une amélioration nette mais avec persistance de troubles psychologiques (Fichter *et al.* 2007). Pour 25%, l'évolution est défavorable avec une chronicisation des troubles alimentaires (Quadflieg *et al.* 2003), un risque élevé de développer un trouble dépressif (Patton *et al.* 2008) et des complications somatiques (Nicolas 2008). Après 6 ans d'évolution, la prise en charge aboutit à 50% de rechutes dans l'AM et à 30% dans la boulimie (Quadflieg *et al.* 2003).

Les TCA sont dits chroniques après 4 ans d'évolution (Nicolas 2008). La chronicisation est de moins bon pronostic pour l'anorexie que pour la boulimie (Fichter *et al.* 2007).

### 1.4.2 Complications de l'anorexie et de la boulimie

Les conséquences physiques (Mitchell *et al.* 2006) et psychologiques (Serpell *et al.* 2003) sont préoccupantes et s'aggravent à long terme. Elles varient selon leur cause :

#### 1.4.2.1 Liées à la dénutrition

La dénutrition entraîne une symptomatologie digestive (constipation, douleurs abdominales), cardio-vasculaire (hypotension, bradycardie), rénale, métabolique (frilosité, hypothermie), infectieuse

---

<sup>6</sup> diagnostics complets et partiels d'après le DSMIV

(susceptibilité aux infections). Un trouble des phanères est possible avec une sécheresse cutanée, un lanugo<sup>7</sup>, une perte de cheveux et des ongles cassants. Des œdèmes périphériques peuvent aussi apparaître, surtout lors de la reprise de poids, ou à l'arrêt des laxatifs/diurétiques.

A plus long terme, la dénutrition entraîne un retard staturo-pondéral (surtout lors des débuts précoces), une infertilité (liée du déficit hormonal oestro-progestatif d'origine hypothalamique), une ostéoporose (avec une augmentation du risque fracturaire).

#### 1.4.2.2 Liées aux vomissements et à la prise de purgatifs

Récurrents, les vomissements peuvent entraîner une altération puis une perte de l'émail dentaire, des caries, des gingivites et stomatites jusqu'à la chute de dents par déchaussement. Ils peuvent aussi provoquer des déchirures œsophagienne, voire une rupture gastrique.

Des troubles hydro électrolytiques peuvent résulter des vomissements ou de la prise de purgatifs, et se compliquer de troubles du rythme (avec un risque létal).

#### 1.4.2.3 Complications psycho-sociologiques

Sur le plan psychologique, on observe la mise en place de ritualisation, une rigidité des attitudes avec appauvrissement de la vie relationnelle, affective et sexuelle, un isolement social et un retentissement sur la vie professionnelle.

---

<sup>7</sup> duvet corporel sur le tronc

## 1.5 Traitement

La prise en charge de l'anorexie et de la boulimie est difficile (Vandereycken 2003; Halmi *et al.* 2005) notamment à cause du déni et de l'ambivalence des patientes face à leur maladie et à sa prise en charge.

La prise en charge doit particulièrement tenir compte :

- des risques somatiques, d'autant plus présents que les troubles se sont chronicisés, *vu en I.4*
- du risque d'échec thérapeutique, très élevé dans les TCA. La rupture de suivi est aussi très fréquente, *cf chapitre 3*
- et du risque de décès lié particulièrement à la dénutrition ou au suicide (Steinhausen 2002; Berkman *et al.* 2007). La mortalité est détaillé dans les *chapitres 4* pour les patientes AM et *5* pour les patientes BN.

Le retour au poids normal (équivaut à un IMC > 20) est le seul traitement efficace des complications à long terme de l'anorexie mentale.

Selon une étude finlandaise, seules la moitié des patientes anorexiques et moins du tiers des patientes boulimiques (diagnostics complets et partiels) étaient prises en charge par le système de soin (Keski-Rahkonen *et al.* 2007; Keski-Rahkonen *et al.* 2009). Etonnamment, les patientes prises en charge présentaient la même évolution de leur TCA que celles non prises en charge. En fait, la prise en charge améliorerait le pronostic des patientes les plus graves en les ramenant à un niveau équivalent à celui des patientes moins graves, non prises en charge. Le traitement éviterait la chronicisation et l'enkystement de certains comportements.

Une prise en charge multidimensionnelle de l'anorexie mentale est recommandée (NICE 2004; APA 2006). Le travail en commun de plusieurs disciplines pour les soins de l'anorexie mentale se justifie à la fois par l'étiologie multifactorielle (composantes individuelles, familiales et culturelles) (Godart *et al.* 2008) et par la prise en compte de la composante somatique (Gicquel 2008). La prise en charge nécessite une approche synergique associant la psychothérapie individuelle et des objectifs visant la normalisation des habitudes alimentaires et le respect des besoins nutritionnels.

Le plus souvent l'essentiel de la prise en charge des patientes ayant un TCA se fait en ambulatoire (NICE 2004; APA 2006).

### **1.5.1 Critères d'hospitalisation**

Cependant, pour une minorité de patientes AM, les plus graves, l'hospitalisation peut être nécessaire pour restaurer l'état physique ou lorsque le pronostic vital est engagé (NICE 2004; APA 2006). Il n'existe aucune preuve que l'hospitalisation confère un avantage à long terme. Elle confère un avantage à court terme pour sauver les patientes à haut risque de complications somatiques graves (NICE 2004). L'hospitalisation est également recommandée lorsque le trouble ne s'est pas amélioré malgré une prise en charge ambulatoire appropriée, ou lorsqu'il y a un risque grave de suicide ou d'automutilation (NICE 2004; APA 2006). L'hospitalisation permet une extraction de la patiente de son environnement habituel, rendant plus facile l'application des techniques comportementales. La place de l'hospitalisation dans la boulimie est moins codifiée que pour l'AM (NICE 2004; APA 2006; Gicquel 2008). Elle est parfois décidée pour une brève durée avec pour objectif d'interrompre les accès boulimiques (état de mal boulimique) ou des vomissements subintrants. Lorsque les patientes sont dans un déni total de leur trouble et de leur gravité, y compris du risque létal, une hospitalisation sous contrainte est possible (NICE 2004; APA 2006; Gicquel 2008).

### **1.5.2 Le contrat thérapeutique**

Le contrat thérapeutique est conclu entre la patiente et l'équipe soignante. Son principe est appliqué aux soins ambulatoires et hospitaliers.

Il permet de stabiliser la relation thérapeutique (Baran *et al.* 1995; Howard *et al.* 1999; Godart *et al.* 2005) et de gérer l'ambivalence voire le déni des patientes. Il comprend des objectifs comportementaux (diversification de l'alimentation, arrêt des vomissements...) et parfois des objectifs de poids, particulièrement quand la patiente a un IMC inférieur à la normale (patientes AM).

## 1.6 Objectifs de la thèse

Les patientes hospitalisées pour TCA sont celles ayant une pathologie très sévère. Il est important de mieux les connaître puisque ce sont les plus à risque de complications (particulièrement échec de traitement et décès). Dans l'AM la RCT est fréquente et cliniquement considérée comme de mauvais pronostic. La mortalité des patientes anorexiques sévères est importante mais ses facteurs prédictifs restent mal identifiés. La mortalité liée à la pathologie boulimique sévère est mal connue.

L'objectif de cette thèse est donc d'étudier la RCT et la mortalité pour une cohorte de patientes hospitalisées pour TCA sévère de 1988 à 2004. Le travail se décompose en trois chapitres :

- pour les patientes anorexiques : détermination de la fréquence de RCT, description des patientes ayant présenté une RCT et étude de ses facteurs prédictifs (cas/témoin). (*cf chapitre 3*)
- pour les patientes anorexiques : déterminer la mortalité et la comparer avec celle des femmes françaises du même âge (calcul de SMR), décrire les causes de décès et identifier des facteurs prédictifs de mortalité. (*cf chapitre 4*)
- pour les patientes boulimiques<sup>8</sup> : déterminer la mortalité et la comparer avec celle des femmes françaises du même âge (calcul de SMR), décrire les causes de décès et identifier des facteurs prédictifs en cas de surmortalité. (*cf chapitre 5*)

Deux questions articulent ces chapitres entre elles :

- Chez les patientes anorexiques, quels étaient les effets à long terme de la RCT sur la mortalité ?
- Les facteurs prédictifs de mortalité étaient-ils les mêmes pour les patientes AM et BN ?

---

<sup>8</sup> L'étude de la RCT chez les patientes boulimiques n'a pas pu être faite faute de temps et de l'absence de consensus international sur leur prise en charge hospitalière

Le chapitre méthode générale (*chapitre 2*) décrit la population d'étude. Ensuite chaque axe de recherche est présenté selon le plan suivant : état des lieux avec une revue de la littérature, méthodologie spécifique et présentation des résultats (*cf chapitres 3, 4 et 5*). Une discussion générale reprend les points forts et faibles communs à ces trois parties, commente chacune des parties puis propose des perspectives plus générales (*cf chapitre 6*).

## 2 Méthode Générale

### 2.1 Population

#### 2.1.1 La clinique des maladies mentales et de l'encéphale

La Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (CMME) est un service de psychiatrie adulte non sectorisé qui comprend quatre unités d'hospitalisations dont une unité hyperspecialisée dans la prise en charge des troubles des conduites alimentaires. Elle accueille des patients des deux sexes, atteints de troubles très sévères. L'unité est mixte. Leur état général peut être très altéré. Ces patients souffrent essentiellement des TCA anorexiques ou boulimiques. La quasi-totalité des hospitalisations sont programmées. En effet la demande d'hospitalisation est forte et les patients doivent parfois attendre plusieurs mois avant l'hospitalisation.

#### 2.1.2 Principes de prise en charge

Dans le cadre d'une hospitalisation à la CMME, la prise en charge psychiatrique des patients est pluridisciplinaire (Gicquel 2008). L'équipe est composée de deux psychiatres, de deux psychologues, d'infirmières et d'aides soignantes, d'un chef de clinique, de deux internes en psychiatrie, d'un psychomotricien, d'une art-thérapeute, d'une assistante sociale, d'un socio esthéticien, un kinésithérapeute, et des stagiaires. Les modalités globales de prise en charge étaient identiques pour tous les patients.

Les problèmes somatiques sont eux pris en charge dans les services de médecine ou de réanimation.

## 2.1.3 Population d'intérêt

### 2.1.3.1 Critères d'inclusion

Les patientes hospitalisées pour la 1<sup>ère</sup> fois à la CMME entre 1988 et 2004 et atteintes d'une anorexie ou boulimie, définies selon les critères DSM-IV, ont été incluses (n=859). *Voir figure 1.*

### 2.1.3.2 Critères d'exclusion

- Les hommes (n=41) ont été exclus de l'étude. *Voir figure 1*
- Les patientes hospitalisées pour troubles des conduites alimentaires non spécifiques (c'est-à-dire les patientes qui ne remplissent pas les critères d'un trouble alimentaire spécifique), n'ont pas été étudiées compte tenu de l'hétérogénéité des troubles regroupés sous l'appellation (n=109).
- Le refus de participer
- L'incapacité à lire et/ou comprendre le français et donc dans l'incapacité de remplir les questionnaires.

Les deux dernières situations ne se sont pas présentées.

## 2.1.4 Contrat thérapeutique à la clinique des maladies mentales et de l'encéphale

### 2.1.4.1 Principe

L'hospitalisation programmée est libre mais contractuelle. Une préparation à la prise en charge hospitalière est effectuée en amont et l'hospitalisation débute par une semaine d'observation. A la fin de la 1<sup>ère</sup> semaine, un contrat de soins est élaboré avec des objectifs thérapeutiques adaptés à la patiente. Le contrat thérapeutique vise à établir une relation de coopération entre la patiente et ses thérapeutes sur le programme de soins. Il fixe la durée des soins, les objectifs à atteindre et les moyens à mettre en œuvre. Il constitue à la fois une référence partagée tout au long de la prise en charge et un document de synthèse de l'ensemble des soins engagés. Le contrat est un outil d'aide pour gérer l'ambivalence de la patiente face à son trouble et d'homogénéisation de la prise en charge au sein de

l'équipe (Vandereycken 2003). L'efficacité de cette prise en charge contractuelle n'est pas évaluée mais très utilisée de par le monde (*cf chapitre 3*).

#### 2.1.4.1 Description

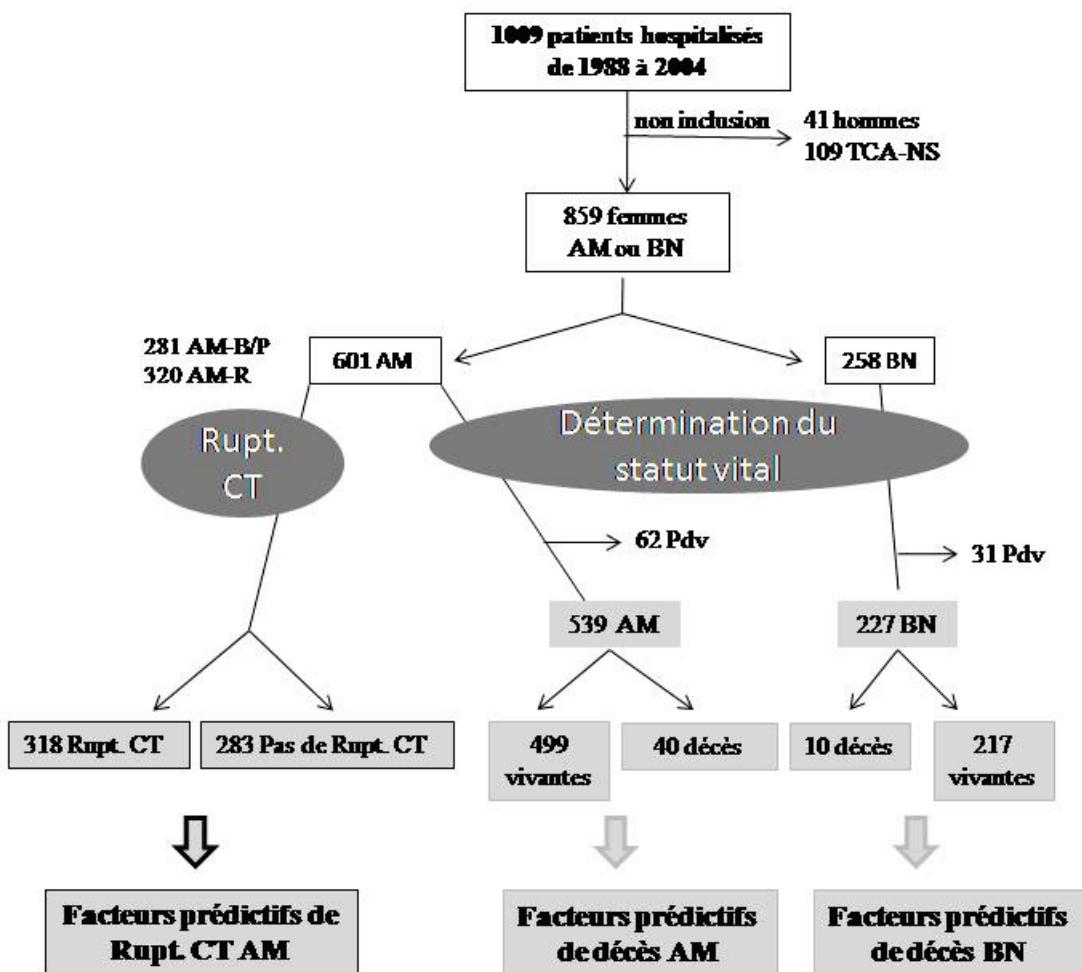
Un contrat thérapeutique personnalisé est établi et réévalué de manière hebdomadaire. Il permet la réalisation d'un programme de re-nutrition, avec correction des désordres biologiques ainsi qu'un réapprentissage d'un comportement alimentaire normal. Il associe différents types de psychothérapie et des approches corporelles. Son contenu est détaillé dans *l'encadré 1* (pour plus de détails voir *annexe 1*). La patiente est libre et volontaire durant son hospitalisation. Une modification des conditions d'hospitalisation peut être envisagée en cas de refus et/ou de non-respect de ce contrat, de non atteinte des objectifs deux semaines consécutives, ou en cas de non respect des règles de vie de l'unité.

#### 2.1.5 Recueil de données

Le recueil des données a commencé dès la création de l'unité en 1988. Ce travail a reçu l'approbation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (N°1155590) et du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS).

L'évaluation standardisée à l'entrée faisait partie de la prise en charge habituelle et des procédures d'admission. Les patients étaient informés que ces données pourraient être utilisées à des fins de recherche et un accord oral a été obtenu.

Figure 1. Diagramme de la population étudiée



AM Anorexie mentale; AM-B/P Anorexie mentale purgative; AM-R Anorexie mentale restrictive; Pdv: perdues de vue; Rupt. CT rupture de contrat thérapeutique; TCA-NS Troubles des conduites alimentaires non spécifiques; BN boulimie

**Encadré 1. Contenu du contrat thérapeutique****Contenu du contrat thérapeutique**Objectifs du contrat thérapeutique :

1. Objectif pondéral (1 kg par semaine par exemple). En cas d'IMC inférieur à 20, l'objectif pondéral minimal est IMC=20. En effet, cet IMC est le seuil considéré comme compatible avec une vie normale.
2. Objectif de comportement : suppression des accès boulimiques, arrêt de la prise de laxatif, arrêt des vomissements, ne pas cacher la nourriture...
3. Objectif de comportement à table : durée du repas, travail sur la taille des bouchées, pas de manipulation des aliments.
4. Objectif de prise alimentaire : finir entièrement les repas et les suppléments diététiques, diversification progressive de l'alimentation.
5. Ré-apprentissage alimentaire : participation à la préparation des repas...
6. Quantification des apports hydriques (pour cadrer des comportements tels que la potomanie ou la restriction hydrique).

Conditions générales d'hospitalisation

Les conditions « générales » d'hospitalisation décrivent : les modalités d'accès à la salle de bain, de sorties, les horaires des repas, l'accès au téléphone et aux sorties, aux activités physiques (vélo, rameur, piscine...), aux boissons chaudes avec les autres patients hospitalisés.

L'usage de tabac était autorisé dans la limite de 20 cigarettes par jour, progressivement diminué à 5 cigarettes à raison d'une cigarette de moins par semaine. Depuis l'apparition de dérivés nicotiniques le sevrage est conseillé au patient. L'usage de l'alcool et de drogues était interdit ; de même que l'utilisation de substances purgatives (laxatifs, diurétiques), justifiant des contrôles à l'entrée et durant l'hospitalisation.

## 2.2 Définitions des variables d'intérêt

### 2.2.1 Définition de la Rupture de Contrat Thérapeutique

La rupture de contrat thérapeutique (RCT) a été définie comme une sortie d'hospitalisation avant la sortie planifiée à partir des objectifs du contrat thérapeutique. La patiente et/ou l'équipe de soins pouvaient être à l'origine d'une RCT.

Deux types de RCT ont été analysées :

- La RCT précoce survenue durant la 1<sup>ère</sup> semaine d'hospitalisation (semaine d'observation), c'est-à-dire avant l'établissement et la signature du contrat thérapeutique, toujours à l'initiative des patientes.
- La RCT tardive survenue après la signature du contrat thérapeutique. L'origine de la RCT tardive (initiée par l'équipe ou la patiente) n'était pas disponible.

### 2.2.2 Mortalité

#### 2.2.2.1 Statut vital

La date de point<sup>9</sup> a été fixée au 7 février 2008. La recherche de statut vital nécessite de connaître le nom de jeune fille de la patiente, son prénom, sa date et sa commune de naissances. La commune de naissance a été cherchée dans le dossier (administratif informatisé, ou dossier médical papier). Soit elle y était notée, soit elle était déduite à partir du numéro de sécurité sociale. Certaines communes n'ont pas pu être obtenues. La patiente pouvait n'être connue que par son nom de femme mariée, ou inscrite sous le numéro de sécurité sociale de ses parents ou de son mari, rendant impossible l'identification de la commune de naissance.

---

<sup>9</sup> correspond à la date où le statut vital a été demandé pour toutes les patientes. C'est la date de fin de suivi qui a été utilisée dans les analyses.

La recherche du statut vital a été faite en plusieurs temps. Dans un premier temps, une demande a été adressée au Centre de Ressources Informatiques (CRI) de l'IFR69-Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations- de l'Inserm. Lors de cette procédure, le CRI transmet le fichier standardisé de demande d'identification à l'Insee (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) qui apparie ce fichier avec le Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) à partir des noms, prénoms, date et lieux de naissance. Dans un second temps, pour les patientes n'ayant pas été retrouvées via le RNIPP et dont la commune de naissance était connue, une demande a été faite auprès de l'état civil des mairies. Cette recherche complémentaire a retrouvé 31 patientes. Dans un troisième temps et pour les patientes boulimiques, le suivi au sein de la CMME a permis de repérer que deux patientes boulimiques étaient décédées en plus de celles connues grâce aux deux étapes précédentes.

#### 2.2.2.2 Causes de décès

Pour chaque décès enregistré, les causes individuelles de décès ont été demandées au Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, le CépiDc. Les fichiers reçus signalaient jusqu'à 6 causes de décès par patiente. Un protocole a été écrit pour déterminer la cause principale de décès. Dans un but de standardisation et d'harmonisation de la procédure nous avons créé un comité d'adjudication<sup>10</sup> (Dechartres *et al.* 2009). Il comprenait un médecin généraliste et deux épidémiologistes spécialisées dans les TCA. Pour pouvoir comparer les causes de décès avec celles recensées par la plus grande étude publiée sur ce sujet nous avons utilisé la classification utilisée par Papadopoulos et al (Papadopoulos *et al.* 2009). Les causes de décès ont été déterminées suivant le protocole décrit dans *l'encadré 2* par trois investigateurs chacun à l'aveugle d'autres membres du comité. Les cas litigieux ont été discutés jusqu'à l'accord des 3 investigateurs. Nous avons renommé les causes « natural » de Papadopoulos en causes médicales. Dans les dossiers, le codage des causes de décès a évolué avec le temps. Pour les années 1979 à 1999, les causes ont été codées selon la CIM9

---

<sup>10</sup> Cette procédure est recommandée, notamment par l'agence européenne du médicament, dans les essais cliniques pour déterminer si un patient remplit bien les critères de jugement. Elle permet d'éviter des biais de classement.

(9<sup>ème</sup> révision de la Classification Internationale des Maladies). A partir de l'année 2000 elles ont été codées selon la CIM10.

#### **Encadré 2. Protocole de détermination des causes de décès**

##### **Protocole de détermination des causes de décès**

Entre 0 à 6 causes de décès ont été renseignées par patiente. Il s'agissait de définir LA CAUSE DIRECTE DE DECES selon le protocole suivant :

- Cause inconnue quand aucun renseignements.
- Suicide quand il a été cité au moins une fois dans les causes de décès et quelle que soit sa place dans l'ordre des causes de décès.
- Arrêt cardiaque, quelle que soit sa place dans l'ordre des causes de décès, sauf si suicide ou cause de décès accidentelle.
- S'il ne s'agit ni d'un suicide ni d'un arrêt cardiaque, classez la principale cause de décès dans la catégorie qui vous paraît la plus appropriée\* :
  - *Natural (=causes médicales)* (infection, cancer, endocrine, haematopoietic, Mental (including psychoactive substance use, AN\*\*), nervous system, respiratory, gastrointestinal, urogenital, dermatological, autoimmune, other)
  - *unnatural* (homicide, traffic accident, other)

\*En anglais dans l'article de Papadopoulos et laissé en anglais pour le protocole ; \*\*AN=Anorexia Nervosa=AM dans le manuscrit

#### **2.2.3 Procédure diagnostique du DSM-IV**

Le DSM-IV a été utilisé dans ce travail car son utilisation est majoritaire dans les travaux de recherche en psychiatrie. Compte tenu de la durée de recueil des données analysées (16 ans), les classifications DSM-III-R et DSM-IV(APA 1994) ont été employées successivement pour le codage clinique des patientes. Une certaine « culture DSM » existait dans l'unité de soin. En effet le Pr Guelfi (PU-PH puis chef de service de la CMME de 2000 à 2007) a été le coordinateur de la traduction officielle en français des DSM-III et IV, et directeur d'équipe du DSM-IV-TR.

Ce diagnostic DSM a été fait en deux temps :

- 1/ En fin d'hospitalisation par un consensus entre les deux médecins seniors de l'unité de soin, en DSM-III-R puis DSM-IV selon la période d'hospitalisation.
- 2/ Un recodage *a posteriori* a été réalisé du DSM-III-R en DSM-IV pour 125 patientes. Cette procédure a été faite avec le Dr Christine Foulon qui a travaillé dans le service de 1989 à 2007. En cas de doute le dossier de la patiente a été consulté.

## 2.3 Description des variables

Le recueil de variables est issu d'un questionnaire dit « anamnestique » construit à partir de celui de l'Association pour la Méthodologie et la Documentation en Psychiatrie (AMDP) (Bobon 1981) et d'échelles psychométriques. Cela a permis un recueil standardisé des données tout au long de ces années. Le questionnaire AMDP a été modifié pendant la période de recueil mais de manière marginale.

### 2.3.1 Variables utilisées

Les variables utilisées dans les analyses ont été choisies à partir d'hypothèses *a priori* (principalement littérature et avis d'expert).

*Variables sociodémographiques* : L'âge exact exprimé en années, le niveau scolaire (universitaire, lycée, collège et établissements spécialisés), le statut marital (être en couple), le nombre d'enfant(s).

*Variables cliniques* :

- Données propres à l'hospitalisation : dates d'entrée et de sortie d'hospitalisation (pour l'hospitalisation de référence, c'est-à-dire la date d'entrée dans la cohorte), durée d'hospitalisation, rupture éventuelle du contrat thérapeutique, la durée d'hospitalisation et l'IMC de sortie.

- Données centrées sur le TCA: âge de début, durée d'évolution du TCA au moment de l'inclusion (calculée à partir de l'âge de début du TCA et de l'âge d'hospitalisation), diagnostic DSM-IV lors de l'hospitalisation avec le sous-type d'anorexie.

Les patientes étaient pesées et mesurées à l'entrée dans le service. Le poids (en kilos) et la taille (en mètres) ont permis de calculer l'indice de masse corporelle (IMC, en kg/m<sup>2</sup>). Les « IMC minimum» et « IMC maximum » ont été calculés respectivement à partir des déclarations de la patiente sur son poids minimum et maximum depuis la puberté. L'IMC désiré a été calculé grâce à la réponse à : « Quel devrait être, selon vous, le poids après traitement ? ». La question était posée en début de prise en charge avant l'établissement d'un contrat thérapeutique.

- Des renseignements sur la vie génitale (relations sexuelles, nombre d'interruption de grossesse) et les antécédents de tentative de suicide étaient relevés.

Certains comportements (vomissements, mérycisme<sup>11</sup>, crises de boulimie, potomanie, ...) ainsi que la consommation régulière de produits (laxatifs, diurétiques, alcool, drogue, tabac), dans le présent ou le passé, étaient également recherchés.

*Variables psychométriques :*

- Echelles d'autoévaluation

- La Beck Depression Inventory (BDI) (Guelfi 1997) comprend 13 questions qui mesurent l'intensité des symptômes dépressifs (Beck *et al.* 1961; Beck *et al.* 1988). C'est la mesure subjective de la dépression la plus utilisée internationalement. Elle recouvre 6 des 9 critères de dépression du DSM-IV. Elle a une grande consistance interne, une haute validité de contenu, une bonne capacité de discrimination des patients dépressifs, une bonne sensibilité au changement. Mais ses items peuvent être d'interprétation difficile. Sa validité et sa reproductibilité sont aussi controversées (Richter *et al.* 1998). Elle est fréquemment utilisée pour évaluer la dépression chez des patients souffrant de TCA (Carter *et al.* 2004; Woodside *et al.* 2004; Halmi *et al.* 2005; Fichter *et al.* 2006).

---

<sup>11</sup> Le mérycisme correspond à une régurgitation et une remastication d'aliments partiellement digérés qui sont ensuite avalés ou crachés.

- La Symptom check list 90-R (SCL-90R) est un indicateur court de santé mentale. Elle est composée de 90 phrases courtes composées de mots simples, décrivant des plaintes. Les réponses se font au moyen d'une échelle de Likert à 5 niveaux. Elle mesure l'intensité des symptômes au moyen de 10 sous échelles : somatisation (n=12 items), sensitivité interpersonnelle ou vulnérabilité (n=9 items), anxiété (n=10), phobies (n=7), symptômes divers (n=7), symptômes obsessionnels (n=10), symptômes dépressifs (n=13), hostilité (n=6), traits paranoïaques (n=6), et traits psychotiques (n=10). Son indice de sévérité globale (ISG) est calculé en divisant le score global par 90. Sa version française est validée (Fortin *et al.* 1989).

- La Eating attitudes test (EAT 40) (Garner *et al.* 1979; Garner *et al.* 1982) est surtout utilisée comme outil de dépistage en population générale ( $\neq$  population clinique). 40 items la composent. Chacun comprend 6 degrés intitulés : toujours, habituellement, souvent, quelquefois, rarement, jamais. La cotation varie en fonction de la nature de l'item. Quelle que soit la nature de la présentation, la réponse la plus pathologique est noté 3, la suivante 2 et la troisième 1. Les trois degrés les moins pathologiques sont notés 0.

Un score au dessus de 30 (maximum à 120) est en faveur d'un probable TCA. En population clinique elle est utilisée pour évaluer le changement. Son score diminue au cours de l'hospitalisation, corrélé à l'amélioration des symptômes du TCA.

- Le Eating Disorder Inventory (EDI) étudie les caractéristiques cognitives et comportementales des sujets souffrant de TCA de type anorexie mentale ou boulimie (Garner *et al.* 1983; Milos *et al.* 2004). Il comprend 64 propositions. Chacune d'elles présente 6 degrés de réponses intitulés : toujours, habituellement, souvent, quelquefois, rarement, jamais. La réponse la plus pathologique est notée 3, la suivante 2 et la troisième 1. Les moins pathologiques sont notées 0. Les 64 items se distribuent en 8 sous-échelles : désir de minceur, boulimie, insatisfaction corporelle, inefficacité, perfectionnisme, méfiance dans les relations inter-personnelles, déficit de conscience intéroceptive, peur de la maturité. Ce questionnaire a été utilisé pour prédire l'évolution des TCA (Thiel *et al.* 1998; Bizeul *et al.* 2001). Dans la population de la CMME, les validités de face et de structure de l'échelle ont été appréciées (Peyraque 2005).

- Echelle d'hétéroévaluation
  - L'échelle de Morgan & Russell (Morgan *et al.* 1988) explore l'intensité du comportement anorexique (alimentation et menstruation), le fonctionnement psycho-social, la sexualité, et les relations (Fichter *et al.* 2006). Elle est composée de 15 items regroupés en 5 sous échelles. Cette échelle a été intégrée au recueil des données en 1989.
  - La Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) est un instrument de diagnostic de dépression et d'intensité de dépression (Knesevich *et al.* 1977). Son score est la somme des scores des 17 questions qui la composent, chacune notée de 0 à 2 ou 4. Son cut off est à 16 (Mottram *et al.* 2000).

La variable « présence d'idées suicidaires » relève d'un score construit sur la somme de trois items issus de deux échelles psychométriques d'autoévaluation. Il est validé par un item d'échelle d'hétéroévaluation (Fedorowicz *et al.* 2007). La présence d'idées suicidaires chez un patient nécessitait de remplir deux conditions :

1/ un score  $\geq 3$  à partir de trois questions d'autoévaluations différentes :

- deux questions de la SCL-90-R « je pense en finir avec la vie » et « J'ai des idées de mort ou de mourir ». Le score est de 0 pour une réponse négative. Il est noté de 1 à 4 en fonction de l'intensité de réponse positive.
- et une question de l'échelle BDI qui propose les phrases « je ne pense pas à me faire du mal » et 1 si « je pense que la mort me libérerait » ; 2 si « j'ai des plans précis pour me suicider » et 3 si « si je le pouvais je me tuerai »

2/ Et un score au moins égal à 1, sur une échelle de 0 à 4, sur la sous échelle HDRS sur le suicide .

### **2.3.2 Gestion des données**

Avant toute analyse une harmonisation des données (format de dates, transformation des données alphanumériques en numériques) a été faite. Une vérification de la validité interne de la base a été effectuée, en particulier en recherchant des valeurs aberrantes. La cohérence de certaines variables

entre elles a été vérifiée ; par exemple des IMC minimum et maximum, et celle de la durée d'évolution du TCA avec l'âge d'hospitalisation, etc.

Les variables ont pu alors être classées en :

- Variables quantitatives : âge d'hospitalisation, IMC d'hospitalisation, IMC minimum et maximum sur la vie depuis la puberté, IMC désiré, nombre d'antécédents de tentatives de suicide, âge de début des troubles, date d'hospitalisation, nombre d'enfants.
- Variables qualitatives : diagnostic DSM-IV en trois classes AM-R ; AM-B/P ; et BN.
- Variables qualitatives codées oui/non : abus de substances comme les drogues, l'alcool et le tabac, vomissements, régurgitations, mérycisme, comportements associés aux TCA (prise régulière de laxatifs, diurétiques, boissons non alcoolisées (potomanie)), antécédents de fausse couche ou d'interruption volontaire de grossesse (IVG), existence de relation amoureuse, avoir des amis.

Certaines variables ont été exprimées en classe ou en continu (par exemple l'âge d'hospitalisation ou le nombre d'enfants) selon la cohérence des différents modèles et la facilité d'interprétation clinique.

L'IMC minimum a été décrit à la fois en continu et en classe ( $<17,5$  et  $\geq 17,5$ ). Le seuil de 17,5 a été choisi comme étant celui du critère diagnostique de l'AM. Nous avons fait l'hypothèse que dans ce contexte d'hospitalisation pour TCA, un IMC minimum  $<17,5$  était très en faveur d'un antécédent d'anorexie mentale chez les patientes boulimiques.

Dans les analyses, les TS ont été classées en variables dichotomiques « 0 » vs « 1 ou plus ».

### **2.3.3 Données manquantes**

#### *Patientes anorexiques*

Les variables cliniques avaient moins de 5% de données manquantes (diagnostic DSM, âge d'hospitalisation, RCT, IMC...). L'antécédent d'IVG présentait 34 données manquantes (5,6%) : probablement lié au fait que la question pouvait être vécue comme intrusive. Ce type de question a souvent des taux plus élevés de données manquantes par refus de répondre (De Singly 2008).

L'IMC de sortie d'hospitalisation présentait 118 données manquantes (19,6%) : le recueil des données à la sortie d'hospitalisation n'était pas standardisé comme l'était celui de l'entrée qui servait de base à la création du contrat thérapeutique et à la prise en charge.

#### *Patientes boulimiques*

Les variables utilisées pour décrire les patientes boulimiques (elles sont citées *tableau 16*) avaient moins de 5% de données manquantes sauf pour les scores des échelles HDRS (n=50 ; 19,4%), EDI (n=25 ; 9,7%) et SCL-90R (n=21 ; 8,1%).

## **2.4 Analyses statistiques**

Les analyses ont été réalisées avec les logiciels SAS 8.2 (Statistical Analysis Software 2004) et R 2.1.1. (R Development Core Team 2004). L'erreur de type 1 a été fixée à 0,05. Compte tenu de l'importance clinique de cette recherche, il n'y a pas eu d'ajustement pour tests multiples pour éviter de ne pas détecter des facteurs prédictifs potentiellement importants (Rothman 1990; Bender *et al.* 2001).

### **2.4.1 Analyses descriptives**

Les méthodes utilisées ont été celles de l'épidémiologie classique : médianes, moyennes, étendue. Une analyse en composante principale a aussi été conduite en particulier pour repérer la multicolinéarité de certaines variables (Falissard 2005).

## 2.4.2 Analyses bivariées et multivariées

Les stratégies d'analyse ont varié selon la variable à expliquer. Elles sont détaillées :

- *chapitre 3* pour la RCT des patientes anorexiques,
- *chapitre 4* pour la mortalité des patientes anorexiques,
- *chapitre 5* pour la mortalité des patientes boulimiques.

## 2.4.3 Etude spécifique de la mortalité

### 2.4.3.1 Comparaison des patientes perdues de vue et des non perdues de vue

Les patientes perdues de vues ont été comparées aux non perdues de vue sur les données à l'inclusion à l'aide du test du chi-2 pour les variables qualitatives et du test t de Student pour les variables quantitatives.

### 2.4.3.2 Taux brut de mortalité et ratio standardisé de mortalité

Le taux brut de mortalité (TBM) a été calculé en divisant le nombre total de décès dans la cohorte par le nombre total de patientes incluses de l'étude.

Le Ratio de mortalité standardisé (SMR) a été calculé en faisant le rapport entre le nombre de décès observé et le nombre de décès « attendu » (Michel *et al.* 2010). Le nombre de décès « attendu » a été obtenu en appliquant le taux spécifique de mortalité par tranche d'âge de 5 ans chez les femmes de la population française métropolitaine (source : Insee<sup>12</sup>) à notre population. Le nombre de décès toutes causes a été utilisé comme nombre de décès observé dans le calcul du SMR.

---

<sup>12</sup> Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

$$SMR = \frac{O}{E}$$

où  $O$  est le nombre de décès observé ;

et  $E$  le nombre de décès attendu dans notre population d'étude si elle avait les mêmes taux spécifiques de mortalité que la population française.

L'intervalle de confiance du SMR a été calculé selon la méthode proposée par Breslow et Day (Breslow *et al.* 1987).

### 3 Rupture de contrat thérapeutique et anorexie mentale

Ce chapitre du travail a fait l'objet de deux publications (dont une collaboration)

- **Huas C**, Godart N, Foulon C, Pham-Scottez A, Peyraque E, Dardennes R, Fedorowicz V, Falissard B, Rouillon F. “Predictors of dropout for inpatient treatment for eating disorders. Data from a large French sample.” *Psy Res* 23 May 2010 [Epub]
- Wallier J, Vibert S, Berthoz S, **Huas C**, N Godart. “Dropout from inpatient treatment for anorexia nervosa: Critical review of the literature” *Int J Eat Disord.* 2009;42(7):636-47

#### 3.1 Etat des lieux et objectifs

Une revue de la littérature sur les facteurs prédictifs de RCT chez des patients hospitalisés<sup>13</sup> a été récemment publiée (Wallier *et al.* 2009). Elle a recensé tous les travaux publiés entre 1950 et 2008 sur la RCT des patients anorexiques hospitalisés et référencés par Medline. Une recherche manuelle dans les références de publications identifiées a aussi été effectuée. Neuf études ont été identifiées (Vandereycken *et al.* 1983; Kahn *et al.* 2001; Surgenor *et al.* 2004; Woodside *et al.* 2004; Godart *et al.* 2005; Zeeck *et al.* 2005; Carter *et al.* 2006; Masson *et al.* 2007; Nozaki *et al.* 2007). Deux ont été exclues car elles ne différenciaient pas le type de TCA dans leurs analyses (Masson *et al.* 2007; Nozaki *et al.* 2007).

Les 7 études retenues étaient difficiles à comparer à cause de quatre écueils méthodologiques *cf tableau 3* (pour plus de détails voir *Publication 2* (Wallier *et al.* 2009)). Il y avait en effet une grande variation dans la composition de l'échantillon, les protocoles thérapeutiques, la définition de la RCT et les facteurs étudiés comme potentiellement prédictifs de RCT. Il persiste une grande incertitude sur l'identification de facteurs prédictifs de RCT chez les patientes anorexiques hospitalisées compte tenu

---

<sup>13</sup> Sans restriction sur le sexe féminin ou masculin

de la taille relativement petite des échantillons (de 77 à 268 patients<sup>14</sup>) et de la diversité des facteurs testés. Malgré ces limites l'analyse de la littérature conclue qu'un poids bas à l'admission, le sous type AM-B/P et l'absence de dépression semblaient liés à la RCT lors des soins hospitaliers.

Le *tableau 4* reprend les facteurs testés dans la littérature et significatifs au moins une fois. Le sous type d'AM a été le facteur le plus souvent testé (5 sur 7 études). Trois études ont trouvé les sous type AM-B/P prédictif de RCT (Kahn *et al.* 2001; Surgenor *et al.* 2004; Woodside *et al.* 2004) ; 2 non (Godart *et al.* 2005; Zeeck *et al.* 2005).

La principale conclusion de ce travail était que des études complémentaires portant sur des plus grands échantillons étaient nécessaires puisque de nombreux facteurs avaient été retrouvés au moins une fois comme étant prédictifs de RCT.

#### **Objectifs du chapitre *Rupture du contrat thérapeutique et anorexie***

L'étude des facteurs pronostiques de RCT dans un échantillon homogène de patientes hospitalisées pour TCA a constitué le premier volet de la thèse. En effet l'identification de facteurs prédictifs de RCT a pour but de prévenir la RCT et la mauvaise évolution qui lui est associée. Compte tenu de la fréquence élevée de RCT parmi les patientes anorexiques hospitalisées cet objectif est particulièrement important. D'autant que les conclusions de la littérature ne sont pas équivoques. Il n'existe pas d'études françaises sur les facteurs prédictifs de RCT pour une population adultes hospitalisées pour AM.

---

<sup>14</sup> Les populations étaient très majoritairement féminines. *cfr tableau 3.*

**Tableau 3. Etudes ayant identifié des facteurs prédictifs de rupture de contrat thérapeutique chez des patients hospitalisés pour anorexie mentale. Revue de littérature**

	Vandereycken (1983)	Kahn (2001)	Woodside (2004)	Surgenor (2004)	Zeeck (2005)	Godart (2005)	Carter (2006)
<b>Pays</b>	Belgique	États-Unis	Canada	Australie-Nouvelle Zélande	Allemagne	France	Canada
<b>Age années (ET)</b>	20,5 (4,8)	26,3 (7,4)	27,1 (9)	21-22 (6,6-7,7)	24,8 (6,8)	16,7 (2,0)	25,5 (7,8)
<b>IMC à l'admission (ET) ou %Poids Idéal (ET)</b>	30,9% (9,7)	15,1 (1,8) 68,7% (8,4)	14,9 (1,8)	13,9-14,8 (1,7)	14,6 (1,7)	13,5 (1,3)	15,0 (1,6)
<b>Durée d'évolution de la maladie années (ET)</b>	3,1 (3,1)	7,8 (6,1)	6,7 (7,6)	5,1 (xx)	6,9 (xx)	20,4 mois (17,2)	6,7 (7,2)
<b>Recrutement</b>	unicentrique	unicentrique	unicentrique	multicentrique	unicentrique	unicentrique	unicentrique
<b>Période d'inclusion</b>	1967-1979	1994-1998	x	18 mois	1990-2003	1996-2004	2000-2005
<b>Nombre de patients inclus</b>	133/145 patients consécutifs	81/81 femmes	166 /166 1ères admissions consécutives (163 femmes et 3 hommes)	213/227 épisodes de traitement hospitalier	1er épisode de traitement 133/236	268 /268 hospitalisations consécutives	77/113 femmes consécutives 18 refus 18 exclusion
<b>définition du trouble</b>	Feighner	DSM-IV	DSM-IV	DSM-IV	DSM-IV /CIM 10	DSM-IV	DSM-IV
<b>Sous type vomissements et purges</b>	xx	63%	55%	29%	47,3%	19%	43%
<b>Type de RCT</b>	Patient	Patient	Equipe ou patient	Patient	Equipe ou patient	Equipe ou patient	Equipe ou patient
<b>Critère de RCT</b>	Avant la fin du traitement complet en hospitalier	Toute sortie d'hospitalisation avant d'avoir atteint le poids cible de 90% de l'IMC idéal et impossibilité de le maintenir plus de deux semaines après la sortie	Sortie avant d'avoir atteint l'IMC cible de 20 Les exclusions par l'équipe manque de progrès, de violations répétées des règles du programme ou apparition de comorbidités sérieuses	La RCT était établie en cas de sortie contre avis médical, ou d'abandon de la prise en charge hospitalière.	La RCT est définie comme toute décision unilatérale (le patient ou l'équipe) d'arrêt prématuré de traitement	Tout patient qui n'a pas atteint les termes de son contrat ou toute stagnation prolongée de prise de poids voire perte de poids.	Les patients sont libres de quitter le programme d'hospitalisation à tout moment à cause d'un manque de progrès (ex: absence de prise de poids) ou à cause de violation des règles de l'hôpital (ex: vomissements dans l'unité)

**Tableau 4. Nombre d'études avec un facteur prédictif de rupture de contrat thérapeutique identifié pour les patients hospitalisés pour anorexie mentale**

Facteurs prédictifs de RCT n total (n en analyse multivariée)	Résultats significatifs	Résultats tendance	Résultats non significatif	Total des études
IMC plus élevé à l'admission	3* (2 *)	0	3	6
Age d'admission plus élevé	1	0	5	6
Sous type boulimique	3 (2 <sup>f</sup> )	0	2	5
Plus longue durée du TCA	1	0	4	5
ATCD ou nombre d'hospitalisation pour TCA	1	0	4 <sup>g</sup>	5
Age plus élevé au début des TCA	1(1) <sup>a</sup>	0	3	4
Echelle EDI-2	1 <sup>b</sup>	0	3	4
Niveau socio économique bas	1	0	1	2
Niveau d'éducation bas	1	0	1	2
Absence de dépression/ symptômes dépressifs	1 <sup>c</sup> (1)	0	1 <sup>d</sup>	2
Peur de la maturité (EDE ou EDI)	1	1	0	2
Psychopathologie générale (SCL-90R)	1 <sup>e</sup> (1)	0	0	1
Restriction hydrique volontaire	1	0	0	1
Sous échelles <i>domination et intrusion</i> de l'IIP-C**	1	0	0	1
Score de préoccupation sur le poids élevé (EDE)	1 (1)	0	0	1
Score de restriction bas (EDE)	1 (1)	0	0	1

\* Resultats contradictoires; \*\* Horowitz, L. M., S. E. Rosenberg, et al. (1988). "Inventory of interpersonal problems: psychometric properties and clinical applications." *J Consult Clin Psychol* **56**(6): 885-892.; IIP-C : Inventory of Interpersonal Problems;

<sup>a</sup> échantillon d'adolescent; <sup>b</sup> pour la sous échelle peur de la maturité EDI2 ; <sup>c</sup> diagnostic DSM-IV ; <sup>d</sup> intensité des symptômes dépressifs mesurés avec la BDI ; <sup>e</sup> nombre de symptômes rapportés ; <sup>f</sup> dans une des études le sous-type boulimique est prédictif de RCT en cas d'antécédent d'abus sexuels dans l'enfance ; <sup>g</sup> pour l'étude de Woodside il n'est pas précisé s'il s'agit d'une hospitalisation « previous use of specialized treatment for an eating disorder » ;

**Autres variables testées mais non significatives** (nombre d'études où ils ont été testés) :

Abus sexuels dans l'enfance (1), IMC minimum (4), IMC maximum (2), durée de la maladie (4), antécédent de traitement ambulatoire ou en hôpital de jour pour TCA (1), âge (1), réadmission après une prise en charge hospitalière dans les 28 jours (1), statut marital (3), vivre en couple (2), avoir du travail (1), exercice physique excessif (1), abus de laxatif (1), abus de diurétiques(1), utilisation de coupe faims (1), vomissements dans les trois derniers mois (1), crises boulimiques dans les trois derniers mois (1), anomalies biochimiques (1), anomalies à l'ECG (1), déshydratation clinique (1), score moyen EAT (2), scores aux Behavior Screening Questionnaire (1), Rosensberg self-esteem, comorbidités DSM-IV troubles de la personnalité ou obsessif compulsif (1), autre troubles sur l'axe I ou Axe II (1), Antécédent de mutilation et suicide sur la vie ou dans els trois derniers mois (1), consommation excessive d'alcool dans les trois derniers mois (1), utilisation de drogues dans les trois derniers mois (1), antécédent d'abus sexuel dans l'enfance (1)

## 3.2 Matériel et méthodes

### 3.2.1 Population d'étude

Ce chapitre du travail a porté sur les 601 patientes AM hospitalisées soit 320 AM-R et 281 AM-B/P (*cf figure 1*).

La RCT a été définie comme une sortie d'hospitalisation avant la sortie planifiée à partir des objectifs du contrat thérapeutique. Elle est précoce si elle survient durant la 1<sup>ère</sup> semaine d'hospitalisation ; sinon elle est tardive. Une RCT précoce est initiée par le patient. Une RCT tardive peut être à l'origine de la patiente ou de l'équipe de soins. Ces informations sont plus détaillées *en 2.2.1*.

### 3.2.2 Analyses statistiques

#### *Description*

Les patientes ont été décrites selon les modalités du *chapitre 2.4.1*.

Les patientes AM-R ont été comparées à celles AM-B/P à l'aide du test du chi-2 pour les variables qualitatives et du test de Student pour les variables quantitatives.

Les variables explicatives utilisées étaient soit citées dans la littérature soit permettaient de tester une hypothèse clinique posée *a priori*.

L'âge d'hospitalisation a été présenté en classe : moins et plus de 25 ans. Un effet période a été recherché grâce à la variable date d'hospitalisation (en années). Elle a été codée en continue, ou en classe selon plusieurs hypothèses (exploration des changements de chef de service, d'assouplissement du programme, effet génération). En utilisant une procédure de spline avec le logiciel R (Falissard 2005), la relation entre l'année d'hospitalisation et la RCT était linéaire. L'année d'hospitalisation a donc été exprimée en continu.

### *Analyse bivariée*

L'analyse bivariée a utilisé une régression logistique. Les OR ajustés sur le sous type d'anorexie (ORa) ont été calculés entre la variable à expliquer (RCT) et les variables explicatives. L'ajustement sur le sous type d'anorexie a été fait car les résultats sur son effet potentiellement prédictif sur la RCT sont nombreux et contradictoires (Wallier *et al.* 2009) *cf publication 2.*

Pour ces facteurs prédictifs la catégorie de référence était la catégorie où la RCT était la moins fréquente.

Les RCT précoces et tardives ont été comparées à l'aide du chi-2 et du test t de Student.

### *Analyse multivariée*

Une analyse multivariée a été réalisée avec une régression logistique pas à pas basée sur l'optimisation du critère d'Akaike. Comme le sous type d'anorexie et l'âge d'admission étaient cliniquement pertinents pour expliquer la RCT ces deux variables ont été forcées dans le modèle.

Les variables explicatives initialement sélectionnées pour la procédure pas à pas ont été déterminées selon trois critères : 1/ variables détectées prédictives dans l'analyse bivariée, 2/ variables décrites dans la littérature ; 3/ variables retenues pertinentes par nos expertes mais non repérées par les deux procédures de sélection précédentes.

Les expertes étaient C. Foulon et N. Godart. C. Foulon est une psychiatre senior ayant 20 ans d'expérience dans la prise en charge des TCA. Elle a travaillé dans l'unité TCA de la CMME de 1989 à 2007. N. Godart est une psychiatre avec 15 ans d'expérience dans les TCA à l'Institut Mutualiste Montsouris (Paris 14<sup>e</sup>). Elle travaille comme clinicienne et chercheuse et est indépendante de la CMME.

## 3.3 Résultats

### 3.3.1 Caractéristiques des patientes

Les 601 patientes ont été incluses. Le *tableau 5* décrit les caractéristiques des patientes à leur admission selon leur sous-type d'anorexie. L'IMC minimum était significativement plus bas et la durée d'hospitalisation plus longue (en semaines) pour les AM-R que pour les AM-B/P. Les patientes AM-B/P étaient deux fois plus nombreuses à avoir un antécédent de TS (Fedorowicz *et al.* 2007) et avaient plus souvent un enfant. Le mérycisme, la potomanie, les régurgitations et l'abus de substances étaient plus fréquents chez les AM-B/P. La comparaison entre patientes AM-R et AM-B/P ne montrait pas de différence statistiquement significative sur le fait d'être en couple, l'IMC à l'admission, la durée d'évolution du TCA, l'âge d'hospitalisation ou le niveau d'étude.

### 3.3.2 Rupture de contrat thérapeutique

La RCT a concerné 52,9% des patientes, dont 50,0% d'AM-R et 56,2% d'AM-B/P (différence non significative), *cf tableau 6*. Les patientes avec RCT avaient un IMC de sortie plus bas (AM-R : 16,0 vs 19,6,  $p < 10^{-3}$ ; AM-B/P : 16,7 vs 19,7,  $p < 10^{-3}$ ) alors qu'il n'y avait pas de différence sur l'IMC d'hospitalisation. La durée d'hospitalisation était plus courte pour les patientes avec RCT (AM-R : 6,9 vs 16,7 semaines; AM-B/P : 5,4 vs 13,7;  $p < 10^{-3}$  pour toutes les comparaisons 2 à 2). Ce résultat était attendu puisque en cas de non respect des objectifs du contrat thérapeutique, la patiente était exclue de l'hôpital (*cf chapitre 2*).

**Tableau 5. Description des patientes selon le sous type d'anorexie mentale**

Sous type diagnostique	AM-R n=320	AM-B/P n=281	p chi-2 ou test de Student
<b>Histoire de l'hospitalisation</b>			
IMC d'hospitalisation	13,9 (1,7)	15,1 (1,7)	0,87
IMC de sortie	18,2 (2,3)	18,4 (2,1)	0,18
Durée d'hospitalisation (semaines)	11,8 (6,9)	9,4 (5,8)	<10 <sup>-3</sup>
Âge d'hospitalisation (années)	25,9 (7,6)	27,0 (7,0)	0,14
IMC désiré	17,8 (1,4)	17,4 (1,5)	0,33
<b>Histoire du trouble alimentaire</b>			
1ère hospitalisation pour TCA (%)	42,1	37,6	0,27
Âge de début (années)	18,5 (5,1)	17,5 (4,1)	<10 <sup>-3</sup>
Durée d'évolution du TCA (années)	7,4 (7,4)	9,5 (7,3)	0,68
IMC minimum	12,9 (1,8)	13,8 (2,1)	0,023
Antécédent de tentative de suicide (%)	17,5	42,1	<10 <sup>-3</sup>
<b>Eléments sociaux (%)</b>			
Niveau d'éducation			
- Universitaire	64,9	63,4	
- Lycée	23,3	24,7	0,99
- Collège et formations professionnelles	11,8	11,8	
Etre en couple	18,2	21,8	0,28
Avoir au moins 1 enfant	10,1	16,2	0,015
<b>Comportements réguliers (actuels ou passés, %)</b>			
Mérycisme	12,0	20,4	0,006
Potomanie	37,8	59,0	<10 <sup>-3</sup>
Régurgitations	25,1	40,3	<10 <sup>-3</sup>
Consommation de :			
Tabac	36,7	54,4	<10 <sup>-3</sup>
Alcool	8,1	20,2	<10 <sup>-3</sup>
Drogues	4,3	12,4	<10 <sup>-3</sup>
Suppresseurs d'appétit	3,6	8,8	0,008
Diurétiques	5,2	9,5	0,045
Laxatifs	29,9	43,6	<10 <sup>-3</sup>
<b>Scores aux échelles psychométriques</b>			
SCL-90R Index de Sévérité Global (ISG)	0,15 (0,06)	0,18 (0,07)	0,33
Score BDI	16,1 (6,8)	19,9 (7,6)	0,07
Score Morgan and Russell	3,96 (1,35)	4,08 (1,53)	0,05
Score EAT 40	52,7 (21,4)	62,6 (18,4)	0,012

moyennes (Ecart-Type) ou pourcentage de oui

**Tableau 6. Description de la rupture de contrat thérapeutique, selon le sous type d'anorexie**

	AM-R n=320	AM-B/P n=281	p (test du chi-2 ou de Student)
RCT (%)	50,0	56,2	0,13
IMC d'hospitalisation (kg/m <sup>2</sup> )			
- RCT n= 318	12,8 (1,7)	13,5 (1,8)	0,95
- Autres n= 283	12,9 (1,1)	14,2 (1,5)	0,63
IMC de sortie (kg/m <sup>2</sup> )			
- RCT n= 318	15,6 (2,1)	16,7 (2,0)	0,74
- Autres n= 283	19,6 (1,0)	19,7 (1,0)	0,02
Durée d'hospitalisation (semaines)			
- RCT n= 318	6,9 (5,5)	5,6 (4,4)	<10 <sup>-3</sup>
- Autres n= 283	16,7 (5,5)	13,7 (3,4)	0,046

### 3.3.3 Analyse bivariée

Les patientes de plus de 25 ans à l'admission (ORa=1,46), et avec un TCA évoluant depuis plus longtemps (ORa=1,03) ont eu plus fréquemment recours à une RCT cf tableau 7. Les autres variables associées à une probabilité augmentée de RCT étaient : vivre seule (ORa=1,74), avoir 1 enfant au moins (ORa=3,16). Un niveau d'éducation plus bas était aussi plus associé à la RCT : les patientes avec un niveau lycée avaient un ORa de 2,04 vs les patientes avec un niveau universitaire (ORa=1). L'utilisation régulière de laxatifs et de diurétiques était significativement « protectrice » de la RCT (ORa=0,70 et 0,36 respectivement). Des IMC minimum et désiré plus élevés (ORa=0,91 et 0,84 respectivement) étaient aussi des facteurs « protecteurs » de la RCT.

Parmi les mesures psychométriques, un haut score à la sous échelle de Morgan et Russell « alimentation » (c'est-à-dire moins de comportements restrictifs) était prédictif de RCT (ORa=1,13). A l'inverse, des scores élevés sur la sous échelle « traits psychotiques » de la SCL-90R (ORa=0,75), à l'échelle EAT (ORa=0,99), sur les sous échelles déficit de conscience intéroceptive (ORa=0,95) et EDI inefficacité (ORa=0,96) étaient « protecteurs » de la RCT. Aucune autre variable n'était associée avec la RCT.

**Tableau 7. Facteurs prédictifs de rupture de contrat thérapeutique**

ANALYSE	BIVARIEE		MULTIVARIEE	
	Ajusté sur le sous type d'anorexie OR a (IC95%)	p	OR m (IC95%)	p
Histoire de l'hospitalisation				
Sous-type d'anorexie ref= AM-R	----		1,39 ( 0,87 - 2,25 )	0,1706
Âge d'admission <sup>2</sup> ≥ 25 vs < 25 ans	1,46 ( 1,03 - 2,06 )	0,0120	1,22 ( 0,77 - 1,92 )	0,3962
IMC d'hospitalisation	1,00 ( 0,91 - 1,10)	0,9966	xxx <sup>5</sup>	
Année d'hospitalisation	1,02 ( 0,98 - 1,06 )	0,3934		
Histoire du trouble alimentaire				
Âge de début (années) <sup>4</sup>	1,01 ( 0,97 - 1,04 )	0,7359	xxx	
Durée du TCA (années)	1,03 ( 1,01 - 1,06 )	0,0096	xxx	
Antécédent d'hospitalisation pour TCA <sup>3</sup>	0,88 ( 0,63 - 1,23 )	0,4619	0,64 ( 0,41 - 1,01 )	0,0543
IMC minimum	0,91 ( 0,83 - 0,99 )	0,0284	0,84 ( 0,72 - 0,98 )	0,0287
IMC désiré	0,84 ( 0,75 - 0,95 )	0,0035	0,84 ( 0,72 - 0,98 )	0,0288
Antécédent de TS	1,35 ( 0,93 - 1,96 )	0,1151	xxx	
Eléments sociaux				
Niveau d'éducation				
- Universitaire	2,04 ( 1,37 - 3,04 )	0,0133	1,22 ( 0,61 - 2,44 )	0,5810
- Lycée	1,94 ( 1,15 - 3,29 )	< 10 <sup>-3</sup>	2,28 ( 1,34 - 3,87 )	0,0024
Etre en couple	1,74 ( 1,15 - 2,64 )	0,0091	xxx	
Avoir un enfant	3,16 ( 1,78 - 5,62 )	<,0001	2,41 ( 1,01 - 5,75 )	0,0465
Scores significatifs aux échelles psychométriques <sup>1, 3, 4</sup>				
Sous échelle alimentation de la Morgan et Russell	1,13 ( 1,01 - 1,26 )	0,0378	1,18 ( 1,04 - 1,35 )	0,0134
Score BDI	0,98 ( 0,96 - 1,01 )	0,1539	xxx	
Score SCL90-R - <i>Traits paranoïaques</i> <sup>3</sup>	0,92 ( 0,75 - 1,12 )	0,3788	1,44 ( 1,01 - 2,04 )	0,0416
- <i>symptômes obsessionnels</i> <sup>3</sup>	0,84 ( 0,70 - 1,01 )	0,0672	xxx	
- <i>Traits psychotiques</i>	0,75 ( 0,59 - 0,96 )	0,0274	0,65 ( 0,41 - 1,02 )	0,0618
Score EAT	0,99 ( 0,982 - 0,999 )	0,024	xxx	
Score EDI - <i>déficit de conscience interoceptive</i>	0,95 ( 0,92 - 0,97 )	< 10 <sup>-3</sup>	xxx	
- <i>peur de la maturité</i> <sup>4</sup>	1,01 ( 0,98 - 1,04 )	0,7160	xxx	
- <i>inefficacité</i>	0,96 ( 0,93 - 0,99 )	0,0098	0,96 ( 0,92 - 1,01 )	0,0984
Comportements réguliers (actuels ou passés, %)				
Potomanie <sup>3</sup>	0,97 ( 0,70 - 1,36 )	0,8670	xxx	
Mérycisme	1,35 ( 0,85 - 2,13 )	0,2025		
Régurgitations	1,31 ( 0,92 - 1,86 )	0,1408		
Consommation régulière de :				
Tabac	1,36 ( 0,97 - 1,90 )	0,0716		
Alcool	1,35 ( 0,82 - 2,20 )	0,2363		
Drogues	1,63 ( 0,86 - 3,08 )	0,1342		
Suppresseurs d'appétit	0,89 ( 0,45 - 1,78 )	0,7426		
Diurétiques	0,36 ( 0,18 - 0,71 )	0,0031	0,53 ( 0,22 - 1,28 )	0,1604
Laxatifs	0,70 ( 0,50 - 0,99 )	0,0454	0,59 ( 0,35 - 0,87 )	0,0023

\* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001 ORa= Odd Ratios ajusté sur le sous types d'anorexie; ORm= OR de l'analyse multivariée. <sup>1</sup> Les autres échelles n'étaient pas significatives en analyse bivariée; <sup>2</sup> Variables forcées dans l'analyse multivariée; <sup>3</sup> Variables cliniquement pertinentes sélectionnées par les experts pour le modèle multivarié; <sup>4</sup> Variables significatives dans la littérature; <sup>5</sup> xxx : Variables incluses dans le modèle multivarié mais non retenue dans le modèle final.

### 3.3.4 Analyse multivariée

Vingt quatre variables ont donc été sélectionnées pour l'analyse multivariée.

1/ 15 prédicteurs de RCT repérés dans notre analyse bivariée: sous type d'AN, âge à l'admission, durée dévolution du TCA, IMC minimum, IMC désiré, niveau d'éducation, ne pas être célibataire, avoir au moins un enfant, sous échelle « alimentation » de Morgan et Russell, « traits psychotiques » de la SCL-90R, score à l'EAT, sous échelles EDI « conscience intéroceptive et inefficacité, utilisations de diurétiques et de laxatifs.

2/ 5 variables décrites comme prédictives de RCT dans la littérature mais non significatives dans notre analyse bivariée: IMC d'hospitalisation (Surgenor *et al.* 2004; Godart *et al.* 2005), âge de début du TCA (Vandereycken *et al.* 1983; Godart *et al.* 2005), score BDI (Zeeck *et al.* 2007), sous échelle peur de la maturité de l'EDI (Woodside *et al.* 2004), sous type d'AM (Kahn *et al.* 2001; Surgenor *et al.* 2004; Woodside *et al.* 2004).

3/ 4 variables retenues comme pertinente par nos deux expertes et non sélectionnées par les modalités 1 et 2: antécédent de TS, sous échelle « traits paranoïaques » et « symptômes obsessionnels » de la SCL-90R, potomanie.

Finalement, 14 variables ont été retenues dans le modèle final qui optimisait l'indice de parcimonie d'Akaike, *cf tableau 7*. Sept variables étaient significativement liées à la RCT.

Quatre facteurs étaient associés à une augmentation de la probabilité de RCT : avoir un enfant ( $OR_m=2,41$  (1,01-5,75)); un bas niveau d'éducation ( $OR_m=2,28$  (1,34-3,87) (prédicteur dans la comparaison collège et formations professionnelles comparés au niveau universitaire, pas de différence dans la comparaison des niveaux lycées et universitaires), des scores élevés aux sous échelles « traits paranoïaques » de la SCL-90R ( $OR_m=1,44$  (1,01-2,04)) et « alimentation » de la Morgan et Russell ( $OR_m=1,18$  (1,04-1,35)).

Trois variables étaient « protectrices » de RCT : l'utilisation de laxatifs ( $OR_m=0,59$  (0,35-0,87)), des IMC minimum et désiré élevés ( $OR_m=0,91$  (0,83-0,99) et 0,84 (0,72-0,98) respectivement). Un antécédent d'hospitalisation pour TCA tendait à être significatif ( $OR_m=0,64$  (0,41-1,01),  $p=0,0543$ ).

Les autres facteurs n'étaient pas significatifs. Les IMC minimum et à l'admission présentaient une corrélation significative,  $p=0,62$ ,  $p<10^{-3}$ .

### **3.3.5 Ruptures du contrat thérapeutique précoces et tardives**

Parmi les 318 RCT observées, 26.6% étaient précoces, c'est-à-dire survenues pendant la 1ère semaine d'hospitalisation. Les patientes avec une RCT précoce présentaient un IMC désiré plus bas que celles avec une RCT tardive ( $p=0,0005$ ), consommaient plus fréquemment du tabac et de l'alcool (respectivement  $p<10^{-3}$  et 0,007) et avaient des scores plus élevés aux sous échelles « traits psychotiques » et « hostilité » de la SCL-90R ( $p=0,0437$  and 0,0491 respectivement). Elles présentaient aussi plus fréquemment un antécédent de TS ( $p=0,002$ ). La consommation de drogues ne variait pas significativement selon le type de RCT ( $p=0,0620$ ). Ces deux groupes de patientes ne présentaient pas de différence sur la durée d'évolution du TCA, la valeur de l'IMC minimum, le fait que ce soit la 1ère hospitalisation (vs pas la 1ère), l'âge de début, le sous type d'AM, le fait d'être célibataire, d'avoir un enfant. Ces patientes ne différaient pas non plus sur les scores des autres échelles et sous échelles.

Nous venons d'identifier les facteurs de risque de RCT chez des patientes anorexiques hospitalisées très sévères. Nous poursuivons par l'analyse de la mortalité et de ses facteurs prédictifs de décès chez ces mêmes patientes anorexiques hospitalisées.

## 4 Mortalité et anorexie mentale

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication :

**Huas C, Caille A, Godart N, Foulon C, Pham-Scottez A, Divac S, Dechartres A, Lavoisy G, Guelfi JD, Rouillon F, Falissard B.** Factors predictive of ten-year mortality in severe anorexia nervosa patients Acta Psychiatrica Scandinavica [accepté pour publication]

### 4.1 Etat des lieux et objectifs

En 2002, une revue de la littérature a évalué une mortalité brute à 5% au bout de 4 à 10 ans d'évolution et à 9.4% après plus de 10 ans d'évolution (Steinhausen 2002). En cas de maladie très sévère (poids très bas, symptômes somatiques nombreux, résistance aux traitements ambulatoire), une patiente pourra nécessiter une prise en charge hospitalière (Wilson *et al.* 2005; APA 2006). Ce sont celles les plus à risque de décéder. Il existe peu de données issues de la clinique sur la mortalité de ces patientes.

Dans le cadre de ce travail, une revue systématique de la littérature a été faite sur les articles rapportant des données de mortalité et des facteurs prédictifs sur des patientes hospitalisées pour anorexie mentale. La requête, faite en 2009, comprenait les termes Mesh “Anorexia Nervosa AND mortality” sans restriction de dates de publication : 69 publications ont été identifiées. La recherche bibliographique a été complétée par une recherche manuelle des références des articles identifiés par la requête. Les critères d'inclusion de la revue de littérature étaient : 1/ être une recherche non redondante ; 2/ dont le but était l'étude de la mortalité ; 3/ concernant des patients hospitalisés ; 4/ fournissant une description spécifique des patients présentant une AM. Les autres études ont été exclues. Finalement 11 études portant sur 8 populations différentes dans 5 pays ont été incluses (*cf tableau 8*) (Patton 1988; Ratnasuriya *et al.* 1991; Eckert *et al.* 1995; Hebebrand *et al.* 1997; Herzog *et*

*al.* 1997; Zipfel *et al.* 2000; Tanaka *et al.* 2001; Keel *et al.* 2003; Deter *et al.* 2005; Fichter *et al.* 2006; Papadopoulos *et al.* 2009) Les études rapportaient de 5 à 14 décès, à l'exception de celle de Papadopoulos avec 265 décès (Papadopoulos *et al.* 2009) qui était une étude épidémiologique sans données descriptives cliniques sur les patients à l'admission. Ces études présentaient des populations hétérogènes, par exemple mélangeant des patients hospitalisés avec des patients suivis en ambulatoires (Steinhausen 2002) et des critères de jugements variables : le décès ou le décès + une évolution défavorable. Les SMR variaient de 6,01 à 12,82, les plus élevés étaient retrouvés aux USA.

Les facteurs de mortalité spécifiques des populations anorexiques hospitalisées sont donc peu documentés. Les variables explorées par ces études étaient nombreuses ( $n=26$ ) mais testées de manière inconstante. Quinze facteurs prédictifs ont été identifiés au moins une fois. Une seule étude a pratiqué une étude multivariée sur le décès seul (Keel *et al.* 2003). Une plus longue durée des troubles, le fait d'avoir un trouble affectif, et l'antécédent de TS associé à une maladie mentale autre qu'un TCA ou un abus de substance ou d'alcool ont été identifiés comme facteurs prédictifs de décès (Keel *et al.* 2003). L'analyse était ajustée sur l'âge.

Les autres études présentaient des analyses univariées. Un IMC ou un poids bas à l'admission étaient associés à une majoration du risque de décéder dans 5 sur 6 études. Un âge élevé au début était prédictif de décès dans 1 sur 4 études, une durée plus longue d'évolution dans 1/3 études et un âge plus élevé à l'admission dans 1 sur 3 études. Le sous type AM-B/P à l'inclusion était associé à un risque de décéder plus élevé dans 2 sur 3 études (tendance) de même que les comportements de purges ou de boulimie dans 2 sur 3. Les troubles de l'affectivité (mesurés à l'admission dans une étude (Keel *et al.* 2003) et mesuré à un temps non précisé dans l'autre (Papadopoulos *et al.* 2009)) et l'antécédent d'hospitalisation pour AM étaient significativement associé au risque de décès dans 2 études sur 2. L'impulsivité et les comportements suicidaires ont été testés deux fois et retrouvés significativement associés à un risque élevé de décès (un des résultats est une tendance). La rupture de contrat thérapeutique n'a jamais été étudiée dans ce cadre.

Les patientes AM sont très à risque de décéder. Les études de facteurs prédictifs sont peu nombreuses et présentent des résultats inconstants (probablement par manque de puissance).

**Objectifs du chapitre *Mortalité et AM***

Les anorexiques hospitalisées sont à haut risque de décéder, mais les facteurs prédictifs de décès sont mal connus. L'objectif de ce chapitre était pour ces patientes hospitalisées pour AM dans un centre spécialisé de TCA :

- 1/ de déterminer le SMR
- 2/ de décrire leurs causes de décès.
- 3/ d'identifier des facteurs de risque de décès dans un échantillon homogène de patients souffrant de TCA sévères et hospitalisées dans un centre de soins tertiaire.

Afin d'identifier des facteurs prédictifs à la fois i) facilement repérables pour le clinicien et l'avertissant d'un risque accru de décès; ii) et/ou pouvant devenir des cibles spécifiques de prise en charge.

**Tableau 8. Facteurs prédictifs de décès mesurés à l'admission des adultes hospitalisés pour anorexie mentale en unité spécialisée. Revue de littérature.**

Les variables mesurées pendant le suivi sont exclues de la revue. n=12 étude

Etude	Période d'inclusion	Pays	Type de patients (hospitalisés H ou ambulatoires A)	Centre de soins tertiaire	Effectifs (n)	Durée de suivi années (ET)	Age d'inclusion années (ET)	Nombre d'hommes	IMC or % poids idéal (a) à l'hospitalisation (SD)	Perdus de vue % (n)	Nombre de décès	Obtention du statut vital sur registre	TBM (%)	SMR (IC 95%)
Papadopoulos et al. 2009	Jan 1973- Déc 2003	Suède	AM=1er ou 2ème diagnostic à l'hospitalisation (médecine ou psychiatrie)	N	6009	13,4	19,4 (6,3)	0	---	0,0 (0)	265	Y	4,4	6,2 (5,5-7,0)
Fichter et al, 2006	Sept 1985 - Juin 1988	Allemagne "Upper Bavaria study"	H	O	103	12	24,9 (6,7)	0	14,3 (1,6)	11,4 (14)	7	N	6,8	8,85 (2,3-15,4)
Deter et al, 2005	Jan 1971 - Oct 1980	Allemagne "Heidelberg study"	H	O	84	12	----	0	13,3 (2,0)	5,9 (5)	9	N	10,7	---
Keel et al. 2003	Jan 1987 - Déc 1991	USA	37% H 63% A	O	246	8,6	----	0	----	1,6 (5)	10	O	7,4	11,6 (5,5-21,3)
Tanaka et al. 2001	Jan 1982- Déc 1999	Japon	H	O	69	8,3 (3,8)	22,7 (6,0)	0	14,0 (2,1)	11,6 (8)	7	N	10,1	---
Zipfel et al. 2000	Jan 1971 - Oct 1980	Allemagne "Heidelberg study"	H	O	84	21,3	20,7 (6,0)	0	13,3 (2,0)	8,3 (7)	14	N	15,6	9,8
Hebebrand et al. 1997	Non précisée	Regroupement des échantillons de 5 cohortes	H	O	303	4,2	16,7 (4,5)	0	----	10,2 (31)	12	N	4,4	---

(t) résultats ayant tendance à la significativité; MD=Mauvais devenir; DC=décès; TCA : Troubles de Conduites Alimentaires; O : Oui; N : non; AM=Anorexie Mentale En gris, les études où le décès était étudié en commun avec le mauvais devenir

**Suite Tableau 8. Facteurs prédictifs de décès mesurés à l'admission des adultes hospitalisés pour anorexie mentale en unité spécialisée. Revue de littérature.**

Etude	Période d'inclusion	Pays	Type de patients (hôpitalisés H ou ambulatoires A)	Centre de soins tertiaire	Effectif (n)	Durée de suivi années (ET)	Age d'inclusion années (ET)	Nombre d'hommes	IMC or % poids idéal (a) à l'hospitalisation (SD)	Perdus de vue % (n)	Nombre de décès	Obtention du statut vital sur registre	TBM (%)	SMR (IC 95%)
<b>Herzog et al. 1997</b>	1er jan 1971-31 oct 1980	Allemagne “Heidelberg study”	H	O	84	11,9	20,7 (6,0)	0	65,2% poids idéal	21,4 (18)	8	N	12,0	9,6
<b>Eckert et al. 1995</b>	Non précisé - 1985/6	USA	H	O	76	9,6 (0,8)	20,0 (5,2)	0	31,1% poids idéal (8,8)	0,0 (0)	5	N	6,6	12,82
<b>Ratnasuriya et al. 1991</b>	nov 1959 - oct 1966	Grande-Bretagne	H	O	41	20,2	21,5 (8,6)	3	64,28% poids idéal (9,2)	2,4 (1)	7	N	17,5	----
<b>Patton 1988</b>	1971-1981	Grande Bretagne	50% H 50% A	O	481	7,2	22,4	19	Non précisé (41 kg)	4,4 (21)	11	N	3,3	6,01

(t) résultats ayant tendance à la significativité;

MD=Mauvais devenir; DC=décès; TCA : Troubles de Conduites Alimentaires; O : Oui; N :non ; AM :Anorexie Mentale

En gris, les études où le décès était étudié en commun avec le mauvais devenir

## 4.2 Matériel et méthode

### 4.2.1 Population, obtention du statut vital et des causes de décès

Ce chapitre du travail a porté sur les 601 patientes hospitalisées pour AM (DSM-IV) entre 1988 et 2004. Finalement, 62 (10,3 %) patientes ont été perdues de vue (celles pour lesquelles le statut vital n'a pas pu être déterminé, pour les détails voir *chapitre 2.2.2* et le diagramme décrivant la population *figure 1*).

### 4.2.2 Analyses statistiques

Les variables utilisées sont celles des *tableaux 10 et 12*.

Les patientes perdues de vue (n=62) ont été comparées aux non perdues de vue (*cf Tableau 9*).

Les TBM et SMR ont été calculés (*cf chapitre 2.4.3*). Puis les facteurs prédictifs de mortalité ont été étudiés en analyse bivariée, en comparant les courbes de survie (test du logrank (Bland *et al.* 2004)), puis multivariée (modèle de Cox).

#### 4.2.2.1 Analyse bivariée

L'analyse bivariée a été menée sur une sélection de variables tirées des facteurs prédictifs connus dans la littérature et des variables qui semblaient, a priori, pertinentes aux experts cliniciens de l'unité des TCA de la CMME.

Deux groupes de variables ont été créés :

- Les variables « à l'admission » (n=8, *cf tableau 10*) reflétaient les caractéristiques des patientes au moment de l'admission pour l'hospitalisation de référence. Il s'agissait, par exemple, de l'âge de la patiente, du sous-type anorexique de l'épisode actuel, des résultats aux différentes échelles de mesure psychométriques.

- Les variables « vie entière » ( $n=18$ , cf *tableau 12*) étaient celles qui concernaient les caractéristiques des patientes depuis leur naissance jusqu'à l'hospitalisation de référence : IMC minimum depuis la puberté, consommation de drogue, antécédent de tentative de suicide par exemple.

Cette distinction a permis de différencier le rôle pronostic de facteurs liés au temps  $t$  de l'hospitalisation (très dépendante du contexte de soin (Vandereycken 2003)) d'une part, de celui de facteurs plus en rapport avec l'histoire même du trouble et son évolution (modèle « sur la vie ») d'autre part.

#### 4.2.2.2 Analyses multivariées

Suivant le découpage des variables (cf ci-dessus), deux modèles multivariés d'analyse de survie (modèle de Cox) ont été construits :

- modèle « à l'admission » (*Tableau 11*)
- modèle « sur la vie » (*Tableau 13*)

Les variables incluses dans ces modèles étaient les variables significatives dans notre analyse bivariée, exception faite des variables suivantes :

- L'IMC d'hospitalisation (non significatif mais qui présentait un  $p<0,1$ ) a été ajoutée dans le modèle à l'admission. Cette variable est celle la plus fréquemment testée dans la littérature. Elle n'avait encore jamais été incluse dans un modèle multivarié.
- Le score BDI n'a pas été inclus dans le modèle à l'admission, en dépit de sa significativité dans l'analyse bivariée. Dans notre population, la sévérité des symptômes dépressifs (score BDI) était corrélée à l'intensité du trouble alimentaire mesurée par le score EDI ( $r = 0,7$ ,  $p<.0001$ ), confirmant de précédentes observations (Pollice *et al.* 1997; Bizeul *et al.* 2001). En effet, il a été montré que les symptômes dépressifs étaient fréquents dans l'AM et augmentent avec la dénutrition qui est importante en début d'hospitalisation (Pollice *et al.* 1997). Afin d'éviter une multicolinéarité, une seule de ces deux variables explicatives a été gardée. Notre étude portant sur le TCA, c'est le score EDI qui a été conservé dans l'analyse multivariée ; il

étudie spécifiquement les caractéristiques psychologiques des patients atteints de trouble des conduites alimentaires.

Le modèle multivarié « sur la vie » a conservé les neufs variables significatives en bivarié. Il a été validé à l'aide d'une méthode de rééchantillonnage, le bootstrap (Vittinghoff *et al.* 2007) car il présentait un nombre élevé de covariables par rapport au nombre d'événements (décès, n=40).

Cette technique non paramétrique ne repose sur aucune hypothèse forte et a permis de calculer une estimation robuste de l'intervalle de confiance du risque relatif de chacune des covariables.

L'acceptabilité de l'hypothèse des risques proportionnels a été évaluée par la méthode des résidus de Schoenfeld selon la procédure proposée par Therneau et Grambusch (Therneau *et al.* 2000) (fonction R cox.zph).

## 4.3 Résultats

### 4.3.1 Caractéristiques des patientes

Les patientes ont été décrites par sous type d'anorexie dans le *tableau 5, chapitre 3.3.1*. Rappelons que pour l'échantillon des 601 patientes : la moyenne d'âge d'hospitalisation était de 26,4 ans (ET=7,3) celle de l'âge de début du TCA était 18,1 ans (ET=4,7). A l'entrée en hospitalisation le TCA évoluait en moyenne depuis 8,4 ans (ET=7,4). Les IMC minimum et maximum sur la vie depuis la puberté étaient respectivement 13,3 (ET=2,0) et 21,5 (ET=3,2). L'âge d'hospitalisation et la durée d'évolution du TCA étaient fortement corrélés (coefficient de corrélation de Spearman  $\rho=0,79$ ,  $p<10^{-3}$ ). L'IMC moyen d'hospitalisation était 14,5 kg/m<sup>2</sup> (ET=1,8). Soixante pour cent avaient déjà été hospitalisées pour TCA, 79,7% étaient célibataires et 28,4% avaient déjà fait une TS.

Les patientes perdues de vue ne différaient pas des patientes non perdues de vue (*cf tableau 9*).

**Tableau 9. Comparaison des patientes anorexiques perdues de vue aux non perdues de vue**

n (% oui) ou m (ET)	Patientes non perdues de vue (n=539)	Patientes perdues de vue (n=62)	p
AM-R (vs AM-B/P)	250 (46,4)	31 (50,0)	0,58
Nombre d'hospitalisation pour TCA	2,4 (1,8)	2,4 (1,8)	0,82
Durée d'hospitalisation	73,8 (46,1)	72,5 (43,0)	0,83
Age d'hospitalisation (année)	26,4 (6,9)	27,1 (10,2)	0,46
IMC d'hospitalisation (kg/m <sup>2</sup> )	14,5 (1,7)	14,5 (2,0)	0,78
IMC désiré (kg/m <sup>2</sup> )	17,6 (1,5)	17,4 (1,7)	0,31
Antécédent d'IVG	30 (5,3)	5 (8,9)	0,37
RCT	257 (42,8)	26 (41,9)	0,39
IMC de sortie	18,3 (2,2)	18,3 (2,6)	0,98
Age de début (années)	18,1 (4,6)	17,7 (5,0)	0,56
Durée d'évolution du TCA à l'admission (années)	8,3 (6,8)	9,4 (11,3)	0,86
IMC minimum (kg/m <sup>2</sup> )	13,3 (2,0)	13,4 (1,7)	0,82
Score EDI	78,6 (28,1)	77,6 (25,6)	0,81
Antécédent de TS (oui/non)	149 (28,1)	21 (36,2)	0,20
IGS de la SCL-90R	1,48 (0,7)	1,52 (0,7)	0,36
Score EAT	57,2 (20,8)	58,5 (19,5)	0,66

#### 4.3.2 Mortalité

Après une durée moyenne de suivi de 10,0 ans (ET=4,2, étendue=0,1-19,6, médiane = 9,9, 5 409 personnes-années), 40 patientes étaient décédées (18 AM-R et 22 AM-B/P). Le TBM était de 7,5% et le SMR de 10,6 (IC 95 % (7,6-14,4)). L'âge moyen au moment du décès était de 35,9 ans (ET=9,1, étendue=23,1-58,0). La durée médiane entre l'hospitalisation et le décès était de 3,4 ans (0,1-14,2); 19 décès (47,5 %) sont survenus dans les 3 premières années après l'hospitalisation.

Dans 40 % (n=16) des décès, le certificat de décès mentionnait l'anorexie mentale (n=15) ou l'anorexie (n=1). Treize décès (32,5%) étaient attribués exclusivement à l'AM (n=2) ou à ses complications somatiques (7 arrêts cardiaques, 3 cachexies et 1 infection, dites complications médicales). La deuxième cause de décès était le suicide (17%, n=7). Un quart des causes de décès étaient inconnues. Il n'y avait pas de différence significative de causes de décès selon le sous type d'anorexie.

**Tableau 10. Causes de décès des 40 patientes anorexiques**

Causes de décès	1ère cause directe de décès n (n avec mention AM *)	Sous type d'AM à l'admission	
		AM-R n	AM-B/P n
MEDICALES	19 (13)	11	8
Infections	4 (1)	4	0
Cancer	1 (0)	0	1
Anorexie mentale	2 (2)	1	1
Métabolique (cachexie)	3 (3)	2	1
Cardiovasculaire	9 (7)	4	5
NON NATURELLES	11 (3)	5	6
Suicide	7 (2)	1	6
Surdosage médicamenteux	1 (1)	1	0
Autres	3 (0)	3	0
INCONNUES	10	2	8
Total	40 (16)	18	22

\* quelle que soit la place de l'AM dans l'ordre des causes de décès

#### 4.3.3 Facteurs prédictifs de décès à l'admission

##### 4.3.3.1 Analyse bivariée

A l'admission, un risque accru de décès était associé avec les variables suivantes : un âge plus élevé, un IMC d'hospitalisation plus bas et une intensité plus forte des troubles alimentaires (score EDI) cf *tableau 11*. L'année d'hospitalisation n'avait pas d'influence sur la mortalité.

##### 4.3.3.1 Analyse multivariée

Le *tableau 12* décrit les résultats de l'analyse multivariée pour les quatre variables » à l'admission=incluses dans le modèle : âge plus élevé d'hospitalisation, IMC désiré plus bas et score plus élevé à l'EDI étaient significativement associés à un risque augmenté de décès. L'IMC d'hospitalisation n'était pas statistiquement lié au décès.

**Tableau 11. Comparaison des caractéristiques des patientes anorexiques non décédées aux patientes décédées pour les variables « à l'admission »**

<b>Caractéristiques des patientes</b>	<b>Non décédées</b>	<b>Décédées</b>	<b>p</b>
<b>m (ET) ou n(%)</b>	<b>n=499</b>	<b>n=40</b>	<b>(log rank)</b>
Age d'hospitalisation (années)	26,0 (6,8)	30,8 (7,4)	<0,001
Sous type restrictif	271 (54,3)	18 (45,0)	0,39
IMC d'hospitalisation (kg/m <sup>2</sup> )	14,5 (1,7)	14,0 (1,9)	0,098
IMC désiré (kg/m <sup>2</sup> )	17,7 (1,4)	16,6 (1,7)	<0,001
Etre célibataire (oui)	405 (92,3)	34 (85,0)	0,48
<i>Echelles psychométriques</i>			
- Score EDI total	77,7 (27,9)	90,2 (29,1)	0,012
- Score EAT global	56,8 (20,5)	62,1 (23,6)	0,111
- Index Global de sévérité SCL-90R	1,5 (0,7)	1,6 (0,7)	0,36

**Tableau 12. Analyse multivariée : modèle « à l'admission »**

<b>Variables</b>	<b>Risque relatif</b>	<b>p</b>
	<b>(IC 95 %)</b>	
IMC d'hospitalisation (kg/m <sup>2</sup> )	0,89 (0,71-1,11)	0,29
Age d'hospitalisation (années)	1,07 (1,03-1,11)	<0,001
IMC désiré (kg/m <sup>2</sup> )	0,80 (0,64-0,99)	0,037
Score EDI	1,02 (1,00-1,03)	0,01

#### **4.3.4 Facteurs prédictifs de mortalité « sur la vie »**

##### **4.3.4.1 Analyse bivariée**

Parmi les 18 variables considérées, 9 étaient significativement associées à un risque plus élevé de décès : une durée plus longue du TCA, un nombre plus grand d'hospitalisations pour TCA, un antécédent de TS, un IMC minimum depuis la puberté plus bas, un antécédent d'interruption de grossesse, un TCA prépubertaire, des vomissements provoqués, la présence d'un mérycisme, et l'utilisation de diurétiques (*cf tableau 13*).

Pour information, présenter un TCA prépubertaire n'était pas lié à la durée d'évolution du TCA ( $p=0,29$ ).

##### **4.3.4.1 Analyse multivariée**

Trois variables significativement liées au risque de décès dans l'analyse bivariée le sont restées dans l'analyse multivariée : une durée d'évolution plus longue du TCA, l'utilisation de diurétiques, et un antécédent de TS. Un IMC minimum bas présentait une tendance à être associé au risque plus élevé de décès ( $p=0,051$ ).

#### **4.3.5 Rupture de contrat thérapeutique et mortalité**

Parmi les 539 patientes (celles dont on connaissait le statut vital), 52,3% ( $n=282$ ) avaient présenté une RCT lors de l'hospitalisation de référence ; dont 24,8% ( $n=70$ ) une RCT précoce. Sur les 40 patientes décédées, 24 avaient présenté une RCT, 23 tardives et 1 précoce. La RCT n'était pas prédictive de décès ( $RR=0,71$  (0,38-1,34),  $p=0,29$ ).

Parmi les patientes ayant une RCT, le type de RCT n'était pas prédictif de décès ( $RR=6,17$  (0,85-44,9),  $p=0,07$ ).

**Tableau 13. Comparaison des patientes anorexiques non décédées à celles décédées pour les variables « sur la vie »**

Caractéristiques des patientes m (ET) ou n(%)	Patientes non décédées n=499 (%)	Patientes décédées n=40 (%)	p (log rank)
Durée d'évolution du TCA à l'hospitalisation (années)	7,9 (6,7)	13,1 (6,9)	<0,001
Niveau d'étude universitaire (vs autres)	326 (66,1)	20 (51,3)	0,09
Avoir un enfant ou plus (oui/non)	52 (10,9)	5 (13,2)	0,71
Age de début (années)	18,1 (4,6)	17,6 (5,4)	0,42
Nombre d'hospitalisation pour TCA (dont l'hospitalisation de référence)	2,4 (1,7)	3,1 (2,4)	0,006
Antécédent de tentative de suicide (oui/non)	128 (26,1)	21 (53,9)	<0,001
IMC minimum depuis la puberté (kg/m <sup>2</sup> )	13,4 (2,0)	12,5 (2,2)	0,007
IMC maximum depuis la puberté (kg/m <sup>2</sup> )	21,2 (3,1)	20,3 (3,7)	0,95
Antécédent d'interruption de grossesse (oui/non)	25 (5,3)	5 (13,5)	0,048
TCA prépubertaire (oui/non)	99 (19,8)	13 (32,5)	0,025
Comportements réguliers (actuels ou passés, %)			
- Consommation de boissons non alcoolisées (potomanie)	223 (45,9)	19 (51,4)	0,53
- Vomissements provoqués	227 (46,4)	26 (66,7)	0,018
- Méricysme	75 (15,4)	11 (29,7)	0,019
- Consommation d'alcool	63 (13,0)	5 (13,2)	0,99
- Consommation de diurétiques	27 (5,5)	7 (18,4)	0,002
- Consommation de drogue	40 (8,3)	4 (11,1)	0,59
- Consommation de laxatifs	167 (34,2)	20 (52,6)	0,05
- Tabagisme	218 (45,0)	17 (46,0)	0,98

**Tableau 14. Analyse multivariée : modèle « sur la vie »**

<b>Variable</b>	<b>Risque Relatif (IC 95 %)</b>	<b>p</b>
Durée d'évolution du TCA à l'hospitalisation (années)	1,06 (1,01-1,11)	0,015
Nombre d'hospitalisation pour TCA (dont l'hospitalisation de référence)	1,11 (0,95-1,30)	0,21
Vomissements provoqués	1,56 (0,72-3,34)	0,26
Mérycisme	1,45 (0,61-3,42)	0,39
Utilisation de diurétiques	3,02 (1,20-7,64)	0,019
Antécédent d'interruption de grossesse (oui/non)	1,04 (0,32-3,38)	0,95
Antécédent de tentative de suicide (oui/non)	2,59 (1,22-5,48)	0,013
IMC minimum depuis la puberté (kg/m <sup>2</sup> )	0,82 (0,67-1,00)	0,051
TCA prépubertaire (oui/non)	0,92 (0,35-2,42)	0,86

Nous venons d'identifier les facteurs de risque de décès chez des patientes anorexiques hospitalisées très sévères. Nous poursuivons par l'analyse de la mortalité et de ses facteurs prédictifs de décès chez les patientes boulimiques hospitalisées dans le même service.

## 5 Boulimie et mortalité

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication actuellement en procédure de soumission

Huas C, Godart N, Caille A, Pham-Scottez A, Foulon C, Divac S, Lavoisy G, Guelfi JD, Rouillon F, Falissard B. "Mortality and its predictors in severe bulimia nervosa patients."

*Soumis au British Journal of Psychiatry*

### 5.1 Etat des lieux et objectifs

Comme nous l'avons déjà vu, la boulimie est une maladie récente dans la littérature médicale (Russell 1979). Alors que les patientes anorexiques présentent un risque de mortalité élevé, celui lié à la boulimie reste incertain (Hoek 2006; Steinhausen 2009).

Une revue systématique sur Medline des articles publiés entre 1980 et 2009 a été conduite pour recenser les cohortes de patientes fournissant des indications sur les temps de suivi et reportant les décès. Les termes Mesh utilisés ont été « bulimia nervosa » OR « eating disorder » AND « mortality ». Elle a été complétée par une recherche manuelle. Les populations issues d'essais thérapeutiques ou d'évaluations de prise en charge ont été exclues de la revue de la littérature. Onze études ont été identifiées. Leurs objectifs étaient d'étudier la mortalité (n=4) (Patton 1988; Crow *et al.* 1999; Keel *et al.* 2003; Birmingham *et al.* 2005; Crow *et al.* 2009), le devenir et la mortalité (n=1) (Norring *et al.* 1993) ou le devenir (n=6) (Lucas *et al.* 1991; Keel *et al.* 1999; Fairburn *et al.* 2000; Zipfel *et al.* 2000; Ben-Tovim *et al.* 2001; Fichter *et al.* 2004).

Sept études rapportaient des SMR (Patton 1988; Norring *et al.* 1993; Crow *et al.* 1999; Keel *et al.* 2003; Fichter *et al.* 2004; Birmingham *et al.* 2005; Crow *et al.* 2009), qui variaient de 0,5 (Birmingham *et al.* 2005) à 20,8 (Norring *et al.* 1993). Le nombre des patients inclus étaient variable : de 16 (Norring *et al.* 1993) à 906 (Crow *et al.* 2009). Ces études reportaient entre aucun (Ben-Tovim

*et al.* 2001) et 35 (Crow *et al.* 2009) décès pour une durée moyenne de suivi de 5,7 (Patton 1988) ans à 18,8 ans (Crow *et al.* 2009). Cf tableau 15

Tous les SMR rapportés étaient supérieurs à 1 mais un seul était statistiquement significatif : SMR=1,57 (1,09-2,19) (Crow *et al.* 2009), avec un risque particulièrement élevé de décès par suicide, SMR=6,51 (2,81-12,83). Le manque de significativité du SMR=20,8 est probablement dû au faible effectif de l'étude (n=16) (Norring *et al.* 1993). Les modalités de recrutement étaient variables : communautaire, ambulatoire, ou hospitalier. Une seule étude avait recruté seulement des patients hospitalisés (Fichter *et al.* 2004) sans retrouver d'excès de mortalité significatif (SMR= 2,36 (0,05-4,67)), et ce malgré le fait que les patients hospitalisés sont considérés comme plus graves (Wilson *et al.* 2005; APA 2006; Gicquel 2008).

Aucune étude ne présentait de facteurs prédictifs de mortalité.

#### **Objectifs du chapitre *Mortalité et boulimie***

Le but de ce troisième chapitre du travail de thèse était d'augmenter nos connaissances sur les patientes boulimiques et leur risque de mortalité (calcul de SMR) ainsi que les facteurs prédictifs de décès grâce à un échantillon de patientes boulimiques sévères et hospitalisées.

La mortalité et les facteurs prédictifs étaient-ils les mêmes pour les patientes AM et BN ?

**Tableau 15.** Etudes portant sur le décès des adultes pris en charge pour boulimie. Revue de littérature.

	<b>Période d'inclusion</b>	<b>Pays</b>	<b>Recrutement*</b>	<b>Objectif</b>	<b>Centres de soins tertiaires</b>	<b>Critères diagnostiques</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Durée de suivi années (ET, range)</b>	<b>Moyenne âge début du TCA années (ET)</b>	<b>Âge d'inclusion années (ET)</b>	<b>Durée d'évolution du TCA à l'inclusion</b>	<b>IMC/ % du poids idéal à l'inclusion (SD)</b>	<b>IMC minimum depuis la puberté (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Perdus de vue % (n)</b>	<b>Décès (n)</b>	<b>Statut vital établit par registre</b>	<b>CMR (%)</b>	<b>SMR (IC 95%)</b>
<b>Crow 2009</b>	1979-1997	EU Minnesota	A	Mortalité	oui	Question. EDE	906	18,83 (4,74)	xxx	25,24 (6,48)	xxx	22,66 (5,37)	19,28 (8,74)	xxx	35	oui	3,9	1,57 (1,09-2,19)
<b>Birmingham 2005</b>	1981-2000	Canada	A et H	Mortalité	oui	DSM-IV	466	10,3 (5,0)	xxx	26,0 (7,4)	xxx	xxx	xxx	?	7	oui	1,5	2,0 (0,5-3,5)
<b>Fichter 2004</b>	1985-88	Allemagne	H	Suivi à long terme et devenir	oui	DSM-IV	196	12,4 (0,9)	17,6 (4,8)	25,6 (6,7)	8,1 (4,9)	21,5 (5,0)	xx	0,15	4	non	2,0	2,36 (0,05-4,67)
<b>Keel 2003</b>	1987-91	EU	37% H 63% A	mortalité	oui	DSM-IV <sup>b</sup>	110	8,6	19,4 (5,8)	24,8 (13-45)	6,1 (6,3)	1,03 (0,15)	xxx	4% avec 15% de refus	1	oui	0,9	1,3 (0,0-7,2)
<b>Ben Tovim 2001</b>	xx sur 27 mois	Australie	A	Identification facteurs prédictifs de devenir et effet traitement	2daire ou tertiaire	DSM-III-R	88	5	xxx	23,8 (6,4)	6,4 (4,7) E D	23,1 (3,9)	xxx	2,3 (2)	0	non	xxx	xxx
<b>Fairburn 2000</b>	xx	GB	C	Evolution naturelle	non	DSM-III-R	92/102	5,0 (0,3)	15,7 (4,3)	23,9 (5,0)	?	24,4 (4,8)	xxx	10	0	non	xxx	xxx
<b>Reas 2000</b>	1983-93	EU	A	Devenir à long terme et pronostic	non	DSM-III <sup>c</sup>	44/97/ 232	9,3 (2,7)	5,5 (2,9)	21,1 (5,6)	5,7 (6,2)	22,6 (3,9)	xxx	55	?	xxx	xxx	xxx
<b>Crow 1999</b>	1985-90	EU	A	Taux de mortalité	Non Urg. Psy.	xxx	38a	7,5	xxx	31,7 (xx)	xxx	xxx	xxx	0	1	oui	2,4 pour BN	3,35 (0,09-18,7) <sup>a</sup>

Question.= questionnaire ; GB : Grande Bretagne ; EU : Etats Unis ; \*Recrutement : A= Ambulatoire ; H= Hospitalier ; C= Communautaire ; xxx donnée non disponible ;<sup>a</sup> calculé a posteriori et par un autre auteur ;<sup>b</sup> après recodage ;<sup>c</sup> Pas de superposition avec le diagnostic d'AM ; Urg. Psy : urgences psychiatriques

**Suite Tableau 15 : Etudes portant sur le décès des adultes pris en charge pour boulimie. Revue de littérature**

	Période d'inclusion	Pays	Recrutement*	Objectif	Centres de soins tertiaires	Critères diagnostiques	Effectif n	Durée de suivi années (ET, range)	Moyenne âge début du TCA années (ET)	Âge d'inclusion années (ET)	Durée d'évolution du TCA à l'inclusion	IMC/ <sup>c</sup> % du poids idéal à l'inclusion (SD)	IMC minimum depuis la puberté (Kg/m <sup>2</sup> )	Perdus de vue % (n)	Décès (n)	Statut vital établit par registre	CMR (%)	SMR (IC 95%)
<b>Keel 1999</b>	1981-87 2 études différentes	EU Minneapolis	A	Devenir et facteurs pronostics	oui	DSM-III	177/222 éligibles	11,5 (1,9)	16,8 (2,5)	35,3 (5,1)	5,9 (3,6)	xxx	xxx	9,9%	1	oui	0,5%	xxx
<b>Norring 1993</b>	1984 9 mois	Sweden	A	Evolution (dont les décès prématurés)	Non secondaire	DSM-III-R	16	6	17,4 (3,6)	24,7 (7,1)	7,4 (7,4)	19,8 (3,5)	xxx	38% total	2	oui	6,25% total	20,8
<b>Fallon 1991</b>	1980-87	EU	H	Devenir	oui	DSM-III-R	52	4,5 (2-9)	xx	24,4 (7)	8,2 (7,0)	71,7% <20% IBW	xxx	0,10	1	non	1,9%	xx
<b>Patton 1988</b>	1971-81	GB	50% H 50% A	Mortalité	oui	Russell	96	5,7 (2,1)	18,6	23,5	4,9	58,9 kg	xxx	4,4% total	3	oui	3.1	9,38 (NS)

Questionnaire = questionnaire ; GB : Grande Bretagne ; EU : Etats Unis ; \*Recrutement : A= Ambulatoire ; H= Hospitalier ; C= Communautaire ; xxx donnée non disponible ; <sup>a</sup> calculé a posteriori et par un autre auteur ; <sup>b</sup> après recodage ; <sup>c</sup> Pas de superposition avec le diagnostic d'AM ; Urg. Psy : urgences psychiatriques

## 5.2 Matériel et méthode

Dans ce chapitre nous avons considéré les patientes BN hospitalisées entre 1988 et 2994 à la CMME (n=258). Trente et une patientes ont été perdues de vue. Le statut vital a été déterminé pour 227 (88,0%) patientes.

Le *tableau 16* montre les 22 variables utilisées pour l'analyse. Les patientes perdues de vue (n=31) ont été comparées aux non perdues de vue. Les Taux Brut de Mortalité (TBM) et Ratio standardisé de mortalité (SMR) ont été calculés (*cf 2.4.3*).

Les courbes de survie ont été comparées à l'aide du test du Log-Rank, et si besoin avec des méthodes non paramétriques (test de Wilcoxon). Les tests ont été effectués entre la variable censurée, le décès, et chaque prédicteur éventuel (reporté dans la littérature ou considéré comme associé à l'événement) (Bland *et al.* 2004).

L'analyse bivariée a aussi été conduite sur les décès par suicide exclusivement (analyse de sensibilité). Compte tenu du faible nombre d'événement (n=10), il n'y a pas eu d'analyse multivariée avec les facteurs prédictifs de décès.

## 5.3 Résultats

### 5.3.1 Caractéristiques des patientes boulimiques

Les caractéristiques des patientes boulimiques hospitalisées sont détaillées dans le *tableau 16*. Parmi les 258 patientes boulimiques, 230 étaient du sous-type avec vomissements ou prise de purgatifs.

L'âge d'hospitalisation et la durée du TCA étaient fortement corrélées ( $\rho=0,78$ ,  $p<10^{-3}$ ).

Les caractéristiques cliniques des perdues de vue et des non perdues de vue ne différaient pas significativement pour toutes les variables présentées dans le *tableau 16*. (Données non montrées).

La médiane d'hospitalisation était de 15,5 jours (0-188 jours).

[Tapez un texte]

**Tableau 16. Caractéristiques des patientes boulimiques au moment de l'hospitalisation**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Moyenne (ET)</b>	<b>Min-Max</b>
Age d'hospitalisation (années)	26,4 (6,2)	16,8-52,9
IMC d'hospitalisation (kg/m <sup>2</sup> )	21,0 (2,9)	17,5-34,1
IMC désiré (kg/m <sup>2</sup> )	18,6 (1,6)	13,3-24,4
Age de début du TCA (années)	17,1 (3,9)	8-34
Durée d'évolution du TCA (années)	9,5 (3,9)	0-37
IMC minimum (kg/m <sup>2</sup> )	16,4 (2,4)	9,6-24,7
IMC maximum (kg/m <sup>2</sup> )	24,9 (3,5)	19,0-45,9
Score HDRS	14,8 (6,9)	0-33
	<b>N</b>	<b>%</b>
1ère hospitalisation pour TCA	122	48,0
Niveau d'étude (universitaire vs autres)	159	62,4
Être célibataire (oui/non)	209	81,0
Antécédent de TS (oui/non)	115	46,2
Antécédent d'interruption de grossesse (oui/non)	36	14,6
Avoir au moins 1 enfant (oui/non)	33	13,3
Utilisation régulière de diurétiques (oui/non)	37	14,7
Utilisation régulière de laxatifs (oui/non)	113	45,0
Consommation régulière de drogues (oui/non)	50	20,2
IMC minimum <17,5 (oui/non)	173	67,1
Idées suicidaires (oui/non)	72	34,3
<i>Échelles psychométriques</i>		
- Score total à l'EDI	98,7 (24,5)	30-159
- Score global EAT	56,4 (17,6)	15-105
- Index de sévérité global sur la SCL-90R	1,63 (0,65)	0,08-3,2
- Score BDI	19,3 (7,3)	2-38

### **5.3.2 Mortalité**

La durée moyenne de suivi a été de 10,7 ans (ET=4,3, médiane=10,1) avec un total de 2 380,5 personnes années.

Dix patientes étaient décédées. Le TBM était de 4,1% pour tout l'échantillon. Le SMR global était de 6,0 (IC95% (2,0-11,0)). Le SMR pour les décès par suicide était de 30,9 (IC95% (5,7-68,7)). Le temps médian entre l'admission et le décès était de 4,68 ans (ET=3,9; étendue 0,4-12,4). Quatre décès (40%) étaient survenus dans les deux premières années de suivi; 60% dans les quatre premières années. La moyenne d'âge de décès était de 29,6 ans (ET=6,4, étendue=19,1-40,0).

Six décès étaient des suicides : 2 en se jetant sous un train, trois médicamenteux et un de méthode inconnue. Une des patientes était décédée d'un cancer du poumon. Les trois autres décès étaient de cause inconnue (30%).

Parmi les boulimiques décédées, 9 sur 10 avaient été anorexiques (avec un IMC minimum<17,5 et un antécédent d'AM dans le dossier médical). Aucune de ces patientes n'avait d'enfant à l'admission et toutes étaient célibataires. Pour la moitié c'était leur 1<sup>ère</sup> hospitalisation.

### **5.3.3 Facteurs prédictifs de mortalité**

La comparaison des patientes décédées aux patientes non décédées a détecté deux facteurs prédictifs de mortalité significatifs :

- un IMC minimum plus bas avec RR= 0,75 (0,59-0,96, p=0,021)
- et un antécédent de TS avec RR= 1,23 (1,01-1,50, p=0,043).

Les 16 autres variables (voir *tableau 16*) et les scores psychométriques n'étaient pas statistiquement liés au décès.

Une analyse de sensibilité des facteurs de risque de décéder par suicide (n=6) confirmait l'antécédent de TS comme prédictif de mortalité RR=1,29 (1,03-1,62, p=0,026). L'IMC minimum montrait une tendance à la significativité avec RR=0,73 (0,53-1,00, p=0,057).

### **5.3.4 Comparaison des patientes anorexiques aux patientes boulimiques**

La comparaison des 601 patientes AM aux 258 patientes BN a montré que les patientes BN étaient plus jeunes au début de leur TCA que les patientes AM (16,9 vs 18,1 ans,  $p<10^{-3}$ ) ; leur durée d'évolution du TCA différait aussi (respectivement 9,5 vs 8,4 ans,  $p=0,04$ ). Elles ne présentaient pas de différence d'âge au moment de leur hospitalisation. Les patientes boulimiques étaient plus nombreuses à présenter un antécédent de TS (46.2% vs 28.9%,  $p<10^{-3}$ ). La durée médiane d'hospitalisation était plus courte pour les patientes BN (test de Wilcoxon,  $p<10^{-3}$ ).

Les patientes boulimiques (n=10) mourraient plus jeunes que celles AM (n=40) (29.6 vs 35.9 ans,  $p<0,05$ ). La proportion de décès par suicide était la même entre BN et AM, respectivement 6/258 et 7/601,  $p= 0.33$  ; mais leur part relative diffère (60% pour BN et 17% pour AM,  $p=0,01$ ). La proportion de causes inconnues de décès ne différait pas (25% pour les AM et 30% pour les BN,  $p=0,94$ )

## 6 Discussion

Après un bref rappel des principaux résultats, la discussion s'articule dans un premier temps autour des points forts et des points faibles de ce travail. Dans un 2<sup>ème</sup> temps elle reprend les chapitre par chapitre les principaux résultats et les discute. Chaque chapitre présente une conclusion provisoire. Enfin, la discussion devient plus globale s'ouvrant sur les perspectives offertes par ce travail.

### 6.1 Rappel des principaux résultats

A notre connaissance, cette étude est la plus importante étude prospective clinique, portant sur un échantillon homogène de patientes adultes souffrant d'AM ou de BN sévères (respectivement n=601 et 258) suivies pendant 10 ans. Elle étudié de caractéristiques cliniques (durée d'évolution du TCA, sous type AM, IMC désiré, IMC d'hospitalisation, etc.) comme facteurs prédictifs de RCT dans l'AM et de décès dans l'AM et la BN.

#### *Rupture de contrat thérapeutique et anorexie mentale.*

Première étude française sur la RCT de patientes adultes, le taux de RCT était de 52,9%. Sept facteurs prédictifs de RCT ont été identifiés dont 6 nouveaux : avoir un enfant, IMC minimum bas, IMC désiré bas, scores élevés aux sous échelles « traits paranoïaques » de la SCL-90R et « alimentation » de la Morgan et Russell, et l'utilisation de laxatifs. Un bas niveau d'éducation avait été déjà rapporté dans la littérature (Vandereycken *et al.* 1983). Le sous type d'AM n'était pas prédictif de RCT.

### ***Mortalité et anorexie mentale.***

Après 10 ans de suivi, les patientes AM avaient un risque de décéder 10 fois plus élevé (SMR=10,6) que celui des femmes de population générale. Les principales causes de décès étaient des cas des complications médicales de l'AM (32,5%) et des suicides (17,5%). La moitié des décès était survenue dans les 3 ans suivant l'hospitalisation.

Certains facteurs prédictifs de décès étaient connus, et sont d'ailleurs communs à toute population : une maladie chronique (durée d'évolution du TCA), un antécédent de TS (Keel *et al.* 2003) et un âge plus élevé. D'autres facteurs spécifiques à cette population ont été identifiés : l'intensité du TCA, un IMC désiré plus bas et l'utilisation de diurétiques.

### ***Mortalité et boulimie.***

Les patientes boulimiques avaient un risque de mortalité 6 fois plus élevé que la population générale féminine française (SMR=6,0). Notre étude est la 2<sup>ème</sup> étude publiée à ce jour à retrouver un SMR significativement supérieur à 1. Dix patientes étaient décédées, dont 6 par suicide (SMR par suicide=30,9).

Il s'agit de la 1<sup>ère</sup> étude qui identifie des facteurs de risque de mortalité chez des patientes boulimiques : un antécédent de TS et un IMC minimum plus bas.

## **6.2 Points forts et limites**

Le caractère homogène de l'échantillon (population hospitalisée en centre tertiaire), le recueil de données standardisé à l'admission, la durée de suivi (10 ans), le taux fort d'inclusion (pas de refus de participation) représentent des points forts de cette étude.

La grande taille de l'échantillon avec un nombre important de décès (40 AM et 10 BN), et le faible taux de perdus de vue ( $\approx 10\%$ ) ont permis des analyses sur des facteurs prédictifs cliniques qui n'avaient pu être menées auparavant.

Notre population a peu d'équivalent dans le monde. De plus, c'est la 1<sup>ère</sup> étude française à avoir été publiée sur les facteurs prédictifs de RCT d'une population adulte hospitalisée pour TCA, et la 1<sup>ère</sup> étude française de mortalité chez AM et BN avec un recueil standardisé des données de mortalité (état civil).

### **6.2.1 Validité externe**

Notre étude explore une population féminine particulièrement sévère recrutée dans un centre tertiaire de prise en charge des TCA. Elle a l'avantage d'être une population homogène. En conséquence, ces résultats sont difficilement généralisables à toute la population des AM et des BN ; dont la population masculine. Cependant, il existe des arguments pour penser que ces résultats sont généralisables aux autres patientes anorexiques et boulimiques hospitalisées en centre tertiaire. En effet, même si les raisons qui conduisent au choix d'une hospitalisation varient selon le contexte social et l'offre locale de soin (Vandereycken 2003; Fairburn *et al.* 2004), nos indications d'hospitalisation étaient clairement définies et nos populations proches de celles des autres centres de soins tertiaires. Pour l'AM, notre population présentait des caractéristiques comparables à celles issues d'autres centres de soins tertiaires, qu'elles soient décrites pour la RCT (Woodside et Kahn (Woodside *et al.*, 2004) (Kahn *et al.* 2001) ; voir *tableau 3*) ou des décès des patientes AM (Tanaka *et al.* 2001; Fichter *et al.* 2006) ou BN (Keel *et al.* 2003; Fichter *et al.* 2004). Par exemple, notre IMC d'admission était de 15,1 vs 14,5 (Woodside) et 14,9 (Kahn) ; notre durée d'évolution du TCA était de 7,8 ans vs 8,4 et 6,7 ans respectivement ; notre âge d'admission était de 26,3 ans vs 26,4 et 27,1 ans.

### **6.2.2 Validité interne**

#### **6.2.2.1 Effet période**

Le recrutement de la population a porté sur 16 ans. Il est probable que le contenu de la prise en charge a évolué ; pouvant modifier à la fois la fréquence et le type de RCT et la mortalité. La RCT de 1988 n'était pas forcément la même qu'en 2000. Mais aucun effet période n'a été retrouvé sur leur fréquence ni sur leur type (précoce et tardive). De plus, les grands principes de prise en charge sont

restés les mêmes, notamment ceux du contrat thérapeutique. L'effet période n'a pas été non plus retrouvé sur les décès.

#### 6.2.2.2 Différents IMC, antécédent d'anorexie mentale

Les IMC minimum et maximum pouvaient manquer de validité du fait d'un biais de mémorisation. Cependant une étude a montré que les patients souffrant de TCA étaient précis sur leur poids auto-declaré (McCabe *et al.* 2001). De plus, si la déclaration du poids (secondairement transformé en IMC) pour les AM était faussée du fait de leur trouble, elle le serait dans le sens d'une majoration de l'IMC minimum (McCabe *et al.* 2001). Donc au pire le biais de mémorisation de l'IMC minimum chez les AM a surtout entraîné une diminution de la force du lien.

Pour les boulimiques, la notion d'un antécédent d'AM n'a pas été recueillie en tant que telle selon la définition DSM (sauf pour les 10 patientes décédées). Elle a été déduite grâce à l'IMC minimum : dans le contexte de TCA, un antécédent d' $IMC < 17,5 \text{ kg/m}^2$  est très fortement évocateur d'une AM. La différence entre BN et AM-B/P repose sur deux éléments : l'IMC  $< 17,5$  et l'aménorrhée. Pour être rigoureux, il faudrait savoir si les patientes ont eu un IMC minimum  $< 17,5$  avec une aménorrhée concomitante pour conclure à un antécédent d'AM. Nous avons la notion d'IMC minimum mais pas celle d'aménorrhée. Ce dernier critère est controversé. En effet, l'arrêt des cycles menstruels, symptôme considéré dans le DSM-IV comme indispensable au diagnostic d'AM est en fait très souvent lié à la sévérité de la dénutrition (Attia *et al.* 2009). D'ailleurs, le critère aménorrhée devrait disparaître du DSM-V (APA).

#### 6.2.2.3 Recueil des données par autoquestionnaire

Plusieurs versions du questionnaire ont existé. Les changements d'une version à l'autre sont restés anecdotiques et ne semblent pas avoir eu de conséquences mesurables sur la qualité des données (taux de réponse, exploitation du questionnaire).

Les limites des autoquestionnaires sont connues (De Singly 2008) notamment :

- Est-ce bien la personne ciblée qui a répondu ? Le recueil standardisé en début d'hospitalisation nous rend certain que c'est bien la patiente qui a rempli son questionnaire.
- Les questions ont-elles été bien comprises ? Les soucis d'incompréhension ont été limités par le possible recours aux soignants présents (particulièrement les psychologues du service) et le niveau culturel assez élevé de cette population. De plus toutes les patientes parlaient français.
- Y a-t-il une réponse à toutes les questions ? Ici le contenu du questionnaire était directement utilisé pour la prise en charge. Les données manquantes étaient de ce fait limitées car complétées si besoin avec la patiente sur demande des soignants, particulièrement pour les données cliniques autour du TCA.

On peut aussi s'interroger sur l'intensité du biais de désirabilité et son influence éventuelle sur le contenu des réponses. Le biais de désirabilité était lui aussi limité puisque ces questionnaires servaient de base au traitement, les patientes étaient acceptées comme « malades ».

Dans l'AM, on sait que le déni influence le remplissage des questionnaires et particulièrement des échelles psychométriques comme l'EAT (Vandereycken *et al.* 1983). Concernant les données cliniques, l'utilisation quotidienne des informations dans le cadre de l'hospitalisation a conduit à la correction des réponses manifestement incohérentes ou manquantes par les soignants et/ou la patiente ; ce qui explique le faible taux de données manquantes dans la base.

#### 6.2.2.4 Diagnostic DSM-IV

Au total, 125 dossiers ont été recodés du DSM-III-R en DSM-IV. Tous les recodages ont été faits fait avec retour au dossier en présence d'une de nos deux expertes. Elle a travaillé dans l'unité pendant presque toute la durée du recueil. La pertinence du recodage en DSM-IV a également été vérifiée grâce à la correspondance en CIM. Si des erreurs de recodage ont été faites elles n'ont pas été systématiques.

### 6.2.2.5 Détermination du statut vital et causes de décès

#### *Statut vital*

La nécessité de recourir au dossier en 2008 pour connaitre les communes de naissance des patientes (information nécessaire à l'obtention du statut vital) a probablement conduit à une augmentation du nombre de perdues de vue, si on compare cette procédure à une base de données qui aurait recueilli cette information de manière standardisée à l'inclusion. Ainsi, pour 10,3% (n=62) des AM et 12% (n=21) des BN, nous n'avons pas pu déterminer le statut vital. Pour la population AM, le nombre de données manquantes du statut vital est du même ordre que les autres études de suivi (Fichter *et al.* 2006). Pour la population BN, notre pourcentage de patientes suivies (88%) était meilleur que la plupart des études publiées sur le devenir et/ou le décès.

Plusieurs raisons peuvent expliquer le fait de ne pas avoir retrouvé certaines patientes dans le fichier RNIPP<sup>15</sup> : la connaissance de la patiente uniquement sous son nom de femme mariée, la ville de naissance inconnue (particulièrement quand la patiente bénéficiait de l'assurance maladie de son mari ou de ses parents ou quand la patiente était née à l'étranger). Il n'y a pas d'arguments pour penser que ces caractéristiques soient en lien avec la gravité de la maladie et les risques de décès.

De plus, notre population de perdues de vue ne différait pas de celle des non perdues de vue sur les variables mesurées à l'inclusion. Ce manque d'information a surtout conduit à une diminution de la puissance de l'étude et non à un biais de sélection.

#### *Causes de décès*

La détermination des causes de décès à partir des certificats de décès est un processus imparfait. Nous avons essayé de limiter ce phénomène avec la mise en place d'un comité d'adjudication (Dechartres *et al.* 2009) qui a dû suivre un protocole détaillé et préétabli par nous, à l'aveugle des données. Notons toutefois que le taux élevé de données manquantes (25% pour AM et BN) était aussi une limite. Il paraît plus être le fait de notre population que de celui de la qualité des registres. En effet, le CépiDC rapporte entre 2 et 3% de causes inconnues durant les années de l'étude. En 1995, la revue de la

---

<sup>15</sup> Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques, lors de la recherche du statut vital

littérature de Sullivan recensait 28% de causes inconnues de décès chez des patientes anorexiques (Sullivan 1995). A l'inverse le suicide pourrait être sous-estimé puisque cette cause de décès est particulièrement sous-déclarée (Jouglé *et al.* 2002).

Le motif principal d'hospitalisation pour AM et BN était l'échec du traitement ambulatoire, attitude conforme aux recommandations internationales (NICE 2004; APA 2006). Dans notre étude, les motifs précis d'hospitalisation n'étaient pas connus. Ils pourraient être directement liés au risque et aux causes de décès ou à la RCT. Par exemple, si l'hospitalisation survenait en cas de raptus suicidaire (le lien entre impulsivité et TS est connu (APA 2003)) ou de désordre hydroélectrolytique. De telles causes d'hospitalisation sont en général rencontrées dans les cas d'urgence. Or très peu des hospitalisations à la CMME surviennent dans ces circonstances. La majeure partie des hospitalisations sont programmées. On ne peut cependant pas totalement écarter que le devenir soit directement lié à la cause d'hospitalisation. Si le cas s'est présenté, il est resté marginal.

#### 6.2.2.6 Informations manquantes

Des informations potentiellement intéressantes sont manquantes : les diagnostics de personnalités et les comorbidités psychiatriques, qui sont considérés comme des facteurs de gravité du TCA (Rowe *et al.* ; Pham-Scottez 2008); l'antécédent d'anorexie mentale définie selon le DSM-IV pour les patientes boulimiques; le type de RCT tardive (initiée par la patiente ou par l'équipe de soins), et l'antécédent de RCT (déjà été étudié (Nozaki *et al.* 2007)). Nos données étaient essentiellement cliniques et peu étaient psychométriques. Les études futures devraient évaluer des populations dont les données seraient collectées de manière encore plus standardisée, utilisant des outils validés et d'usage courant pour permettre les comparaisons.

## 6.3 Rupture de contrat thérapeutique et anorexie mentale

Les principaux résultats ont été rappelés en 6.1.

### 6.3.1 Description de la population

Le taux de RCT était de 52,9%, proche de ceux observés dans des populations adultes hospitalisées (Vandereycken *et al.* 1983; Woodside *et al.* 2004). Ce taux est très élevé : 50% des anorexiques n'atteignent pas leurs objectifs thérapeutiques, en particulier en termes de poids. Comme attendu, les patientes présentant une RCT avaient une durée d'hospitalisation plus courte et un IMC plus bas à la sortie. Or un IMC plus bas à la sortie aggrave le pronostic (Hebebrand *et al.* 1997) et les trajectoires de soins sont plus coûteuses. (Baran *et al.* 1995; Wiseman *et al.* 2001). Ce fort taux de RCT est une vraie limite dans la prise en charge des patientes anorexiques sévères (Halmi *et al.* 2005; Vandereycken *et al.* 2008). Il est d'autant plus important de pouvoir identifier des facteurs prédictifs.

### 6.3.2 Facteurs prédictifs de rupture de contrat thérapeutique

Parmi les six nouveaux facteurs identifiés, le premier résultat est l'**importance d'être mère** dans la survenue d'une RCT. Avoir au moins un enfant est associé à une plus grande probabilité de RCT. Nous faisons l'hypothèse que l'expérience de laisser l'enfant « seul » pendant une longue période rend la RCT intuitivement plus probable. On peut penser que la « maman » a supplanté la « patiente » au cours de la prise en charge. À notre connaissance cette étude est la 1<sup>ère</sup> où l'importance d'être mère a été mise en évidence. Aider ces femmes à organiser un support social pour leur enfant laissé à la maison pourrait les soulager et donc réduire la fréquence de RCT. D'autres facteurs sociodémographiques comme être en couple/marié (Surgenor *et al.* 2004; Woodside *et al.* 2004) et vivre seul (Woodside *et al.* 2004; Zeeck *et al.* 2007) avaient été identifiés. Ils n'ont pas été détectés prédictifs ici.

Le deuxième résultat important est qu'un **IMC minimum plus bas** était prédictif de RCT. Plus l'IMC est bas plus mauvais est le pronostic (Hebebrand *et al.* 1997). Les IMC très bas semblent sélectionner les patientes les plus sévères et les moins compliantes face aux traitements proposés (Hebebrand *et al.* 1997; Halmi *et al.* 2005). Ce résultat soulève le problème que ce sont les patientes les plus graves qui rompent le plus leur contrat thérapeutique. L'équipe soignante doit avoir pour objectif de rompre ce cercle vicieux, reconnu comme un écueil dans la prise en charge de l'anorexie mentale (APA 2006).

Le troisième facteur identifié est **l'IMC désiré**. Il est calculé d'après la réponse de la patiente à la question « D'après vous, quel devrait être votre poids après traitement ? ». Un IMC désiré inférieur à 20 correspond donc au fait que la patiente n'imagine pas avoir un IMC considéré comme « normal » après l'hospitalisation. Nous faisons l'hypothèse qu'un IMC désiré bas refléterait une résistance au changement et donc une plus grande résistance au traitement. Dans notre population les patientes avec un IMC désiré plus bas étaient probablement moins motivées pour prendre du poids et donc plus résistantes envers le traitement, ce qui peut conduire à une rupture de contrat thérapeutique.

Comme les cliniciens en avaient émis l'hypothèse, le taux de RCT était aussi lié aux troubles de la personnalité comme mesuré par la sous échelle de la SCL-90R « **traits paranoïaques** ». Les traits paranoïaques correspondent à un mode de pensée désordonné regroupant des pensées projectives, une hostilité, la suspicion, la peur de la perte d'autonomie, et des pensées de grandeur et désillusion (Holi 2003). Ils peuvent interférer avec la construction de la relation patient-médecin, donc avec la compliance au traitement (Morlino *et al.* 2007). Ces manifestations peuvent aussi entraîner le recours aux médicaments pour aider le patient, ce qui pourrait aussi intervenir dans la compliance thérapeutique. Ce résultat ouvre le débat sur l'influence des comorbidités psychiatriques chez les patientes AM. Des travaux dédiés à cette étude sont nécessaires.

**L'utilisation de laxatifs** a été trouvée protectrice de la RCT, et ce même après ajustement sur le sous type d'AM. Ce facteur, déjà testé n'avait pas été retrouvé prédictif de RCT dans l'étude de Surgenor (Surgenor *et al.* 2004). Ce résultat est difficile à interpréter : la consommation de laxatifs est en général associée à un moins bon devenir (Steinhausen 2002). Notre définition large de « laxatifs » incluant médicaments et plantes pourrait expliquer ce résultat inattendu. D'autres études seraient intéressantes.

Finalement **un bas niveau d'éducation** était prédictif de RCT, confirmant des résultats précédents (Vandereycken *et al.* 1983).

Une évaluation unidimensionnelle de la dépression (BDI) a été utilisée pour notre recueil de données. Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre cette mesure de la dépression et la RCT, confirmant certains résultats (Surgenor *et al.* 2004; Masson *et al.* 2007). Les symptômes dépressifs sont fréquents dans l'anorexie mentale et majorés par la dénutrition (Eckert *et al.* 1982) qui est particulièrement marquée en début d'hospitalisation (Pollice *et al.* 1997). Mais ils ne semblent pas avoir une valeur prédictive sur la RCT. Il nous paraît important de préciser que la dépression, identifiée selon la classification DSM-IV, a montré un rôle « protecteur » de la RCT (Zeeck *et al.* 2005).

### **6.3.3 Ruptures du contrat thérapeutique précoces et tardives**

Dans notre prise en charge il nous a semblé important de différencier les RCT précoces de celles tardives. Ces définitions découlent directement de l'expérience pratique. Durant la 1<sup>ère</sup> semaine de notre protocole la RCT était très fréquente (26.6% de toutes les RCT) ; comme dans l'étude de Woodside *et al.* (Woodside *et al.* 2004). Les patientes en RCT précoces ont commencé le programme de soins mais n'ont pas « supporté » la phase d'observation. Toutes les RCT précoces étaient à l'initiative des patientes.

Dans cette étude les patientes qui ont rompu leur contrat thérapeutique précocément présentaient certaines particularités : un IMC désiré plus bas, un score plus élevé sur la sous échelle « traits paranoïaques » de la SCL-90R et plus de comportements impulsifs (consommation d'alcool, tentative(s) de suicide). La plupart de ces facteurs sont également prédictifs d'une moins bonne évolution (Fichter *et al.* 2006).

### **6.3.4 Propositions**

Certains facteurs associés à la RCT sont indépendants des manifestations anorexiques au moment de l'hospitalisation. Souvent les cliniciens se focalisent sur les symptômes anorexiques, négligeant les autres éléments cliniques facilement évaluables, alors qu'ils peuvent grandement influencer la prise en

charge du trouble alimentaire et son évolution. En particulier dans notre étude le sous type d'AM n'était pas prédictif de RCT.

#### *IMC désiré*

L'IMC désiré était prédictif de RCT. A notre connaissance le concept d'IMC désiré n'a jamais été étudié dans ce cadre. Mais un IMC désiré bas a été retrouvé lié à la chronicité de l'AM (Berkman *et al.* 2007). Une autre étude, sur des patients suivis en ambulatoire, a étudié un concept possiblement lié à celui de l'IMC désiré : le “poids perçu par le patient” (PPP). Il était défini comme une comparaison entre la perception du patient qu'il soit maigre, gros ou normal et son IMC réel. Un PPP altéré a été identifié comme prédictif de RCT en ambulatoire (Morlino *et al.* 2007).

Nous faisons l'hypothèse que l'IMC désiré serait un reflet quantitatif de la motivation au changement à l'admission, c'est-à-dire que l'IMC désiré reflèterait le stade de changement dans lequel se situe le malade selon le modèle de Prochaska et DiClemente (Prochaska *et al.* 1982), voir *annexe 2*. D'autant plus que dans notre étude les patientes avec une RCT précoce présentaient un IMC désiré plus bas comparées à celles qui présentaient une RCT tardive.

La motivation au changement est une clef importante de la prise en charge (Vitousek *et al.* 1998). Une patiente décidée à prendre du poids est moins susceptible de rompre son contrat thérapeutique puisque l'objectif poids est un des objectifs majeur de l'hospitalisation des patientes AM. Plus particulièrement, l'IMC désiré pourrait particulièrement être utilisé dans des prises en charge de type entretiens motivationnels. Aider ces patientes à modifier l'IMC désiré qu'elles ont en tête pourrait augmenter leur compliance durant le traitement hospitalier.

Plusieurs études vont dans le sens que l'IMC désiré pourrait être utilisé à la fois en pré- et per-hospitalisation. D'abord en ambulatoire, le stade de motivation influence l'issue du traitement. Chez des adolescents (n=70 dont un homme, âgés de 13 à 19 ans), une étude (Ametller *et al.* 2005) a mis en évidence le lien entre le stade de changement selon Prochaska et DiClemente et une moins bonne évolution incarnée par la nécessité d'une hospitalisation. Au stade pré-contemplation 4 sur 5 avaient bénéficié d'une admission en unité spécialisée versus aucun de ceux en stade de maintien (n=4). La motivation au changement était mesurée à l'aide du ANSOCQ (Anorexia nervosa stages of change

questionnaire (Rieger *et al.* 2000; Rieger *et al.* 2002). Ensuite à l'admission, le degré de motivation influence la réussite du traitement. Une étude canadienne a montré l'influence de la motivation au changement sur l'issue du traitement hospitalier pour AM (RCT oui/non). A l'admission, la motivation au changement était mesurée par la réponse à « combien êtes-vous prêtes à changer votre manière de manger et votre poids ? » (sur une échelle de 1 à 10). Le fait d'être prêt à changer a été retrouvé comme médiateur intermédiaire entre le TCA sévère et la RCT, même après ajustement sur l'intensité des troubles (mesurée par l'EDI) (Bewell *et al.* 2008). De même une étude incluant des patients AM et BN a montré que la compliance en début de traitement (en hétéroévaluation sur une échelle de 1 à 5) était liée au succès du traitement (Towell *et al.* 2001).

Enfin, pendant l'hospitalisation, l'impact à court terme de l'entretien motivationnel sur la RCT a été récemment démontré. Chez ces patients hospitalisés pour AM (2 hommes et 45 femmes), quatre séances d'entretien motivationnel vs traitement usuel ont permis une diminution du nombre de RCT, une augmentation du nombre de passage de faible motivation au changement vers une forte motivation au changement et une plus forte amélioration des comportements alimentaires (Wade *et al.* 2009). Ce résultat montre qu'il est important de mettre en place les principes de l'entretien motivationnel pendant l'hospitalisation.

L'IMC désiré est également facile à mesurer quelque soit le lieu de suivi. En dehors des prises en charge urgentes, l'admission devrait survenir lorsque le patient a un IMC désiré aussi près que possible des objectifs de poids de la prise en charge (IMC entre 19 et 20). De plus une connaissance précise du stade de changement des patientes semble permettre une adaptation de la prise en charge sans rentrer dans le conflit (Treasure *et al.* 2003). Une évaluation de l'influence du travail de motivation au changement sur le devenir des patientes manque.

Finalement l'IMC désiré pourrait servi d'indicateur de motivation au changement et de support aux entretiens de type motivationnels à la fois avant et pendant l'hospitalisation. La validité et l'efficacité de cet indicateur reste à évaluer

### *Impulsivité*

Les patientes qui avaient eu une RCT précoce présentaient plus de traits paranoïaques et de comportements impulsifs. Nous proposons une préparation soutenue de l'hospitalisation des patientes impulsives susceptibles de rompre leur contrat thérapeutique, et de le rompre plus tôt, du fait de leur impulsivité ou de l'abus de substance. Cette préparation ciblerait plus particulièrement le sevrage des addictions (alcool, tabac) et les comportements impulsifs (ex : le suicide).

### 6.3.5 Conclusion partielle

En conclusion, plus de la moitié des patientes AM avaient rompu leur contrat thérapeutique. Sept facteurs prédictifs ont été identifiés. Ils étaient de deux types :

1/ des éléments facilement identifiables en pratique clinique et qui pourraient servir de signaux d'alerte sur la sévérité du trouble (IMC minimum bas) et les caractéristiques sociodémographiques (bas niveau d'éducation)

2/ des facteurs qui pourraient être ciblés en amont de l'hospitalisation (avoir un enfant, IMC désiré bas) via un renforcement du support social et un programme de motivation au changement respectivement.

La significativité des « traits paranoïaques » (SCL-90R) est à confirmer dans des études recueillant les troubles de la personnalité selon le DSM ; celle de la consommation de laxatifs est à explorer.

## 6.4 Mortalité et anorexie mentale

Les principaux résultats sont rappelés en 6.1.

### 6.4.1 Mortalité

Notre valeur de SMR était de 10,6 (IC<sub>95%</sub> 7,6-14,4). Il est comparable à celui de la maladie de Hodgkin (Provencio *et al.* 1999) et plus élevé que le SMR observé dans la schizophrénie (SMR entre 1,4 et 3,0) (Auquier *et al.* 2006). En ne considérant que les études publiées sur les patients hospitalisés pour TCA, notre valeur de SMR (10,6 (IC<sub>95%</sub> 7,6-14,4)) est proche de celles observée dans les autres centres de soins tertiaires (SMR de 8,85 à 12,82) (Eckert *et al.* 1995; Herzog *et al.* 1997; Zipfel *et al.* 2000; Fichter *et al.* 2006). Ce résultat confirme que les patientes hospitalisées pour AM présentent des formes sévères du trouble et ont un risque élevé de décéder.

Près de la moitié des décès sont survenus dans les 3 premières années suivant l'hospitalisation, confirmant certains résultats précédents (Fichter *et al.* 2006; Papadopoulos *et al.* 2009). L'hospitalisation apparaît comme un marqueur de gravité du TCA.

Notre SMR est plus élevé que celui rapporté dans l'étude de Papadopoulos avec SMR=6,2. Cependant cette population n'était pas exclusivement issue d'un centre de soins tertiaire. De plus cette population pouvait avoir été hospitalisée pour un diagnostic principal autre que l'AM. Il s'agissait donc d'une population moins sévère. D'autre part la comparaison des SMR entre deux populations susceptibles d'avoir des structures d'âge différente est limitée.

### 6.4.2 Causes de décès

Les patientes AM sont mortes de leur maladie. En effet, 13 décès (32,5%) étaient attribués exclusivement à l'AM ou à ses complications somatiques et 7 décès (17%) étaient des suicides. Ce chiffre est probablement sous estimé (Jouglard *et al.* 2002). Ces proportions sont proches des récentes publications sur le sujet (Berkman *et al.* 2007).

#### **6.4.3 Facteurs prédictifs de mortalité**

Les facteurs de mortalité identifiés ont été répartis en deux catégories : les facteurs de mortalité communs à toutes les populations et les facteurs de mortalité spécifiques des patientes hospitalisées pour AM.

##### *Facteurs prédictifs de décès communs à toutes les populations*

Un antécédent de TS multipliait par 2,6 le risque de décéder, confirmant des résultats précédents (Yoshimasu *et al.* 2008), particulièrement dans l'AM en ambulatoire (Button *et al.* 2010) ou dans une population mixte (ambulatoire+hospitalisée) (Keel *et al.* 2003).

La chronicité a aussi été identifiée comme prédictive de décès dans notre étude avec la significativité de la variable durée d'évolution du TCA. Les patientes souffrant de pathologies chroniques sont particulièrement à risque de suicide (Everett Jones *et al.* 2008). Une durée d'évolution des troubles plus longue expose aussi les patientes à plus de risques de complications somatiques (Herzog *et al.* 1997) et donc de décès. Ceci confirme la plupart des autres études sur l'anorexie mentale (Ratnasuriya *et al.* 1991; Zipfel *et al.* 2000; Keel *et al.* 2003).

Plus les patientes étaient âgées au moment de l'hospitalisation plus elles étaient à risque de décéder, en accord avec les résultats de l'étude de Papadopoulos (Papadopoulos *et al.* 2009). Dans toute population : l'âge est un facteur de risque de décès. Néanmoins un âge plus élevé peut aussi refléter la chronicité de la maladie : dans notre population l'âge d'hospitalisation était significativement corrélé à la durée d'évolution du TCA.

##### *Facteurs prédictifs de décès spécifiques de cette population*

L'**utilisation de diurétiques** était associée à un risque plus élevé de décès ( $RR=2,98$ ). Dans ce contexte, l'utilisation de diurétiques peut provoquer des désordres hydroélectrolytiques qui peuvent entraîner le décès par arrêt cardiaque sur trouble du rythme (Crenn *et al.* 2008). Pour les cliniciens, une purge « médicalisée » (utilisation de laxatifs et/ou diurétiques) n'a pas la même signification que les vomissements. L'utilisation des diurétiques se distingue de celle des laxatifs car il est moins facile

d'en obtenir. Elle serait donc associée à une psychopathologie plus lourde donc à un trouble plus grave.

Plus le trouble alimentaire est prononcé chez une patiente, reflété par un score élevé à l'EDI, RR= 1,02 (1,00-1,03), plus son risque de décéder est élevé. Ce résultat concorde avec ceux qui ont montré qu'une grande sévérité d'un trouble alimentaire était lié à un plus mauvais devenir (Herzog *et al.* 1997; Bizeul *et al.* 2001).

Enfin un **IMC désiré plus bas** à l'admission était prédictif de décès. L'IMC désiré est un concept déjà évoqué : l'IMC désiré était plus bas chez patientes chroniques comparées aux patientes présentant une guérison complète ou partielle (Berkman *et al.* 2007). Dans le même ordre d'idée une attitude plus perturbée envers le poids et les formes corporelles avait déjà été retrouvée comme un facteur prédictif de plus mauvais devenir (Pike 1998). Nous avons formulé l'hypothèse qu'un IMC désiré bas refléterait une résistance au changement plus grande et donc une plus grande résistance au traitement. Dans notre population les patientes avec un IMC désiré plus bas étaient probablement moins motivées pour prendre du poids et donc plus résistantes envers le traitement, ce qui peut avoir conduit au décès.

#### **6.4.4 Propositions**

Au vu de ces résultats il semble qu'une prévention ciblée sur les patientes présentant un antécédent de TS devrait être développée. Une évaluation régulière des idées suicidaires et du risque de récidive paraît primordial dans la prévention du passage à l'acte (Hawton *et al.* 1998).

La chronicité reste un élément majeur de gravité du trouble AM. Plus longue est la durée d'évolution du trouble plus l'équipe soignante doit être vigilante pour ces patientes.

Des scores élevés à l'échelle EDI et un IMC désiré bas sont deux marqueurs de sévérité du trouble alimentaire. Les deux pourraient servir de cibles thérapeutiques aux entretiens motivationnels et aux traitements comportementaux.

L'IMC désiré est prédictif à la fois de décès et de RCT. L'IMC désiré est donc un facteur de mauvais pronostic pour les patientes anorexiques mentales facile à mesurer. L'intérêt de l'IMC désiré a déjà été discuté en 6.3.4. Il semble avoir un effet prédictif à court et long terme. L'absence de lien retrouvé entre RCT et décès est discutée en 6.6.2.

#### 6.4.5 Conclusion partielle

Le décès des patientes souffrant d'AM sévère après 10 ans de suivi est 10 fois plus élevé que dans la population française correspondante (SMR=10,6). C'est un des taux de mortalité les plus élevé pour des pathologies psychiatriques. Près de la moitié des décès sont survenus dans les trois ans qui ont suivi l'hospitalisation. La période post hospitalisation est donc une période très critique de prise en charge.

Six facteurs prédictifs de décès ont été identifiés. Quatre méritent d'être évalués à l'admission et devraient alerter les cliniciens : la chronicité (durée d'évolution du trouble et un âge plus élevé à l'admission), un antécédent de TS et la prise de diurétiques. De plus un IMC désiré plus bas et des symptômes alimentaires plus marqués augmentaient le risque de décéder. Ces deux derniers facteurs identifiés pourraient servir de cibles dans une prise en charge motivationnelle (Wade *et al.* 2009). Diminuer l'intensité des symptômes de troubles alimentaires et la résistance à la prise de poids permettraient au patient d'éviter des complications somatiques.

Finalement, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats ; particulièrement sur l'IMC désiré qui est un facteur prédictif à la fois de RCT et de décès.

## 6.5 Mortalité et boulimie

Les principaux résultats sont rappelés en 6.1.

### 6.5.1 Caractéristiques de la population, décès et causes de décès

La description de patientes hospitalisées pour BN sont rares car les indications d'hospitalisation sont plus limitées dans ce trouble alimentaire (Wilson *et al.* 2005; APA 2006). Notre population a été hospitalisée sur des critères de gravité comme le conseillent les recommandations (Wilson *et al.* 2005; APA 2006). De plus l'échantillon est comparable aux autres populations de boulimiques hospitalisées déjà décrites (Patton 1988; Keel *et al.* 2003; Fichter *et al.* 2004).

Cette étude est la deuxième publiée (Crow *et al.* 2009) à mettre en évidence que les patientes boulimiques sont plus à risque de décéder que la population générale ; et la 1<sup>ère</sup> à ne concerner que des patientes hospitalisées. Le SMR observé est supérieur à celui donné dans l'étude de Crow (6,0 vs 1,57). Comme pour les patientes AM, cette observation peut être expliquée par le fait que les patientes hospitalisées sont en général plus sévères que celles ambulatoires (APA 2006). Nos patientes BN avaient avec une évolution chronique du trouble alimentaire (durée moyenne d'évolution=9,5 ans) ce qui est en faveur de l'échec du traitement ambulatoire (APA 2006).

Le risque global de décéder reste plus bas pour les patientes souffrant de BN que pour les patientes AM (respectivement SMR=6,0 et 10,6).

Six patientes sont décédées par suicide. La proportion de décès par suicide était la même (respectivement 6/258 et 7/601, p= 0,33), mais leur part relative différait (60% pour BN et 17% pour AM). Ce résultat vient à l'encontre du sentiment clinique qui pourrait être exprimé par la phrase « les boulimiques font des TS mais ne se suicident pas ; les anorexiques font peu de TS mais se suicident ». Il est connu que les patientes boulimiques font plus de TS que les patientes anorexiques (Ahren-Moonga *et al.* 2008), ce qui est aussi vrai dans notre population (Fedorowicz *et al.* 2007). Cette étude confirme les récents résultats de Crow et al sur le risque de mortalité par suicide des patientes BN

(Crow *et al.* 2009). Nos résultats incitent à être vigilants en cas d'antécédent de TS à la fois chez les patientes boulimiques et anorexiques.

### **6.5.2 Facteurs prédictifs de mortalité**

Tout d'abord, un **antécédent de TS** a été identifié comme facteur prédictif à la fois de décès toutes causes et de décès par suicide, ce qui avait déjà été décrit (Harris *et al.* 1997; APA 2003).

Le deuxième facteur prédictif de décès est un **antécédent d'IMC minimum bas**. L'unique facteur prédictif propre de décès des patientes boulimiques est en lien avec ce qui semble être un ATCD d'AM. Un IMC bas ( $<17,5$ ) est fortement en faveur d'un antécédent d'AM, particulièrement dans ce contexte de TCA. D'autant qu'on sait que 9/10 patientes décédées avaient été anorexiques (dossiers médicaux), ce qui est concordant avec la valeur de leur IMC minimum. De plus, le passage de la forme anorexique restrictive à la forme avec comportements de boulimie et purges est connu comme une période critique de risque de TS (Foulon *et al.* 2007). On suppose que la non significativité de l'antécédent d'AM (IMC minimum  $<17,5$ ) dans l'analyse de sensibilité sur les suicides est surtout liée à un manque de puissance.

Comment expliquer qu'un IMC minimum bas soit un facteur prédictif de décès à la fois dans l'AM et la BN ? Une hypothèse serait que l'AM soit un facteur de confusion entre IMC minimum et la BN. En effet l'AM remplit toutes les conditions pour être un facteur de confusion : elle est liée à la fois avec la boulimie (sur un suivi de 7 ans, la moitié d'une population d'anorexiques présentera un diagnostic de boulimie (Eddy *et al.* 2008)) et au suicide (notre étude retrouve une mortalité par suicide de 17%).

### **6.5.3 Comparaison des patientes anorexiques et boulimiques**

Les patientes AM et BN sont hospitalisées au même âge. Mais les patientes BN ont une durée d'évolution plus longue du TCA, en cohérence avec un âge de début plus jeune. Leur trouble alimentaire a en moyenne commencé plus tôt. Parmi les patientes décédées les BN meurent plus jeunes. Et l'antécédent d'AM semble être un élément important dans l'évolution du trouble des patientes BN. Ces patientes BN seraient elles un phénotype particulier d'évolution des TCA ?

#### **6.5.4 De quoi meurent les boulimiques ?**

Les deux facteurs prédictifs de décès identifiés chez les patientes boulimiques, TS et IMC minimum bas, sont des facteurs communs au risque de décès des patientes anorexiques.

L'antécédent d'AM est un élément clinique important de la description de la BN. En effet 50% des BN avec une histoire d'AM reviennent à leur trouble initial (Eddy *et al.* 2008). Une équipe américaine a pu suivre 176 patientes boulimiques pendant 9 ans avec une évaluation du TCA tous les six mois par un psychiatre, qui retraçait l'historique du trouble semaine par semaine (Eddy *et al.* 2007). Parmi elles, 87 présentaient un antécédent d'AM, 89 non. Alors que les deux groupes présentaient des taux comparables de guérison, celles qui avaient un antécédent d'AM présentaient moins de rémission totale de leur trouble. Elles avaient tendance à revenir aux symptômes initiaux d'AM, et à avoir un TCA d'évolution plus longue. Les auteurs concluaient que la notion d'antécédent d'AM était un indicateur important de la BN. En effet il est possible que les femmes avec une BN et un antécédent d'AM n'aient jamais vraiment guéri de leur trouble initial.

Le fort taux de suicide des patientes boulimiques peut aussi être comparé à ceux des patientes présentant un trouble limite de la personnalité (Oumaya *et al.* 2008; Zaheer *et al.* 2008). En effet les troubles de la personnalité sont fréquents chez les patientes boulimiques sévères (Rosenvinge *et al.* 2000), avec plutôt une influence négative sur le devenir (Keel *et al.* 1997; Vrabel *et al.* 2009). Nous nous demandons si le lien entre le fait d'être boulimique et le décès par suicide pourrait être expliqué par la présence de comorbidités psychiatriques et/ou d'impulsivité, elle-même liée aux comportements boulimiques et de purges (Zeeck *et al.* 2007).

#### **6.5.5 Propositions**

Face à une patiente BN chronique, ces résultats incitent à être particulièrement vigilant à l'antécédent d'AM et à celui de TS, malgré sa fréquence importante.

Des études longitudinales sont nécessaires pour mieux appréhender comment s'articulent chez ces patientes le type AM ou BN du trouble alimentaire, les comorbidités psychiatriques et l'impulsivité.

### 6.5.6 Conclusion partielle

Le taux de mortalité des patientes BN hospitalisées était supérieur à celui de la population générale féminine (SMR=6,0), particulièrement pour le suicide (SMR=30,9).

Les patientes suivies pour boulimie avec des antécédents de TS et/ou avec un antécédent d'AM (approximé par un l'antécédent d' $IMC < 17,5$ ) devraient faire l'objet d'attentions particulières compte tenu d'un risque de décéder augmenté. Les mécanismes en œuvre pour expliquer le décès des patientes boulimiques sont incertains ; cette étude ne permet pas d'y répondre. Mais ce travail montre qu'elles meurent moins que les anorexiques issues de la même population, mais plus de suicide et plus jeunes.

Cette étude contribue au débat en cours sur la mortalité des patientes boulimiques (Kaye 2009), et sur l'importance d'un antécédent d'anorexie mentale (Eddy *et al.* 2007). D'autres études de devenir sont nécessaires pour appuyer ces résultats.

## 6.6 Implications et applications

### 6.6.1 Les catégories diagnostiques.

Les TCA rassemblent un large spectre en terme de gravité clinique (Striegel-Moore *et al.* 2007) : ils peuvent aller d'un symptôme temporaire à une maladie qui s'autonomise et se chronicise. Pour ces différentes présentations le pronostic est différent.

On a vu que les sous types AM-B/P et AM-R ne prédisaient ni la RCT ni le décès pour les patientes anorexiques. Cette catégorie a une valeur clinique importante lors de la prise en charge, en particulier celle des complications. Toutefois le sous-type ne semblerait pas lié au pronostic à court terme, avec la RCT, et à long terme, avec le décès. Pour rappel notre revue de la littérature sur la RCT retrouvait des résultats contradictoires sur l'influence du sous type AM sur la RCT (cf 3.1 et *tableau 4*). Une étude a fourni des données longitudinales précises sur une longue durée (9 ans) d'évolution des TCA (Eddy *et al.* 2002; Eddy *et al.* 2008). Elle n'a pas mis en évidence de lien entre sous type AM et devenir, mais n'avait étudié ni le décès ni la RCT. Les auteurs concluaient que leurs résultats sur l'impulsivité, l'évolution et le devenir des patients ne validaient pas la sous classification actuelle de l'AM. Le fort taux de cross over entre AM-R et AM-B/P suggérait plutôt que l'AM-R était une phase de la maladie plutôt qu'un phénotype particulier.

On a aussi vu qu'un antécédent d'anorexie mentale, défini par un IMC minimum <17,5, était un facteur prédictif de décès des boulimiques. La boulimie est-elle une pathologie en continuité avec l'AM ? Les TCA sont-ils une seule et même catégorie diagnostique ? Sans rentrer dans le débat des théories transdiagnostiques ou des catégories exclusives<sup>16</sup>, la notion d'antécédent d'AM semble importante dans l'histoire des patientes BN. Une étude a même trouvé cet antécédent comme étant de mauvais pronostic lors d'un suivi de 6 mois (Vaz-Leal *et al.*). Cela signifie que le diagnostic « sur la vie » du TCA est pertinent pour le pronostic de la maladie, sans préjuger des mécanismes psychopathologiques sous jacents. Cette hypothèse permettrait d'expliquer que les mêmes facteurs de

---

<sup>16</sup> Deux conceptions des TCA s'affrontent actuellement : une classification où les catégories s'excluent mutuellement et qui sont collectivement exhaustives. Et la théorie transdiagnostique qui affirme que les troubles des conduites alimentaires sont des troubles ayant une seule cause.

risque de décéder soient retrouvés pour AM et BN. Toutefois les patientes BN sont mortes de TS et non de complications soit de la dénutrition soit des comportements de purges. On peut alors supposer que les boulimiques avec un antécédent d'AM appartiendraient à un phénotype spécifique de TCA.

Ces résultats questionnent sur la pertinence de la caractérisation des TCA à un temps donné. En effet, les patientes boulimiques décédées pouvaient avoir un « profil alimentaire anorexique » au moment de leur hospitalisation mais sans remplir les critères de poids nécessaires à la catégorisation AM du DSM-IV. Une étude longitudinale paraît intéressante et reste à faire. Elle nécessitera des outils de mesures adaptés des comorbidités psychiatriques, et de l'impulsivité pour identifier les patientes les plus à risque d'une évolution défavorable. Quel est le meilleur indicateur pour différencier des populations au devenir différent ? Les comportements de boulimie et de purges sont-ils plus spécifiques du trouble alimentaire, des comorbidités psychiatriques ou de l'impulsivité ?

### **6.6.2 L'IMC désiré : un outil intéressant ?**

Comment comprendre que l'IMC désiré soit prédictif à la fois à la RCT et au décès ; mais que la RCT ne soit pas liée à un risque accru de décès ? Au vu des résultats l'IMC désiré semble être un facteur indépendant de mauvais pronostic dans l'AM, d'autant qu'il n'a pas été identifié comme facteur de décès chez les BN, qui elles ont un poids normal.

D'abord ces résultats peuvent être expliqués par l'existence d'un facteur de confusion lié à la fois au décès et à l'IMC désiré, qui n'aurait pas été mesuré. Une autre hypothèse serait que cette absence de lien soit liée à un biais de classement de la RCT. Pour les RCT tardives, il aurait fallu distinguer celle initiée par le patient de celle initiée par l'équipe. La littérature semble évoquer que celle initiée par le patient serait la plus grave, du fait de la présence de plus de comportements impulsifs. Mais l'impact des deux types de RCT n'a pas été étudié sur le pronostic à long terme.

Ce lien peut aussi ne pas avoir été retrouvé car il n'existe pas. Alors l'IMC désiré serait un facteur prédictif indépendant de RCT et de décès. Ce résultat peut paraître curieux de prime abord. En fait il est assez porteur d'espoir : il signifierait qu'une patiente peut être en refus de soins à un moment sans que ce soit pour autant synonyme d'une évolution fatale. Dans cette étude, la RCT apparaît plus

comme un marqueur de motivation au changement que comme un élément de mauvais pronostic du fait de son absence de lien avec la mortalité.

L'IMC désiré semble être le reflet du stade de préparation au changement dans lequel se trouve le patient. Comment identifier le stade de préparation au changement dans lequel se trouve le patient ? Et comment travailler sur ses stades de motivation au changement ?

La résistance de la patiente au projet thérapeutique s'enracine dans sa peur fréquente que le traitement ne vise à la rendre « grosse ». L'IMC désiré semble être le reflet de cette peur de devenir grosse. Un point essentiel du traitement des patientes AM est que quel que soit le désir de changement des patients, du fait du déni et de l'ambivalence, elles choisiront le traitement selon leurs propres objectifs, idéalement avec le minimum de prise de poids (Guarda 2008). Les traitements réussis seront parvenus à convaincre le patient de dépasser sa quête de maigreur. D'autant que les patients souffrant d'AM (hommes et femmes) répondent avec excès à une information externe sur leur poids (Russell *et al.* 1975) *cf* 1.2.3. Et plus ils perdent du poids plus leur image corporelle est faussée, instaurant un vrai cercle vicieux. Restaurer un poids considéré comme normal est un moyen de casser ce cercle vicieux. Compte tenu de l'importance de la norme extérieure, objectiver un poids cible est tout à fait pertinent. C'est même une des pierres angulaires du traitement. La notion d'IMC désiré pourrait incarner cette norme sociale internalisée.

Donc l'IMC désiré apparaît à fort pouvoir prédictif pour les AM à la fois pour RCT et décès ; résultat renforcé par sa non significativité chez les patientes BN. Cet indicateur semble pertinent à poids bas, à un temps donné ; il est facilement mesurable, permet l'évaluation et le suivi.

### **6.6.3 Propositions**

En pratique clinique à la CMME, l'IMC désiré est déjà utilisé comme levier de motivation au changement. J'ai pu l'observer en consultations avec différents psychiatres. Cette variable paraît avoir un intérêt certain comme reflet de la motivation au changement. Nos résultats incitent à créer un protocole de recherche pour l'évaluer.

Dans un premier temps il faudra le comparer aux outils déjà développés sur la motivation au changement dans l'anorexie mentale. L'évaluation de la motivation des patientes<sup>17</sup> (âgés de 14 ans et plus) peut s'appuyer sur un questionnaire spécifique, validé, *The Anorexia Nervosa Stages of Change Questionnaire* (Rieger *et al.* 2000; Rieger *et al.* 2002), mais qui n'a pas été utilisé pour étudier l'efficacité du traitement. Un autre questionnaire (*The Readiness and Motivation Interview* (Geller *et al.* 2001)) a été utilisé auprès d'adultes. Il permet de prédire la décision du patient d'adhérer au traitement, les taux d'abandon, le changement post-traitement et les rechutes. Par contre il n'a pas fait la preuve de son efficacité pour aider les patients<sup>17</sup> à passer du stade de précontemplation vers des stades plus avancés de préparation au changement. Une autre étude (Jordan *et al.* 2003) s'est attachée à développer un outil d'évaluation du stade de préparation au changement qui permette de prédire les chances de guérison de l'AM. L'étude concluait que les critères les plus significatifs étaient de se sentir prêt à stopper les conduites alimentaires de restriction, les crises de boulimie et les vomissements. Les auteurs insistent sur la nécessité de développer des outils d'évaluation du stade de préparation au changement car les cliniciens l'évaluent souvent mal (Geller 2002) et sont donc mal outillés pour proposer un projet thérapeutique adapté à la motivation réelle du patient.

Nos résultats incitent à utiliser ce type d'indicateur pour aider la patiente à progresser dans les stades de motivation au changement. A l'heure actuelle, aucune étude n'a fait preuve de l'efficacité des entretiens motivationnels dans la prise en charge de l'AM. Pourtant cette technique est recommandée par les instances internationales (Treasure *et al.* 2003; NICE 2004; APA 2006). Un essai contrôlé randomisé serait idéal pour étudier l'efficacité d'une prise en charge par entretiens motivationnels, **en amont** de l'hospitalisation et **pendant** l'hospitalisation, ciblés sur l'IMC désiré *vs* le traitement usuel. Mais il soulève des difficultés pour le recrutement des patientes (McDermott *et al.* 2004). Il est actuellement prévu de recontacter les patientes de cette cohorte pour mesurer leur devenir (trouble alimentaire, dépression, IMC actuel). Au vu de ces résultats il paraît très intéressant de voir l'impact de l'IMC désiré et de la RCT sur l'évolution de leur trouble alimentaire.

---

<sup>17</sup> Cette étude a inclus des patients des deux sexes.

## 7 Conclusion

Ce travail de thèse a étudié la plus grosse cohorte française de patientes hospitalisées pour AM (n=601) ou BN (n=258). Il apporte deux niveaux de résultats : des résultats cliniques applicables dans la prise en charge des patientes AM et BN et des résultats qui alimentent les discussions actuelles sur les définitions des TCA dans le cadre du DSM-IV.

Pour les AM, la RCT était fréquente (plus de 50%). Sept facteurs prédictifs ont été repérés. Parmi eux, trois sont aisément identifiables en pratique clinique et pourraient servir de signaux d'alerte. Ils concernent la sévérité du trouble (IMC minimum bas) et les caractéristiques sociodémographiques (bas niveau d'éducation), deux sont des facteurs qui pourraient être ciblés en amont de l'hospitalisation (avoir un enfant, IMC désiré bas).

Les patientes AM et BN avaient un risque élevé de mortalité (respectivement SMR=10,6 et 6,0). Les AM mouraient de complications médicales de la dénutrition (37,5%) et de suicide (17%). Proportionnellement, les BN mouraient plus par suicide (60%). La période post hospitalisation semble être une période très critique de prise en charge, particulièrement pour les AM car leur décès est survenu pour moitié dans les trois ans qui suivaient l'hospitalisation.

Pour les AM, six facteurs prédictifs de décès ont été identifiés. Quatre, aisément mesurables à l'admission, devraient alerter les cliniciens : la chronicité (durée d'évolution du trouble et un âge plus élevé à l'admission), un antécédent de TS et la prise de diurétiques. Deux pourraient servir de cibles dans une prise en charge motivationnelle : l'IMC désiré et les symptômes alimentaires (mesurés par l'EDI). Dans cette étude, la RCT apparaît plus comme un marqueur de motivation au changement que comme un élément de mauvais pronostic du fait de son absence de lien avec la mortalité. Ce résultat mérite d'être confirmé.

Les patientes BN avec des antécédents de TS et/ou avec un antécédent d'AM (approximé par un antécédent d' $IMC < 17,5$ ) devraient faire l'objet d'attentions particulières compte tenu d'un risque de décès augmenté. Les mécanismes expliquant le décès des patientes boulimiques sont incertains ; cette étude ne permet pas d'y répondre. Néanmoins, ce travail montre qu'elles meurent moins que les

patientes anorexiques issues de la même population mais meurent plus jeunes et plus par suicide. Ce travail de thèse alimente le débat en cours sur la mortalité des patientes boulimiques.

L'absence de pouvoir prédictif du sous type AM et l'importance de l'antécédent d'AM pour les BN soulève la question de la pertinence du diagnostic de TCA à un temps donné. L'intrication trouble alimentaire, comorbidités psychiatriques et impulsivité nécessiterait d'être étudié au cours d'une étude longitudinale. L'IMC désiré paraît un bon item pour mesurer les stades de changement des patientes AM. Son efficacité sur la RCT et la mortalité reste à évaluer.

Finalement, les nombreux résultats de ce travail ont des implications cliniques et conceptuelles, ils méritent d'être diffusés et confirmés.

## REFERENCES

- Ahren-Moonga, J., S. Holmgren, L. von Knorring and B. Af Klinteberg (2008). "Personality traits and self-injurious behaviour in patients with eating disorders." *Eur Eat Disord Rev* **16**(4): 268-75.
- Ametller, L., J. Castro, E. Serrano, E. Martinez and J. Toro (2005). "Readiness to recover in adolescent anorexia nervosa: prediction of hospital admission." *J Child Psychol Psychiatry* **46**(4): 394-400.
- APA. "DSM-V: Eating disorders." Retrieved 29 septembre, 2010, from <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/EatingDisorders.aspx>.
- APA (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd edition)*. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- APA (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd revised edition)*. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- APA (1994). *DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- APA (1996). *DSM-IV. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Washington, DC, Masson.
- APA (2000). *DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (text revision)*. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- APA (2003). "Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors." *Am J Psychiatry* **160**(11): 1-60.
- APA (2006). "Treatment of patients with eating disorders, third edition. American Psychiatric Association." *Am J Psychiatry* **163**(7 Suppl): 4-54.
- Attia, E. and C. A. Roberto (2009). "Should amenorrhea be a diagnostic criterion for anorexia nervosa?" *Int J Eat Disord* **42**(7): 581-9.
- Auquier, P., C. Lancon, F. Rouillon, M. Lader and C. Holmes (2006). "Mortality in schizophrenia." *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **15**(12): 873-9.
- Baran, S. A., T. E. Weltzin and W. H. Kaye (1995). "Low discharge weight and outcome in anorexia nervosa." *Am J Psychiatry* **152**(7): 1070-2.
- Beck, A., R. Steer and M. Garbin (1988). "Psychometric properties of the Beck Depression Inventory." *Clin Psychol Rev* **8**: 77-100.
- Beck, A., C. Ward, M. Mendelson and e. al. (1961). "An inventory for measuring depression." *Arch Gen Psychiatry* **4**: 561.
- Ben-Tovim, D. I., K. Walker, P. Gilchrist, R. Freeman, R. Kalucy and A. Esterman (2001). "Outcome in patients with eating disorders: a 5-year study." *Lancet* **357**(9264): 1254-7.
- Bender, R. and S. Lange (2001). "Adjusting for multiple testing--when and how?" *J Clin Epidemiol* **54**(4): 343-9.
- Berkman, N. D., K. N. Lohr and C. M. Bulik (2007). "Outcomes of eating disorders: a systematic review of the literature." *Int J Eat Disord* **40**(4): 293-309.
- Bewell, C. V. and J. C. Carter (2008). "Readiness to change mediates the impact of eating disorder symptomatology on treatment outcome in anorexia nervosa." *Int J Eat Disord* **41**(4): 368-71.
- Birmingham, C. L., J. Su, J. A. Hlynsky, E. M. Goldner and M. Gao (2005). "The mortality rate from anorexia nervosa." *Int J Eat Disord* **38**(2): 143-6.
- Bizeul, C., N. Sadowsky and D. Rigaud (2001). "The prognostic value of initial EDI scores in anorexia nervosa patients: a prospective follow-up study of 5--10 years. Eating Disorder Inventory." *Eur Psychiatry* **16**(4): 232-8.
- Bland, J. M. and D. G. Altman (2004). "The logrank test." *BmJ* **328**(7447): 1073.
- Bobon, D. P. (1981). *Le système AMDP*. Bruxelles (Belgique), Mardaga.
- Breslow, N. E. and N. E. Day (1987). *Statistical methods in cancer research. Vol II: The design and analysis of cohort studies*. Lyon, IARC Scientific Publications.
- Brumberg, J. J. (1985). ""Fasting girls": reflections on writing the history of anorexia nervosa." *Monogr Soc Res Child Dev* **50**(4-5): 93-104.
- Button, L. A., S. E. Roberts, M. J. Goldacre, A. Akbari, S. E. Rodgers and J. G. Williams (2010). "Hospitalized prevalence and 5-year mortality for IBD: record linkage study." *World J Gastroenterol* **16**(4): 431-8.
- Carter, J. C., C. Bewell, E. Blackmore and D. B. Woodside (2006). "The impact of childhood sexual abuse in anorexia nervosa." *Child Abuse Negl* **30**(3): 257-69.
- Carter, J. C., E. Blackmore, K. Sutandar-Pinnock and D. B. Woodside (2004). "Relapse in anorexia nervosa: a survival analysis." *Psychol Med* **34**(4): 671-9.
- Connan, F. and S. Stanley (2003). Biology of appetite and weight regulation. *Handbook of eating disorders*. J. Treasure, U. Schmidt and E. Van Furth, Wiley: 63-88.
- Crenn, P. and J. C. Melchior (2008). "Bilan somatique et critère de gravité dans l'anorexie mentale." *Nutrition clinique et métabolisme* **21**: 155-8.
- Crow, S., B. Praus and P. Thuras (1999). "Mortality from eating disorders--a 5- to 10-year record linkage study." *Int J Eat Disord* **26**(1): 97-101.
- Crow, S. J., C. B. Peterson, S. A. Swanson, N. C. Raymond, S. Specker, E. D. Eckert and J. E. Mitchell (2009). "Increased mortality in bulimia nervosa and other eating disorders." *Am J Psychiatry* **166**(12): 1342-6.
- Davis, C. and L. Scott-Robertson (2000). "A psychological comparison of females with anorexia nervosa and competitive male bodybuilders: body shape ideals in the extreme." *Eat Behav* **1**(1): 33-46.
- De Singly, F., Ed. (2008). *Le questionnaire*. 128. Barcelone, Armand Colin.
- Dechartres, A., I. Boutron, C. Roy and P. Ravaud (2009). "Inadequate planning and reporting of adjudication committees in clinical trials: recommendation proposal." *J Clin Epidemiol* **62**(7): 695-702.
- Deter, H. C., D. Schellberg, W. Kopp, H. C. Friederich and W. Herzog (2005). "Predictability of a favorable outcome in anorexia nervosa." *Eur Psychiatry* **20**(2): 165-72.

- Dupont, M. E. and M. Corcos (2008). "[Psychopathology in eating disorders: new trends]." *Rev Prat* **58**(2): 141-3, 145-6, 148-9.
- Eckert, E. D., S. C. Goldberg, K. A. Halmi, R. C. Casper and J. M. Davis (1982). "Depression in anorexia nervosa." *Psychol Med* **12**(1): 115-22.
- Eckert, E. D., K. A. Halmi, P. Marchi, W. Grove and R. Crosby (1995). "Ten-year follow-up of anorexia nervosa: clinical course and outcome." *Psychol Med* **25**(1): 143-56.
- Eddy, K. T., D. J. Dorer, D. L. Franko, K. Tahilani, H. Thompson-Brenner and D. B. Herzog (2007). "Should bulimia nervosa be subtyped by history of anorexia nervosa? A longitudinal validation." *Int J Eat Disord* **40 Suppl**: S67-71.
- Eddy, K. T., D. J. Dorer, D. L. Franko, K. Tahilani, H. Thompson-Brenner and D. B. Herzog (2008). "Diagnostic crossover in anorexia nervosa and bulimia nervosa: implications for DSM-V." *Am J Psychiatry* **165**(2): 245-50.
- Eddy, K. T., P. K. Keel, D. J. Dorer, S. S. Delinsky, D. L. Franko and D. B. Herzog (2002). "Longitudinal comparison of anorexia nervosa subtypes." *Int J Eat Disord* **31**(2): 191-201.
- Everett Jones, S. and D. J. Lollar (2008). "Relationship between physical disabilities or long-term health problems and health risk behaviors or conditions among US high school students." *J Sch Health* **78**(5): 252-7; quiz 298-9.
- Fairburn, C. G., W. S. Agras, B. T. Walsh, G. T. Wilson and E. Stice (2004). "Prediction of outcome in bulimia nervosa by early change in treatment." *Am J Psychiatry* **161**(12): 2322-4.
- Fairburn, C. G., Z. Cooper, H. A. Doll, P. Norman and M. O'Connor (2000). "The natural course of bulimia nervosa and binge eating disorder in young women." *Arch Gen Psychiatry* **57**(7): 659-65.
- Falissard, B. (2005). Analyse en composantes principales. *Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie*. Masson: 303.
- Falissard, B. (2005). Modèles multivariés: discussion. Codage des variables explicatives quantitatives, ajustement sur spline. *Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie*. Masson: 223.
- Fedorowicz, V. J., B. Falissard, C. Foulon, R. Dardennes, S. M. Divac, J. D. Guelfi and F. Rouillon (2007). "Factors associated with suicidal behaviors in a large French sample of inpatients with eating disorders." *Int J Eat Disord* **40**(7): 589-95.
- Feighner, J. P., E. Robins, S. B. Guze, R. A. Woodruff, Jr., G. Winokur and R. Munoz (1972). "Diagnostic criteria for use in psychiatric research." *Arch Gen Psychiatry* **26**(1): 57-63.
- Fichter, M. M. and N. Quadflieg (2004). "Twelve-year course and outcome of bulimia nervosa." *Psychol Med* **34**(8): 1395-406.
- Fichter, M. M. and N. Quadflieg (2007). "Long-term stability of eating disorder diagnoses." *Int J Eat Disord* **40 Suppl**: S61-6.
- Fichter, M. M., N. Quadflieg and S. Hedlund (2006). "Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa." *Int J Eat Disord* **39**(2): 87-100.
- Fortin, M. F., G. Coutu-Wakulczyk and F. Engelsmann (1989). "Contribution to the validation of the SCL-90-R in French-speaking women." *Health Care Women Int* **10**(1): 27-41.
- Foulon, C., J. D. Guelfi, A. Kipman, J. Ades, L. Romo, K. Houdeyer, S. Marquez, M. C. Mouren, F. Rouillon and P. Gorwood (2007). "Switching to the bingeing/purgung subtype of anorexia nervosa is frequently associated with suicidal attempts." *Eur Psychiatry* **22**(8): 513-9.
- Garner, D. M. and P. E. Garfinkel (1979). "The Eating Attitudes Test: an index of the symptoms of anorexia nervosa." *Psychol Med* **9**(2): 273-9.
- Garner, D. M., M. P. Olmstead and J. Polivy (1983). "Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia." *Int J Eat Disord* **2**: 15-33.
- Garner, D. M., M. P. Olmsted, Y. Bohr and P. E. Garfinkel (1982). "The eating attitudes test: psychometric features and clinical correlates." *Psychol Med* **12**(4): 871-8.
- Geller, J. (2002). "Estimating readiness for change in anorexia nervosa: comparing clients, clinicians, and research assessors." *Int J Eat Disord* **31**(3): 251-60.
- Geller, J., S. J. Cockell and D. L. Drab (2001). "Assessing readiness for change in the eating disorders: the psychometric properties of the readiness and motivation interview." *Psychol Assess* **13**(2): 189-98.
- Gicquel, L. (2008). "[Management strategies of eating disorders in adults]." *Rev Prat* **58**(2): 167-71.
- Godart, N., S. Berthoz, Z. Rein, F. Perdereau, F. Lang, J. L. Venisse, O. Halfon, P. Bizouard, G. Loas, M. Corcos, P. Jeammet, M. Flament and F. Curt (2006). "Does the frequency of anxiety and depressive disorders differ between diagnostic subtypes of anorexia nervosa and bulimia?" *Int J Eat Disord* **39**(8): 772-8.
- Godart, N., I. Lyon, F. Perdereau and M. Corcos (2008). "[Eating disorders: how to treat adolescents?]." *Rev Prat* **58**(2): 177-82.
- Godart, N., F. Perdereau, O. Gales, G. Agman, A. S. Deborde and P. Jeammet (2005). "[The weight contract during the hospitalization of anorexic patients]." *Arch Pediatr* **12**(10): 1544-50.
- Godart, N. T., M. F. Flament, F. Curt, F. Perdereau, F. Lang, J. L. Venisse, O. Halfon, P. Bizouard, G. Loas, M. Corcos, P. Jeammet and J. Fermanian (2003). "Anxiety disorders in subjects seeking treatment for eating disorders: a DSM-IV controlled study." *Psychiatry Res* **117**(3): 245-58.
- Godart, N. T., M. F. Flament, F. Perdereau and P. Jeammet (2002). "Comorbidity between eating disorders and anxiety disorders: a review." *Int J Eat Disord* **32**(3): 253-70.
- Godart, N. T., F. Perdereau, Z. Rein, S. Berthoz, J. Wallier, P. Jeammet and M. F. Flament (2007). "Comorbidity studies of eating disorders and mood disorders. Critical review of the literature." *J Affect Disord* **97**(1-3): 37-49.
- Godart, N. T., Z. Rein, F. Perdereau, F. Curt and P. Jeammet (2005). "Predictors of premature termination of anorexia nervosa treatment." *Am J Psychiatry* **162**(12): 2398-9; author reply 2399.
- Green, L. A., G. E. Fryer, Jr., B. P. Yawn, D. Lanier and S. M. Dovey (2001). "The ecology of medical care revisited." *N Engl J Med* **344**(26): 2021-5.
- Guelfi, J. D. (1997). *L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie*.
- Guilbaud, O. and M. Corcos (2008). "[Neurophysiopathology of eating disorders]." *Rev Prat* **58**(2): 144-5.

- Halmi, K. A., W. S. Agras, S. Crow, J. Mitchell, G. T. Wilson, S. W. Bryson and H. C. Kraemer (2005). "Predictors of treatment acceptance and completion in anorexia nervosa: implications for future study designs." *Arch Gen Psychiatry* **62**(7): 776-81.
- Hare, E. (1981). "The two manias: a study of the evolution of the modern concept of mania." *Br J Psychiatry* **138**: 89-99.
- Harris, E. C. and B. Barraclough (1997). "Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis." *Br J Psychiatry* **170**: 205-28.
- Hawton, K., E. Arensman, E. Townsend, S. Bremner, E. Feldman, R. Goldney, D. Gunnell, P. Hazell, K. van Heeringen, A. House, D. Owens, I. Sakinofsky and L. Traskman-Bendz (1998). "Deliberate self harm: systematic review of efficacy of psychosocial and pharmacological treatments in preventing repetition." *Bmj* **317**(7156): 441-7.
- Hebebrand, J., G. W. Himmelmann, W. Herzog, B. M. Herpertz-Dahlmann, H. C. Steinhausen, M. Amstein, R. Seidel, H. C. Deter, H. Remschmidt and H. Schafer (1997). "Prediction of low body weight at long-term follow-up in acute anorexia nervosa by low body weight at referral." *Am J Psychiatry* **154**(4): 566-9.
- Herzog, W., H. C. Deter, W. Fiehn and E. Petzold (1997). "Medical findings and predictors of long-term physical outcome in anorexia nervosa: a prospective, 12-year follow-up study." *Psychol Med* **27**(2): 269-79.
- Hoek, H. W. (2006). "Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders." *Curr Opin Psychiatry* **19**(4): 389-94.
- Holi, M. (2003). Assessment of psychiatric symptoms using the SCL-90. *Department of Psychiatry*. Helsinki, Medical Faculty.
- Howard, W. T., K. K. Evans, C. V. Quintero-Howard, W. A. Bowers and A. E. Andersen (1999). "Predictors of success or failure of transition to day hospital treatment for inpatients with anorexia nervosa." *Am J Psychiatry* **156**(11): 1697-702.
- Jordan, P. J., C. A. Redding, N. A. Troop, J. Treasure and L. Serpell (2003). "Developing a stage of change measure for assessing recovery from anorexia nervosa." *Eat Behav* **3**(4): 365-85.
- Jougla, E., F. Pequignot, J. Chappert, F. Rossollin, A. Le Toullec and G. Pavillon (2002). "[Quality of suicide mortality data]." *Rev Epidemiol Sante Publique* **50**(1): 49-62.
- Kahn, C. and K. M. Pike (2001). "In search of predictors of dropout from inpatient treatment for anorexia nervosa." *Int J Eat Disord* **30**(3): 237-44.
- Kaye, W. (2009). "Eating disorders: hope despite mortal risk." *Am J Psychiatry* **166**(12): 1309-11.
- Kaye, W. H., C. M. Bulik, L. Thornton, N. Barbarich and K. Masters (2004). "Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa." *Am J Psychiatry* **161**(12): 2215-21.
- Kaye, W. H.B. DevlinN. BarbarichC. M. BulikL. ThorntonS. A. BacanumM. M. FichterK. A. HalmiA. S. KaplanM. StroberD. B. WoodsideA. W. BergenS. CrowJ. MitchellA. RotondoM. MauriG. CassanoP. KeelK. PlotnicovC. PolliceK. L. KlumpL. R. LilienfeldJ. K. GanjeiN. QuadfliegW. H. Berrettini (2004). "Genetic analysis of bulimia nervosa: methods and sample description." *Int J Eat Disord* **35**(4): 556-70.
- Keel, P. K., D. J. Dorer, K. T. Eddy, D. Franko, D. L. Charatan and D. B. Herzog (2003). "Predictors of mortality in eating disorders." *Arch Gen Psychiatry* **60**(2): 179-83.
- Keel, P. K. and J. E. Mitchell (1997). "Outcome in bulimia nervosa." *Am J Psychiatry* **154**(3): 313-21.
- Keel, P. K., J. E. Mitchell, K. B. Miller, T. L. Davis and S. J. Crow (1999). "Long-term outcome of bulimia nervosa." *Arch Gen Psychiatry* **56**(1): 63-9.
- Keski-Rahkonen, A., H. W. Hoek, M. S. Linna, A. Raevuori, E. Sihvola, C. M. Bulik, A. Rissanen and J. Kaprio (2009). "Incidence and outcomes of bulimia nervosa: a nationwide population-based study." *Psychol Med* **39**(5): 823-31.
- Keski-Rahkonen, A., H. W. Hoek, E. S. Susser, M. S. Linna, E. Sihvola, A. Raevuori, C. M. Bulik, J. Kaprio and A. Rissanen (2007). "Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community." *Am J Psychiatry* **164**(8): 1259-65.
- Knesevich, J. W., J. T. Biggs, P. J. Clayton and V. E. Ziegler (1977). "Validity of the Hamilton Rating Scale for depression." *Br J Psychiatry* **131**: 49-52.
- Lilienfeld, L. R., W. H. Kaye, C. G. Greeno, K. R. Merikangas, K. Plotnicov, C. Pollice, R. Rao, M. Strober, C. M. Bulik and L. Nagy (1998). "A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity." *Arch Gen Psychiatry* **55**(7): 603-10.
- Lucas, A. R., C. M. Beard, W. M. O'Fallon and L. T. Kurland (1991). "50-year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minn.: a population-based study." *Am J Psychiatry* **148**(7): 917-22.
- Lucas, A. R., C. S. Crowson, W. M. O'Fallon and L. J. Melton, 3rd (1999). "The ups and downs of anorexia nervosa." *Int J Eat Disord* **26**(4): 397-405.
- Masson, P. C., C. M. Perlman, S. A. Ross and A. L. Gates (2007). "Premature termination of treatment in an inpatient eating disorder programme." *Eur Eat Disord Rev* **15**(4): 275-82.
- McCabe, R. E., T. McFarlane, J. Polivy and M. P. Olmsted (2001). "Eating disorders, dieting, and the accuracy of self-reported weight." *Int J Eat Disord* **29**(1): 59-64.
- McDermott, C., W. S. Agras, S. J. Crow, K. Halmi, J. E. Mitchell and S. Bryson (2004). "Participant recruitment for an anorexia nervosa treatment study." *Int J Eat Disord* **35**(1): 33-41.
- Michel, E., E. Jougl, F. Hatton and L. Chérié-Challine. (2010). "Tests statistiques relatifs aux indicateurs de mortalité en population." Retrieved 10 septembre, 2010, from [http://www.cepdc.vesinet.inserm.fr/inserm/html/pages/Principaux\\_Indicateurs\\_fr.htm](http://www.cepdc.vesinet.inserm.fr/inserm/html/pages/Principaux_Indicateurs_fr.htm).
- Mickalide, A. D. (1990). Sociocultural factors influencing weight among males. *Males with eating disorders*. E. A. Arnold: 30-39.
- Milos, G., A. Spindler and U. Schnyder (2004). "Psychiatric comorbidity and Eating Disorder Inventory (EDI) profiles in eating disorder patients." *Can J Psychiatry* **49**(3): 179-84.
- Mitchell, J. E. and S. Crow (2006). "Medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa." *Curr Opin Psychiatry* **19**(4): 438-43.
- Morgan, H. G. and A. E. Hayward (1988). "Clinical assessment of anorexia nervosa. The Morgan-Russell outcome assessment schedule." *Br J Psychiatry* **152**: 367-71.

- Morlino, M., G. Di Pietro, R. Tuccillo, A. Galletta, M. Bolzan, I. Senatore, M. Marozzi and L. Valoroso (2007). "Drop-out rate in eating disorders: could it be a function of patient-therapist relationship?" *Eat Weight Disord* **12**(3): e64-7.
- Mottram, P., K. Wilson and J. Copeland (2000). "Validation of the Hamilton Depression Rating Scale and Montgomery and Asberg Rating Scales in terms of AGECAT depression cases." *Int J Geriatr Psychiatry* **15**(12): 1113-9.
- NICE (2004). Eating disorders. Core interventions and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related disorders. Clinical guidelines, NHS.
- Nicolas, I. (2008). "[Long-term evolution and complications of eating disorders]." *Rev Prat* **58**(2): 151-5.
- Norring, C. E. and S. S. Sohlberg (1993). "Outcome, recovery, relapse and mortality across six years in patients with clinical eating disorders." *Acta Psychiatr Scand* **87**(6): 437-44.
- Nozaki, T., S. Motoyama, T. Arimura, C. Morita, C. Koreeda-Arimura, K. Kawai, M. Takii and C. Kubo (2007). "Psychopathological features of anorectic patients who dropped out of inpatient treatment as assessed by the Minnesota Multiphasic Personality Inventory." *Biopsychosoc Med* **1**: 15.
- Oumaya, M., S. Friedman, A. Pham, T. Abou Abdallah, J. D. Guelfi and F. Rouillon (2008). "[Borderline personality disorder, self-mutilation and suicide: literature review]." *Encephale* **34**(5): 452-8.
- Papadopoulos, F. C., A. Ekbom, L. Brandt and L. Ekselius (2009). "Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa." *Br J Psychiatry* **194**(1): 10-7.
- Patton, G. C. (1988). "Mortality in eating disorders." *Psychol Med* **18**(4): 947-51.
- Patton, G. C., C. Coffey, J. B. Carlin, L. Sanci and S. Sawyer (2008). "Prognosis of adolescent partial syndromes of eating disorder." *Br J Psychiatry* **192**(4): 294-9.
- Peyracque E. (2005). Etude de patients atteints de troubles du comportement alimentaire pris en charge à la CMME entre février 1988 et juillet 2004, Paris XI.
- Pham-Scottez, A. (2008). "[Eating disorders and personality disorders]." *Rev Prat* **58**(2): 157-60.
- Pike, K. M. (1998). "Long-term course of anorexia nervosa: response, relapse, remission, and recovery." *Clin Psychol Rev* **18**(4): 447-75.
- Pollice, C., W. H. Kaye, C. G. Greeno and T. E. Weltzin (1997). "Relationship of depression, anxiety, and obsessiveness to state of illness in anorexia nervosa." *Int J Eat Disord* **21**(4): 367-76.
- Prochaska, J. O., C. C. DiClemente and C. Carlo, Eds. (1982). *Transtheoretical therapy: toward a more integrative model of change*.
- Provencio, M., F. J. Garcia-Lopez, F. Bonilla and P. Espana (1999). "Comparison of the long-term mortality in Hodgkin's disease patients with that of the general population." *Ann Oncol* **10**(10): 1199-205.
- Quadflieg, N. and M. M. Fichter (2003). "The course and outcome of bulimia nervosa." *Eur Child Adolesc Psychiatry* **12 Suppl 1**: I99-109.
- R Development Core Team. (2004). "R: A language and environment for statistical computing." from <http://www.R-project.org>.
- Ratnasuriya, R. H., I. Eisler, G. I. Szumukler and G. F. Russell (1991). "Anorexia nervosa: outcome and prognostic factors after 20 years." *Br J Psychiatry* **158**: 495-502.
- Richter, P., J. Werner, A. Heerlein, A. Kraus and H. Sauer (1998). "On the validity of the Beck Depression Inventory. A review." *Psychopathology* **31**(3): 160-8.
- Rieger, E., S. Touyz, D. Schotte, P. Beumont, J. Russell, S. Clarke, M. Kohn and R. Griffiths (2000). "Development of an instrument to assess readiness to recover in anorexia nervosa." *Int J Eat Disord* **28**(4): 387-96.
- Rieger, E., S. W. Touyz and P. J. Beumont (2002). "The Anorexia Nervosa Stages of Change Questionnaire (ANSOCQ): information regarding its psychometric properties." *Int J Eat Disord* **32**(1): 24-38.
- Rosenvinge, J. H., M. Martinussen and E. Ostensen (2000). "The comorbidity of eating disorders and personality disorders: a meta-analytic review of studies published between 1983 and 1998." *Eat Weight Disord* **5**(2): 52-61.
- Rothman, K. J. (1990). "No adjustments are needed for multiple comparisons." *Epidemiology* **1**(1): 43-6.
- Rowe, S., J. Jordan, V. McIntosh, F. Carter, C. Frampton, C. Bulik and P. Joyce "Dimensional measures of personality as a predictor of outcome at 5-year follow-up in women with bulimia nervosa." *Psychiatry Res*.
- Russell, G. (1979). "Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa." *Psychol Med* **9**(3): 429-48.
- Russell, G., P. G. Campbell and P. D. Slade (1975). "Experimental studies on the nature of the psychological disorder in anorexia nervosa." *Psychoneuroendocrinology* **1**(1): 45-56.
- Russell, G. F. and J. Treasure (1989). "The modern history of anorexia nervosa. An interpretation of why the illness has changed." *Ann N Y Acad Sci* **575**: 13-27; discussion 27-30.
- Serpell, L. and N. Troop (2003). Psychological factors. *Handbook of eating disorders*. J. Treasure, U. Schmidt and E. Van Furth, Wiley: 151-168.
- Statistical Analysis Software (2004). Cary, NC, SAS Institute Inc.
- Steinhausen, H. C. (2002). "The outcome of anorexia nervosa in the 20th century." *Am J Psychiatry* **159**(8): 1284-93.
- Steinhausen, H. C. (2009). "Outcome of eating disorders." *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* **18**(1): 225-42.
- Striegel-Moore, R. H. and C. M. Bulik (2007). "Risk factors for eating disorders." *Am Psychol* **62**(3): 181-98.
- Strober, M., R. Freeman and W. Morrell (1997). "The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10-15 years in a prospective study." *Int J Eat Disord* **22**(4): 339-60.
- Sullivan, P. F. (1995). "Mortality in anorexia nervosa." *Am J Psychiatry* **152**(7): 1073-4.
- Surgenor, L. J., S. Maguire and P. Beumont (2004). "Drop out from inpatient treatment for anorexia nervosa: Can risk factors be identified at point of admission ?" *Eur Eat Disorders Rev* **12**: 94-100.
- Tanaka, H., N. Kiriike, T. Nagata and K. Riku (2001). "Outcome of severe anorexia nervosa patients receiving inpatient treatment in Japan: an 8-year follow-up study." *Psychiatry Clin Neurosci* **55**(4): 389-96.
- Therneau, T. M. and P. M. Grambusch, Eds. (2000). *Modeling Survival Data : extending the cox model*. New York, Springer.
- Thiel, A., M. Zuger, G. E. Jacoby and G. Schussler (1998). "Thirty-month outcome in patients with anorexia or bulimia nervosa and concomitant obsessive-compulsive disorder." *Am J Psychiatry* **155**(2): 244-9.

- Towell, D. B., S. Woodford, S. Reid, B. Rooney and A. Towell (2001). "Compliance and outcome in treatment-resistant anorexia and bulimia: a retrospective study." *Br J Clin Psychol* **40**(Pt 2): 189-95.
- Treasure, J. and B. Bauer (2003). Assessment and motivation *Hanbook of eating disorders*. J. Treasure, U. Schmidt and E. Van Furth, Wiley: 219.
- van Hoeken, D., J. Seidell and H. W. Hoek (2003). Epidemiology. *Handbook of eating disorders*. J. Treasure, U. Schmidt and E. Van Furth, Wiley: 11-34.
- Vandereycken, W. (2003). "The place of inpatient care in the treatment of anorexia nervosa: questions to be answered." *Int J Eat Disord* **34**(4): 409-22.
- Vandereycken, W. and R. Pierlot (1983). "Drop-out during in-patient treatment of anorexia nervosa: a clinical study of 133 patients." *Br J Med Psychol* **56**(2): 145-56.
- Vandereycken, W. and I. Van Humbeeck (2008). "Denial and concealment of eating disorders: a retrospective survey." *Eur Eat Disord Rev* **16**(2): 109-14.
- Vandereycken, W. and J. Vanderlinden (1983). "Denial of illness and the use of self-reporting measures in anorexia nervosa patients." *Int J Eat Disord* **2**(4): 101-107.
- Vaz-Leal, F. J., L. R. Santos, M. A. Garcia-Herraiz, M. Monge-Bautista and B. Lopez-Vinuesa "Bulimia nervosa with history of anorexia nervosa: Could the clinical subtype of anorexia have implications for clinical status and treatment response?" *Int J Eat Disord*.
- Viglione, V., F. Muratori, S. Maestro, E. Brunori and L. Picchi (2006). "Denial of symptoms and psychopathology in adolescent anorexia nervosa." *Psychopathology* **39**(5): 255-60.
- Vitousek, K., S. Watson and G. T. Wilson (1998). "Enhancing motivation for change in treatment-resistant eating disorders." *Clin Psychol Rev* **18**(4): 391-420.
- Vittinghoff, E. and C. E. McCulloch (2007). "Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression." *Am J Epidemiol* **165**(6): 710-8.
- Vrabel, K. R., O. Ro, E. W. Martinsen, A. Hoffart and J. H. Rosenvinge (2009). "Five-year prospective study of personality disorders in adults with longstanding eating disorders." *Int J Eat Disord*.
- Wade, T. D., A. Frayne, S. A. Edwards, T. Robertson and P. Gilchrist (2009). "Motivational change in an inpatient anorexia nervosa population and implications for treatment." *Aust N Z J Psychiatry* **43**(3): 235-43.
- Wallier, J., S. Vibert, S. Berthoz, C. Huas, T. Hubert and N. Godart (2009). "Dropout from inpatient treatment for anorexia nervosa: critical review of the literature." *Int J Eat Disord* **42**(7): 636-47.
- Walsh, B. T. (2007). "DSM-V from the perspective of the DSM-IV experience." *Int J Eat Disord* **40 Suppl**: S3-7.
- Wilson, G. T. and R. Shafran (2005). "Eating disorders guidelines from NICE." *Lancet* **365**(9453): 79-81.
- Wiseman, C. V., S. R. Sunday, F. Klapper, W. A. Harris and K. A. Halmi (2001). "Changing patterns of hospitalization in eating disorder patients." *Int J Eat Disord* **30**(1): 69-74.
- Woodside, D. B., J. C. Carter and E. Blackmore (2004). "Predictors of premature termination of inpatient treatment for anorexia nervosa." *Am J Psychiatry* **161**(12): 2277-81.
- Yoshimasu, K., C. Kiyohara and K. Miyashita (2008). "Suicidal risk factors and completed suicide: meta-analyses based on psychological autopsy studies." *Environ Health Prev Med* **13**(5): 243-256.
- Zaheer, J., P. S. Links and E. Liu (2008). "Assessment and emergency management of suicidality in personality disorders." *Psychiatr Clin North Am* **31**(3): 527-43, viii-ix.
- Zeeck, A., E. Birindelli, A. Sandholz, A. Joos, T. Herzog and A. Hartmann (2007). "Symptom severity and treatment course of bulimic patients with and without a borderline personality disorder." *Eur Eat Disord Rev* **15**(6): 430-8.
- Zeeck, A., A. Hartmann, C. Buchholz and T. Herzog (2005). "Drop outs from in-patient treatment of anorexia nervosa." *Acta Psychiatr Scand* **111**(1): 29-37.
- Zipfel, S., B. Lowe, D. L. Reas, H. C. Deter and W. Herzog (2000). "Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study." *Lancet* **355**(9205): 721-2.

**Publication 1. Predictors of dropout for inpatient treatment for eating disorders. Data from a large French sample**



Contents lists available at ScienceDirect



## Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres

# Predictors of dropout from inpatient treatment for anorexia nervosa: Data from a large French sample

Huas Caroline <sup>a,b,c,\*</sup>, Godart Nathalie <sup>a,b,d</sup>, Foulon Christine <sup>a,b,e</sup>, Pham-Scottez Alexandra <sup>a,e</sup>, Divac Snezana <sup>e</sup>, Fedorowicz Valérie <sup>a,b,e</sup>, Peyracque Emilie <sup>a,e</sup>, Dardennes Roland <sup>a,b,e</sup>, Falissard Bruno <sup>a,b,f</sup>, Rouillon Frédéric <sup>a,b,e</sup>

<sup>a</sup> Inserm, U669, Paris, France<sup>b</sup> Univ Paris-Sud and Univ Paris Descartes, UMR-S0669, Paris, France<sup>c</sup> Department of General Practice, Univ Paris 7 Denis-Diderot, Paris F-75870<sup>d</sup> Institut Mutualiste Montsouris, Paris, France<sup>e</sup> AP-HP, Hôpital Sainte-Anne, Clinique des maladies mentales et de l'Encéphale, Paris, France<sup>f</sup> AP-HP, Hôpital Paul Brousse, Département de santé publique, Villejuif, France

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 20 November 2008

Received in revised form 27 November 2009

Accepted 12 December 2009

Available online xxxx

## Keywords:

Eating disorders

Care

Dropout

Inpatient treatment

Risk factors

## ABSTRACT

Dropout from anorexia nervosa inpatient treatment program is frequent and is linked to a poorer outcome. This study aimed to identify predictive factors for dropout among anorexia nervosa inpatients. Between 1988 and 2004, 601 consecutive female inpatients with anorexia, restrictive (AN-R) or binge/purging (AN-B/P) subtype (DSM-IV), were assessed at admission (clinical, socio-demographic, and psychological data). A stepwise logistic model was developed. Dropout rates were respectively 50.0% and 56.2% for AN-R and AN-B/P. Seven predictive factors were identified in multivariate analysis: having one or more children, low desired BMI, a low minimum BMI, high scores on the SCL-90 *paranoid ideation* and the Morgan and Russell *eating behavior subscales*, and low educational status. Early dropouts had a particular profile: lower desired BMI, higher score on SCL90 paranoid subscale, and more impulsive behaviors (alcohol use, suicide attempts). Dropout appeared as a multifactorial event. In clinical practice, certain factors could serve as warning messages reflecting the severity of the illness (high EDI score and low minimum BMI); while others could be targeted before hospitalization (having at least one child and low desired BMI).

© 2009 Published by Elsevier Ireland Ltd. 40

## 1. Introduction

Anorexia nervosa patients are difficult to treat (Halmi et al., 2005; Vandereycken and Van Humbeeck, 2008) and frequently drop out from treatment (Halmi et al., 2005). Inpatient treatment for anorexia nervosa (AN) is indeed known for its high rates of dropout (20% to 51%) (Vandereycken and Pierlot, 1983; Kahn and Pike, 2001; Surgenor et al., 2004; Woodside et al., 2004; Zeeck et al., 2005; Masson et al., 2007). Patients who drop out from inpatient care have an increased risk of relapse within the first year, exhibit more numerous eating disorder symptoms at follow-up (Baran et al., 1995) and have a more chronic and severe course of illness (Strober et al., 1997). We recently published a review of the literature on dropout among AN inpatients (Wallier et al., 2008). The seven studies selected were difficult to compare because of four methodological issues. There were differences and variability in sample composition, treatment protocols, definition of dropout, and

factors explored as predictors of dropout (for details see Wallier et al. (2008)). Because of the comparatively small samples (from 77 to 268 inpatients) and the diversity of the factors tested, there is still considerable uncertainty regarding factors predicting dropout from AN inpatient treatment programs. Despite these limitations, weight on admission, AN subtype and the absence of depression appear to be related to dropout from inpatient care. In addition, further research is needed including a larger sample, as it is likely that a number of factors explain dropout from inpatient care.

In response to these elements, the aim of the present study was to more fully explore predictors of premature discharge from inpatient treatment for anorexia nervosa, in order to identify clinical signs that could alert the clinician to the risk for dropout, and/or possible targets for treatment.

## 2. Methods

## 2.1. Patient population

The original sample comprised all 601 consecutive female patients with DSM-IV criteria for AN hospitalized for the first time in the Eating Disorder (ED) Unit of the Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale at Sainte-Anne Hospital, Paris, France,

\* Corresponding author. U669, PSIGIAM "Paris-Sud Innovation Group in Adolescent Mental Health", Maison des Adolescents, 97 Boulevard de Port Royal Paris, France, 75014. Tel.: +33 1 58 41 28 47; fax: +33 1 58 41 28 43.

E-mail address: carohuas@gmail.com (H. Caroline).

between February 1988 and July 2004. The start of data collection corresponds to the opening date of the ED unit. The exclusion criteria were patient refusal, and inability to understand and read French and to complete forms and questionnaires. This work was accepted by the French national committee for private freedoms CNIL (*Comité National Informatique et Libertés*) and by a French ethical committee (CCTIR). The evaluation performed was part of the regular admission procedures. Patients were informed that the data were to be used in future studies and verbal consent was obtained. Data used for the analyses was anonymous.

## 2.2. Inpatient treatment program

During the study period, patients were seen first in specialized outpatient consultation. They were informed about the inpatient treatment program if there was indication for admission (Gicquel, 2008). Hospitalization was on voluntary basis. The first week of hospitalization was used for patient observation and instatement of the care program, defined in the therapeutic contract, drafted by the team and signed by both team and patient. The contract aimed to manage patients' ambivalence towards their illness (Vandereycken and Van Humbeeck, 2008) and to homogenize the team's strategies. The duration of hospitalization was often more than 3 months.

Briefly, the inpatient program (Gicquel, 2008) was multidisciplinary, based on a standardized contract including a final target weight (BMI strictly over 19). The team was made up, among others, of senior psychiatrists, a psychologist, nurses and auxiliary nurses, medical fellowships, a dietician, an art-therapist, a psycho-motrician, a socio-esthetician, a social worker. The overall protocol was the same for all patients. The inpatient treatment program comprised 3 phases. The first ("nutritional phase"), aimed for weight gain, with weekly weight targets, and normalization of eating behaviors (stopping vomiting/purgings, dietary diversification). Weight gain targets ranged from 500 g to 1 kg/week, suited to the patient. The total weight gain was spread over the first two phases, often 2/3 in the first phase and 1/3 in the second. The shift from 1st phase to 2nd varied, depending mainly on weight gain and individual factors. The 2nd phase, ("psychological phase"), focused on 1/ an individual psychological approach; 2/ body oriented therapy and 3/ continuation of the 1st phase objectives. When the patient reached the target weight, the 3rd phase began. It consisted in "weight stabilization" with a progressive return to everyday life, through periods of "leave" of increasing duration. Tobacco use was authorized with a maximum 20 cigarettes a day progressively decreasing by one cigarette a week to 5 cigarettes a day. The patient could of course aim to quit smoking. Hospitalization was free of alcohol and purging substances (laxatives and diuretics) with checks on entry and during hospitalization.

Patients could leave the program voluntarily at any time, or could be discharged from the program by staff because of non-compliance with contract (for example lack of progress (e.g., non-completion of weight objectives) or repeated violation of unit rules (e.g., purging). Staff-initiated termination was decided after two weeks of discussion with the patient about difficulties she was encountering in the treatment and encouragement to make appropriate changes.

## 2.3. Definition of dropout

Dropout was defined as any one-sided (team or patient) decision for a premature termination of the planned inpatient treatment. "Early dropout" was defined as leaving during the first week of the observational phase, before the personalized contract was signed. This "early dropout" was always decided by the patient. "Later dropout" was defined as occurring after the contract was signed, beyond the first week of hospitalization. Information on the origin of "later dropout" (i.e. initiated by the team or by the patient) was not available.

## 2.4. Assessment

As previously described (Fedorowicz et al., 2007), as part of regular admission procedures, all inpatients completed questionnaires (socio-demographic and clinical data) and were assessed by trained physicians or psychologists for the purpose of individualising treatment.

Four self-report questionnaires and one clinician-rated scale were administered. The Hopkins Symptom Check List 90-R (SCL-90 R) (Derogatis, 1977) assesses a wide array of psychiatric symptoms over the previous 7 days through 90 items, each rated on a 5-point scale. The Eating Attitude Test 40 (EAT-40) (Garner and Garfinkel, 1979) is a 40-item, 6-point format, self-report scale measuring a broad range of ED symptoms. The Eating Disorder Inventory (EDI) (Garner et al., 1983) is a 64-item, 6-point format, self-report scale evaluating cognitive and behavioral dimensions typically found in ED subjects. The abridged version of the Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1961, 1988) is a widely used 13-item self-report scale which measures behavioral, cognitive, and somatic symptoms of depression. Concerning the clinician-rated scale, the Morgan and Russell scale (Morgan and Hayward, 1988) uses 15 items which explore 5 dimensions: food intake, menstrual pattern, mental state, psychosexual state and socioeconomic status. Each dimension is scored out of 12, which is the "normal score". The lower the score, the more ill the patient is.

## 2.5. Statistical analysis

Analyses were performed using SAS 8.2 (Statistical Analysis Software, 2004) and R 2.1.1. (R Development Core Team, 2004). Type one error for statistical tests of

hypothesis was equal to 0.05. Given the clinical importance of the research no adjustment for multiple testing was made (Rothman, 1990; Bender and Lange, 2001) to avoid that potentially important findings could be undetected. The sample was described. AN-R and AN-B/P were compared using chi<sup>2</sup> tests or Student's t-test.

The variables tested in bivariate analysis were either reported to be significant in the literature, or were used to test a clinical hypothesis (see Table 3). Odds-ratios adjusted on the AN subtype were computed between dropout and possible predictors. Adjustment on AN subtype was performed because results concerning the influence of the subtype on dropout are numerous and contradictory (Wallier et al., 2008). For these predictors, the reference was the category where the lowest subject dropout was observed. Significant EDI subscales and those included in the multivariate model are shown in Table 3. The other subscales were not significant and are not shown.

A multivariate logistic model for the sample was run with a stepwise selection procedure based on the optimisation of the Akaike criterion. Because AN subtype and age at admission seemed clinically relevant to explain dropout, they were forced into the model. The initial set of explanatory variables included in the model was determined using three sources: 1/ 15 predictors of dropout found in bivariate analysis; 2/ 4 variables presented in the literature as predictive factors of dropout but not significant in our bivariate analysis; 3/ 5 variables deemed clinically relevant to the model by an expert (blinded to bivariate analysis results) and not selected by the two other models. The experts were C. Foulon and N. Godart. C. Foulon is a senior psychiatrist with 20 years experience in the ED field. She worked in the ED unit from 1989 to 2007. N. Godart is a psychiatrist with 15 years' experience in another ED unit; she works both as a clinician and in Inserm unit U669. Dr Godart is independent from CMME.

Finally, early (<1 week) and later dropouts were compared, using Student's t-test and chi<sup>2</sup> tests.

## 3. Results

### 3.1. Sample characteristics (Table 1)

All 601 patients were included. The table presents the patients' characteristics at admission according their AN subtype. Minimum lifetime BMI was significantly lower and the mean length of stay significantly longer for AN-R compared to AN-B/P inpatients. AN-B/P inpatients had made more than twice as many suicide attempts as AN-R patients, for details see (Fedorowicz et al., 2007). AN-B/P inpatients more frequently had at least one child. Rumination, water intake, regurgitations and substance use were significantly more frequent among AN-B/P inpatients. The comparison between AN-R and AN-B/P did not show any difference on BMI at admission, ED duration, "not being single", age at hospitalization or educational status (Table 1).

### 3.2. Dropout (Table 2)

Dropout from hospitalization concerned 53.3% overall, 50% AN-R and 56.2% AN-B/P (NS). See Table 2. Dropouts had lower discharge BMI (AN-R: 16.0 vs 19.6,  $P < 10^{-3}$ ; AN-B/P: 16.7 vs 19.7,  $P < 10^{-3}$ ) whereas no difference was found for admission BMI. Length of stay was shorter in case of dropout (AN-R: 6.9 vs 16.7 weeks; AN-B/P: 5.4 vs 13.7;  $P < 10^{-3}$  for all pairwise comparisons).

### 3.3. Bivariate analysis (Table 3)

Patients over 25 at admission (OR<sub>a</sub> = 1.46), and with longer ED duration (OR<sub>a</sub> = 1.03) dropped out significantly more frequently. Other variables associated with increased probability of dropout include: not being single (OR<sub>a</sub> = 1.74), having one child or more (OR<sub>a</sub> = 3.16). Lower educational status was also related to dropout: when inpatients with secondary school status were compared to university level inpatients an OR<sub>a</sub> of 2.04 was obtained. Regular use of laxatives and diuretics was significantly protective from dropout: OR<sub>a</sub> = 0.36 and 0.70 respectively. Higher minimum BMI (OR<sub>a</sub> = 0.91) and higher desired BMI (OR<sub>a</sub> = 0.84) were also protective from dropout.

Among the psychometric measures, a higher Morgan–Russell food intake score (less restrictive behaviors) was predictive of dropout (OR<sub>a</sub> = 1.13). Conversely, higher scores on SCL-90-R psychoticism subscale (OR<sub>a</sub> = 0.75), on the EAT scale (OR<sub>a</sub> = 0.99), on the EDI ineffectiveness (OR<sub>a</sub> = 0.96) and interoceptive awareness (OR<sub>a</sub> = 0.95)

213 subscales were protective from dropout. No other variables were  
214 associated with dropout.

215 **3.4. Multivariate model (Table 3)**

216 Twenty-four variables were subjected to multivariate analysis: 1/  
217 15 dropout predictors found in bivariate analysis: AN subtype, age at  
218 admission, ED duration, minimum BMI, desired BMI, educational  
219 status, not being single, having at least one child, MR *eating behavior*  
220 *subscale*, EAT score, SCL *psychoticism score*, EDI *interoceptive awareness*  
221 and *ineffectiveness* scores, diuretic use, laxative use; 2/ 4 variables  
222 reported in the literature as predictive of dropout but not significant  
223 in our bivariate analysis: BMI at admission (Surgenor et al., 2004;  
224 Godart et al., 2005), age at onset (Vandereycken and Pierloot, 1983;  
225 Godart et al., 2005), BDI score (Zeeck et al., 2005), EDI *maturity fear*  
226 score (Woodside et al., 2004); 3/ 5 variables deemed clinically  
227 relevant to the model by an expert blinded to bivariate results and not  
228 selected by the two other methods: previous hospitalization for ED,  
229 history of suicide attempt, SCL-90 paranoid ideation and obsessive-  
230 compulsive scores, and water intake. Thirteen were retained in the  
231 final model minimising the Akaike parsimony criterion, see Table 3.  
232 Seven variables were significantly related to dropout. Four factors  
233 were associated with increased likelihood of dropout having at least  
234 one child ( $OR_m = 2.41$  [1.01–5.75]); lower educational status  
235 ( $OR_m = 2.28$  [1.34–3.87]) (predictive when junior high school/voca-

216 **Table 2**  
217 Description of dropout, according to anorexic subtype.

	AN-R <i>n</i> = 320	AN-B/P <i>n</i> = 281	P $\chi^2$ or Student <i>t</i> -test
Drop out	50.0	56.2	0.1270
BMI at admission ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )			
Dropout <i>n</i> = 329	13.9 (1.8)	15.1 (1.8)	0.95
Others <i>n</i> = 288	13.9 (1.6)	15.1 (1.5)	0.63
BMI at discharge ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )			
Dropout <i>n</i> = 329	16.0 (2.1)	16.7 (2.0)	0.74
Others <i>n</i> = 288	19.6 (1.0)	19.7 (0.8)	0.02
Length of hospitalization (weeks)			
Dropout <i>n</i> = 329	7.0 (4.1)	5.4 (4.4)	<10 <sup>-3</sup>
Others <i>n</i> = 288	16.7 (5.5)	13.7 (3.5)	0.046

236 tional school were compared with university level; no differences  
237 between upper high school and university level), higher *paranoid*  
238 *ideation* score ( $OR_m = 1.44$  [1.01–2.04]) and higher *MR food intake*  
239 score ( $OR_m = 1.18$  [1.04–1.35]). Three factors were protective from  
240 dropout: laxative use ( $OR_m = 0.59$  [0.35–0.87]), higher minimum  
241 BMI and higher desired BMI ( $OR_m = 0.84$  [0.72–0.98]). Previous  
242 hospitalization for ED tended to be protective ( $OR_m = 0.64$  [0.41–  
243 1.01],  $P = 0.0543$ ). The other factors were not significant.

244 Minimum BMI and BMI at admission were significantly correlated,  
245  $P = 0.62$ ,  $P < 10^{-3}$ .

246 **3.5. Early and later dropouts**

247 Among the 317 dropouts, 26.6% occurred in the first week of  
248 hospitalization. Early dropout inpatients had a lower desired BMI than  
249 later dropouts ( $P = 0.0005$ ), used significantly more tobacco and  
250 alcohol ( $P < 10^{-3}$  and  $P = 0.007$  respectively) and had higher scores  
251 on SCL-90 *psychoticism* and *hostility* subscales ( $P = 0.0437$  and  $0.0491$   
252 respectively). They also more frequently had a history of suicide  
253 attempt ( $P = 0.002$ ). Early dropout inpatients tended more frequently  
254 to report drug use than later dropouts ( $P = 0.0620$ ). These two groups  
255 were not different for duration of ED, minimum BMI, first hospital-  
256 ization (vs not first hospitalization), age at onset, AN subtype, being  
257 single, and having at least one child, nor for the other scale scores.

258 **4. Discussion**

259 This study aimed to identify predictors of dropout from inpatient  
260 treatment for AN in order to identify clinical signs alerting the  
261 clinician to a risk of dropout and/or possible targets for treatment.

262 To our knowledge, this is the largest adult ED study published to  
263 date (601 patients) on dropout. The sample size, the recruitment of  
264 subjects from a single centre, and the high inclusion rate (no refusal),  
265 all constitute strengths of this study.

266 We found 7 predictors of dropout. Six are new predictive factors:  
267 having one or more children, minimum and desired BMI, SCL *paranoid*  
268 *ideation* score, MR *eating behaviors* subscale score, and laxative use.  
269 One (educational status (Vandereycken and Pierloot, 1983)) has  
270 already been identified in a previous study.

271 The dropout rate was 52.9%, close to rates usually observed in adult  
272 studies (Vandereycken and Pierloot, 1983; Woodside et al., 2004). In  
273 addition, the population is comparable to other single-centre  
274 populations described by (Woodside et al., 2004) and Kahn (Kahn  
275 and Pike, 2001) for BMI at admission (15.12 in our study vs 14.47 and  
276 14.9 respectively), duration of illness (7.8 years vs 8.4 and 6.7 years)  
277 and age at hospitalization (26.3 vs 26.4 and 27.1 years). As expected,  
278 dropout inpatients had a shorter duration of hospitalization and a  
279 lower BMI at discharge.

280 Among the six new dropout predictors identified, the first result is  
281 the importance of being a mother. Having at least one child was linked  
282 to higher probability of dropout. We hypothesize that the experience

t1.1 **Table 1**  
t1.2 Sample characteristics according to the type of anorexia nervosa.

Diagnoses	AN-R <i>n</i> = 320	AN-B/P <i>n</i> = 281	P $\chi^2$ or Student <i>t</i> -test
<i>History of hospitalization</i>			
BMI at admission	13.9 (1.7)	15.1 (1.7)	0.87
BMI at discharge	18.18	18.36	0.18
Length of hospitalization (weeks)	11.8 (6.9)	9.4 (5.8)	<10 <sup>-3</sup>
Age at hospitalization (years)	25.9 (7.6)	27.0 (7.0)	0.14
Desired BMI	17.8 (1.4)	17.4 (1.5)	0.33
<i>History of eating disorders</i>			
First hospitalization for ED (%)	42.1	37.6	0.27
Age at onset (years)	18.5 (5.1)	17.5 (4.1)	<10 <sup>-3</sup>
Duration of ED (years)	7.4 (7.4)	9.5 (7.3)	0.68
Minimum BMI	12.9 (1.8)	13.8 (2.1)	0.023
Suicide attempt (%)	17.5	42.1	<10 <sup>-3</sup>
<i>Social elements (%)</i>			
Educational status			
University	64.9	63.4	
High school	23.3	24.7	
Junior high school and vocational schools	11.8	11.8	
Not being single	18.2	21.8	0.28
Having at least 1 child	10.1	16.2	0.015
<i>Clinical elements (current or past, %)</i>			
Tobacco use	36.7	54.4	<10 <sup>-3</sup>
Alcohol use	8.1	20.2	<10 <sup>-3</sup>
Other drugs use	4.3	12.4	<10 <sup>-3</sup>
Appetite suppressant use	3.6	8.8	0.008
Diuretic use	5.2	9.5	0.045
Laxative use	29.9	43.6	<10 <sup>-3</sup>
Rumination	12.0	20.4	0.006
Water intake	37.8	59.0	<10 <sup>-3</sup>
Regurgitation	25.1	40.3	<10 <sup>-3</sup>
<i>Score scales</i>			
SCL-90 Global Severity Index (GSI)	0.15 (0.06)	0.18 (0.07)	0.33
BDI	16.1 (6.8)	19.9 (7.6)	0.07
Morgan and Russell global score	3.96 (1.35)	4.08 (1.53)	0.05
EAT 40 score	52.7 (21.4)	62.6 (18.4)	0.012

Mean (S.D.) or percentage of yes responses.

AN-R: anorexia nervosa restrictive subtype; AN-B/P: anorexia nervosa purging subtype;  
BN: bulimia nervosa; ED: eating disorders; BMI: body mass index ( $\text{m}/\text{kg}^2$ ).

**Table 3**

Predictive factors of dropout (ORa = odd ratios adjusted on the type of anorexia nervosa (restrictive type is reference); ORm = multivariate analysis).

	Bivariate adjusted on the AN subtype		Multivariate	
	OR a (95%CI)	P	OR m (95%CI)	P
<i>History of hospitalization</i>				
AN subtype ref = AN-R	—		1.39 (0.87–2.25)	0.1706
Age at admission <sup>2</sup> ≥ 25 vs < 25 years	1.46 (1.03–2.06)	0.0120	1.22 (0.77–1.92)	0.3962
BMI at admission <sup>5</sup>	1.00 (0.91–1.10)	0.9966	xxx <sup>6</sup>	
Year of hospitalization	1.02 (0.98–1.06)	0.3934		
<i>History of eating disorder</i>				
Age at onset (years) <sup>4</sup>	1.01 (0.97–1.04)	0.7359	xxx	
Duration of ED (years)	1.03 (1.01–1.06)	0.0096	xxx	
Previous hospitalization for ED <sup>3</sup>	0.88 (0.63–1.23)	0.4619	0.64 (0.41–1.01)	0.0543
Minimum BMI <sup>5</sup>	0.91 (0.83–0.99)	0.0284	0.84 (0.72–0.98)	0.0287
Desired BMI	0.84 (0.75–0.95)	0.0035	0.84 (0.72–0.98)	0.0288
History of suicide attempt	1.35 (0.93–1.96)	0.1151	xxx	
<i>Social elements</i>				
Educational status ref. = university				
High school	2.04 (1.37–3.04)	0.0133	1.22 (0.61–2.44)	0.5810
Junior high school and vocational school	1.94 (1.15–3.29)	<10 <sup>-3</sup>	2.28 (1.34–3.87)	0.0024
Not being single	1.74 (1.15–2.64)	0.0091	xxx	
Having at least 1 child	3.16 (1.78–5.62)	<.0001	2.41 (1.01–5.75)	0.0465
<i>Significant scales score<sup>1,3,4</sup></i>				
Morgan–Russell subscale food intake	1.13 (1.01–1.26)	0.0378	1.18 (1.04–1.35)	0.0134
BDI score <sup>4</sup>	0.98 (0.96–1.01)	0.1539	xxx	
SCL Score – paranoid ideation <sup>3</sup>	0.92 (0.75–1.12)	0.3788	1.44 (1.01–2.04)	0.0416
Obsessive–compulsive <sup>3</sup>	0.84 (0.70–1.01)	0.0672	xxx	
Psychoticism	0.75 (0.59–0.96)	0.0274	0.65 (0.41–1.02)	0.0618
EAT score	0.990 (0.982–0.999)	0.024	xxx	
EDI score – interoceptive awareness	0.95 (0.92–0.97)	<10 <sup>-3</sup>	xxx	
Maturity fears <sup>4</sup>	1.01 (0.98–1.04)	0.7160	xxx	
Ineffectiveness	0.96 (0.93–0.99)	0.0098	0.96 (0.92–1.01)	0.0984
<i>Clinical elements (current or past)</i>				
Water intake <sup>3</sup>	0.97 (0.70–1.36)	0.8670	xxx	
Rumination	1.35 (0.85–2.13)	0.2025		
Tobacco use	1.36 (0.97–1.90)	0.0716		
Alcohol use	1.35 (0.82–2.20)	0.2363		
Drugs use	1.63 (0.86–3.08)	0.1342		
Appetite suppressant use	0.89 (0.45–1.78)	0.7426		
Diuretic use	0.36 (0.18–0.71)	0.0031	0.53 (0.22–1.28)	0.1604
Laxative use	0.70 (0.50–0.99)	0.0454	0.59 (0.35–0.87)	0.0023
Regurgitations	1.31 (0.92–1.86)	0.1408		

\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001. BMI: body mass index; ED: eating disorder; EAT40: Eating Attitude Test 40; BDI: Beck Depression Inventory; SCL: Symptom Check List; <sup>1</sup>The other scales were not significant in bivariate analysis; <sup>2</sup>forced variable in multivariate analysis; <sup>3</sup>variables deemed clinically relevant to the model by an expert (blinded to the results of the bivariate analysis); <sup>4</sup>variables significant in literature; <sup>5</sup>according to the strong correlation between the two variables BMI at hospitalization was chosen for the multivariate model, because it is the variable tested in the literature. <sup>6</sup>xxx: variables included in the multivariate analysis but not retained in the final model.

of leaving their child “alone” for a long period makes dropout more likely. To our knowledge, this is the first study where the importance of having children is underlined. Helping these women to organize social support for children at home could relieve them, and thereby reduce dropout. Other socio-demographic factors have already been tested, such as marital status (Surgenor et al., 2004; Woodside et al., 2004) and living situation (Woodside et al., 2004; Zeeck et al. 2005) but they were not found to be significant here.

The second important result is that the lower the minimum BMI the more likely was dropout. However BMI at admission was not found to be related to dropout in the present study, confirming previous results (Kahn and Pike, 2001; Zeeck et al., 2005; Nozaki et al., 2007). In our study, the link between minimum BMI and BMI at hospitalization was strong; and BMI at hospitalization is often the lifetime minimum BMI. Despite the potential recall bias for minimum BMI, we chose to retain it because it reflects the overall severity of the illness. While BMI at hospitalization reflects severity at the moment of hospitalization, hospitalization itself is closely linked to the context of care provision (Vandereycken, 2003). In addition, the lowest recorded BMI is linked to cerebral damage (Kingston et al., 1996; American Psychiatric Association, 2006). The lower the BMI the poorer the prognosis (Hebebrand et al., 1996). Very low BMI seems to select very

severe patients who are less compliant with proposed treatment (Hebebrand et al., 1996; Halmi et al., 2005). This non-compliance leads to dropout and thence to lower BMI at discharge, which in turn contributes to poor prognosis (Hebebrand et al., 1996) and also to more to more costly care itineraries (Baran et al., 1995; Wiseman et al., 2001). Both could be avoided with a better developed pre-hospitalization program, which would need to be evaluated, in particular motivational change therapy (Wade et al., 2009).

The third identified factor for dropout is the desired BMI. To our knowledge, this factor had never been studied in dropout. This concept has already been broached as linked to chronically ill patients when compared to fully or partially recovered group of AN (Berkman et al., 2007). One outpatient study studied another concept possibly related to the desired BMI: “Patient-perceived weight”, PPW, which was defined as a comparison between the patient’s perception of being thin, fat or normal and real BMI. An altered PPW was found as predictive of dropout in an outpatient study (Morrison et al., 2007). We hypothesize that desired BMI is a quantitative reflection of motivation for change at admission (i.e. readiness to recover), which is itself a predictor of admission (Ametller et al., 2005). A patient motivated to gain weight is less likely to drop out, as weight gain is one of the most important targets during hospitalization. Later dropouts report higher desired BMI. This emphasizes the previously

underlined importance of preparing patients for hospitalization by motivational therapy (Vansteenkiste et al., 2005). The motivation for change is an important key to care (Vitousek et al., 1998); desired BMI could be an important focus for motivational therapy. Helping patients to alter the desired BMI that they have in mind before hospitalization might improve their compliance during inpatient treatment. In addition one study has shown that readiness to change was a significant predictor of treatment outcome and was a mediator of the relationship between ED severity and dropout in AN adult inpatients (Bewell and Carter, 2008). Indeed the short term impact of motivational therapy on dropout has recently been shown for inpatients (Wade et al., 2009). Desired BMI is easy to measure during the pre-admission outpatient program. We hypothesize that its variations reflect how patient acceptance of change evolves (Ametller et al., 2005; Vansteenkiste et al., 2005). Except the emergency cases, admission should occur when the patient has a desired BMI as close as possible to target weights (BMI between 19 and 20).

As was hypothesized by clinicians, dropout rates were also related to personality symptoms measured by the *paranoid ideation* score (SCL-90). *Paranoid ideation* corresponds to a disordered mode of thinking, including projective thinking, hostility, suspiciousness, centrality, fear of loss of autonomy, grandiosity and disillusionments (Holi, 2003). This can interfere with the construction of patient–therapist relationships, and thereby with treatment compliance (Morlino et al., 2007); It can also lead physician to resort to medication to help the patient. This would then require evaluation.

Laxative use was found to be protective against dropout, even when analyses were adjusted on AN subtype in the multivariate model. This factor, already tested (Surgenor et al., 2004), was not found as predictive of dropout. This result is difficult to interpret: this factor is usually associated with poor outcome (Steinhausen, 2002). Our wide definition of laxatives, including medication and herbal teas, could explain this unexpected result. Further study would be interesting. Finally educational status was found to be predictive of dropout, confirming a previous result (Vandereycken and Pierloot, 1983).

A dimensional evaluation of depression (Beck et al., 1961) was used in our study. We found no link between depression evaluated in dimensional manner and dropout, confirming previous studies (Surgenor et al., 2004; Masson et al., 2007). Depressive symptoms are frequent in anorexia nervosa, and increase with denutrition which is very marked at the beginning of hospitalization (Pollice et al., 1997). But it seems that it has no predictive value for dropout. It should however be noted that depression based on DSM-IV diagnosis as implemented in Zeeck's study showed a protective role against dropout (Zeeck et al., 2005). They hypothesized that depressive patients were more conscious of needing help than non depressive patients.

In our program, it seemed important to differentiate early and later dropout. These definitions were derived from experience in practice. During the first week in our protocol, treatment dropout was very frequent (26.6% of all dropouts), as in the Woodside study (Woodside et al., 2004). These early dropout patients entered the program but did not get past the "observational phase". All "early dropouts" occurred on patient initiative. In the study, dropouts during this phase had a particular profile: lower desired BMI and higher score on paranoid SCL90 subscale, more impulsive behaviors (alcohol use, suicide attempts). Most of these factors are known as a risk factors for poorer outcome (Fichter et al., 2006). For this reason, we suggest an intensive preparation for hospitalization for impulsive patients, who may drop out more frequently and earlier due to impulsivity or substance withdrawal; it should include a focus on the management of weaning addicts off tobacco and alcohol and on impulsive behaviors (e.g. suicide). It is also interesting that the predictors of early dropout are not linked with the core symptoms of AN at the time of hospitalization. Frequently clinicians over focus on ED symptoms and may not consider the factors in the larger picture that greatly influence course and outcome.

The present study does however present certain limitations. Our findings explore a specific, severe population in a tertiary centre.

Hence, it might be difficult to generalise them to the entire population of patients with AN. However, studying dropout in the most severe patients is important, as we know that dropout during treatment leads to poor outcome (Wiseman et al., 2001). Likewise, potentially useful information is lacking, such as the type of later dropout (patient or care-team-initiated), previous dropout, which has been studied elsewhere (Nozaki et al., 2007) and depression and anxiety comorbidity. Our data is mainly clinical, only a small proportion is psychometric. Future studies should evaluate samples in a more standardized way. As a long window of time was considered, the treatment conditions may have varied despite the fact that the core principles of treatment remained constant.

In conclusion, 7 predictive factors for dropout have been identified; among them two categories can be outlined: 1/ elements easy to obtain in clinical practice that could serve as warning messages: clinically observable factors reflecting seriousness of illness (high EDI score and low BMI minimum) and socio-demographic characteristics (low educational status); 2/ factors that could be targeted before hospitalization (having at least one child and low desired BMI) via social support and a motivational program respectively. There is a need for replication research to confirm these results. However, the real impact of dropout on long-term patient prognosis is not well known and further studies should be conducted.

#### Acknowledgment

The first author has been supported by a research grant first from CNAMTS and now from the University Paris-Sud. Thanks to all the team from CMME and to the patients.

#### References

- Ametller, L., Castro, J., Serrano, E., Martinez, E., Toro, J., 2005. Readiness to recover in adolescent anorexia nervosa: prediction of hospital admission. *Journal of child psychology and psychiatry and allied disciplines* 46 (4), 394–400.
- American Psychiatric Association, 2006. Treatment of patients with eating disorders, 3rd edition. APA. *American Journal of Psychiatry* 163 (7 Suppl), 4–54.
- Baran, S.A., Weltzin, T.E., Kaye, W.H., 1995. Low discharge weight and outcome in anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry* 152 (7), 1070–1072.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 4, 561.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Garbin, M.G., 1988. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 8, 77–100.
- Bender, R., Lange, S., 2001. Adjusting for multiple testing – when and how? *Journal of Clinical Epidemiology* 54 (4), 343–349.
- Berkman, N.D., Lohr, K.N., Bulik, C.M., 2007. Outcomes of eating disorders: a systematic review of the literature. *International Journal of Eating Disorders* 40 (4), 293–309.
- Bewell, C.V., Carter, J.C., 2008. Readiness to change mediates the impact of eating disorder symptomatology on treatment outcome in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 41 (4), 368–371.
- Deroogatis, L., 1977. SCL-90: administration, scoring and procedures manual for the revised version. Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MA.
- Fedorowicz, V.J., Falissard, B., Foulon, C., Dardenne, R., Divac, S.M., Guelfi, J.D., Rouillon, F., 2007. Factors associated with suicidal behaviors in a large French sample of inpatients with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders* 40 (7), 589–595.
- Fichter, M.M., Quadflieg, N., Hedlund, S., 2006. Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 39 (2), 87–100.
- Garner, D.M., Garfinkel, P.E., 1979. The Eating Attitudes Test: an index of the symptoms of anorexia nervosa. *Psychological Medicine* 9 (2), 273–279.
- Garner, D.M., Olmsted, M.P., Polivy, J., 1983. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *International Journal of Eating Disorders* 2, 15–33.
- Gicquel, L., 2008. Management strategies of eating disorders in adults. *La Revue du Praticien* 58 (2), 167–171.
- Godart, N.T., Rein, Z., Perdereau, F., Curt, F., Jeammet, P., 2005. Predictors of premature termination of anorexia nervosa treatment. *American Journal of Psychiatry* 162 (12), 2398–2399 author reply 2399.
- Halmi, K.A., Agras, W.S., Crow, S., Mitchell, J., Wilson, G.T., Bryson, S.W., Kraemer, H.C., 2005. Predictors of treatment acceptance and completion in anorexia nervosa: implications for future study designs. *Archives of General Psychiatry* 62 (7), 776–781.
- Hebebrand, J., Himmelman, G.W., Wewetzer, C., Gutenbrunner, C., Heseker, H., Schafer, H., Remschmidt, H., 1996. Body weight in acute anorexia nervosa and at follow-up assessed with percentiles for the body mass index: implications of a low body weight at referral. *International Journal of Eating Disorders* 19 (4), 347–357.

- Holi, M., 2003. Assessment of psychiatric symptoms using the SCL-90. Unpublished Science, Medical Faculty, Helsinki.
- Kahn, C., Pike, K.M., 2001. In search of predictors of dropout from inpatient treatment for anorexia nervosa. International Journal of Eating Disorders 30 (3), 237–244.
- Kingston, K., Szmukler, G., Andrewes, D., Tress, B., Desmond, P., 1996. Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. Psychological Medicine 26 (1), 15–28.
- Masson, P.C., Perlman, C.M., Ross, S.A., Gates, A.L., 2007. Premature termination of treatment in an inpatient eating disorder programme. European Eating Disorders Review 15 (4), 275–282.
- Morgan, H.G., Hayward, A.E., 1988. Clinical assessment of anorexia nervosa. The Morgan-Russell outcome assessment schedule. British Journal of Psychiatry 152, 367–371.
- Morlino, M., Di Pietro, G., Tuccillo, R., Galletta, A., Bolzan, M., Senatore, I., Marozzi, M., Valoroso, L., 2007. Drop-out rate in eating disorders: could it be a function of patient-therapist relationship? Eating and Weight Disorders 12 (3), e64–e67.
- Nozaki, T., Motoyama, S., Arimura, T., Morita, C., Koreeda-Arimura, C., Kawai, K., Takii, M., Kubo, C., 2007. Psychopathological features of anorectic patients who dropped out of inpatient treatment as assessed by the Minnesota Multiphasic Personality Inventory. Biopsychosocial Medicine 1, 15.
- Pollice, C., Kaye, W.H., Greeno, C.G., Weltzin, T.E., 1997. Relationship of depression, anxiety, and obsessiveness to state of illness in anorexia nervosa. International Journal of Eating Disorders 21 (4), 367–376.
- R Development Core Team, 2004. R: A language and environment for statistical computing. . from <http://www.R-project.org>.
- Rothman, K.J., 1990. No adjustments are needed for multiple comparisons. Epidemiology 1 (1), 43–46.
- Statistical Analysis Software, 2004. (9.1 ed.). Cary, NC: SAS Institute Inc.
- Steinhausen, H.C., 2002. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. American Journal of Psychiatry 159 (8), 1284–1293.
- Strober, M., Freeman, R., Morrell, W., 1997. The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10–15 years in a prospective study. International Journal of Eating Disorders 22 (4), 339–360.
- Surgenor, L.J., Maguire, S., Beumont, P., 2004. Drop out from inpatient treatment for anorexia nervosa: can risk factors be identified at point of admission? European Eating Disorders Review 12, 94–100.
- Vandereycken, W., 2003. The place of inpatient care in the treatment of anorexia nervosa: questions to be answered. International Journal of Eating Disorders 34 (4), 409–422.
- Vandereycken, W., Pierlot, R., 1983. Drop-out during in-patient treatment of anorexia nervosa: a clinical study of 133 patients. British Journal of Medical Psychology 56, 145–156.
- Vandereycken, W., Van Humbeeck, I., 2008. Denial and concealment of eating disorders: a retrospective survey. European Eating Disorders Review 16 (2), 109–114.
- Vansteenkiste, M., Soenens, B., Vandereycken, W., 2005. Motivation to change in eating disorder patients: a conceptual clarification on the basis of self-determination theory. International Journal of Eating Disorders 37 (3), 207–219.
- Vitousek, K., Watson, S., Wilson, G.T., 1998. Enhancing motivation for change in treatment-resistant eating disorders. Clinical Psychology Review 18 (4), 391–420.
- Wade, T.D., Frayne, A., Edwards, S.A., Robertson, T., Gilchrist, P., 2009. Motivational change in an inpatient anorexia nervosa population and implications for treatment. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 43 (3), 235–243.
- Wallier, J., Vibert, S., Berthoz, S., Huas, C., Hubert, T., Godart, N., 2008. Dropout from inpatient treatment for anorexia nervosa: Critical review of the literature. International Journal of Eating Disorders 2009 Feb 10. [Epub ahead of print]
- Wiseman, C.V., Sunday, S.R., Klapper, F., Harris, W.A., Halmi, K.A., 2001. Changing patterns of hospitalization in eating disorder patients. International Journal of Eating Disorders 30 (1), 69–74.
- Woodside, D.B., Carter, J.C., Blackmore, E., 2004. Predictors of premature termination of inpatient treatment for anorexia nervosa. American Journal of Psychiatry 161 (12), 2277–2281.
- Zeeck, A., Hartmann, A., Buchholz, C., Herzog, T., 2005. Drop outs from in-patient treatment of anorexia nervosa. Acta Psychiatrica Scandinavica 111 (1), 29–37.

**Publication 2. Dropout from inpatient treatment for anorexia nervosa: Critical review of the literature.**

# Dropout from Inpatient Treatment for Anorexia Nervosa: Critical Review of the Literature

Jenny Wallier, MS<sup>1–5</sup>  
 Sarah Vibert, MS<sup>1–4</sup>  
 Sylvie Berthoz, PhD<sup>1–4</sup>  
 Caroline Huas, MD<sup>1–4,6</sup>  
 Tamara Hubert, MS<sup>1,2,7</sup>  
 Nathalie Godart, MD, PhD<sup>1–4\*</sup>

## ABSTRACT

**Objective:** High dropout rates from inpatient treatment for Anorexia Nervosa (AN) pose a serious obstacle to successful treatment. Because dropping out of inpatient treatment may have a negative impact on outcome, it is important to understand why dropout occurs so that treatment can be targeted toward keeping patients in care. We therefore conducted a critical literature review of studies on dropout from inpatient treatment for AN.

**Method:** Searches of Medline and PsycINFO revealed nine articles on this subject. Two were excluded because they did not differentiate AN from other eating disorders in analyses.

**Results:** Results were scarce and conflicting, with methodological issues complicating comparisons. Weight on admission, AN subtype, eating disorder symptoms, greater psychiatric difficulty in general, and the absence of depression were related to dropout in multivariate analyses.

**Discussion:** Authors should use a common definition of dropout and continue research on the identified predictors as well as potential predictors such as impulsivity and family factors. © 2009 by Wiley Periodicals, Inc.

**Keywords:** dropout; anorexia; inpatient; literature review

(*Int J Eat Disord* 2009; 00:000–000)

## Introduction

Anorexia Nervosa (AN) is a serious psychiatric disorder characterized by an inability to maintain a healthy body weight.<sup>1</sup> Hospitalization is necessary for many people with AN, particularly for those with the most severe cases of this disorder.<sup>1</sup> However, there remains a paucity of research regarding inpatient treatment for this disorder.<sup>2,3</sup> Some research has suggested that patients who are hospitalized may have not only less favorable overall outcome, but also higher mortality rates.<sup>4,5</sup> This is

particularly true for patients who are discharged with low body weights (i.e., patients who do not complete treatment).<sup>6,7</sup>

This finding is noteworthy in light of the frequency with which patients leave hospital before care is complete: reported dropout rates for patients with AN from specialized inpatient eating disorder programs range from 20.2% to 49.6%.<sup>8</sup> High dropout rates pose a serious obstacle to successful treatment. Patients who drop out of inpatient care have an increased risk of relapse within the first year, endorse more eating disorder symptoms at follow-up<sup>7</sup> and have a more chronic and severe course of illness.<sup>6</sup> Because dropping out of inpatient treatment may have a very negative impact on outcome, it is important to understand the reasons for dropout so that treatment can be targeted toward keeping such patients in care.

A few studies have considered factors leading to dropout.<sup>8–16</sup> Although one paper has reviewed factors leading patients with AN to drop out of all kinds of treatment,<sup>17</sup> we were not able to uncover any systematic review considering the factors leading patients with AN to drop out of inpatient care.

Consequently, the purpose of this article is to conduct a critical literature review of studies on dropout from inpatient treatment for AN. In the first part of this article, we will discuss methodolog-

Accepted 14 September 2008

\*Correspondence to: Nathalie Godart, MD, PhD, Institut Mutualiste Montsouris, 42 Boulevard Jourdan, Paris 75014, France. E-mail: nathalie.godart@imm.fr

<sup>1</sup> Department of Psychiatry, Institut Mutualiste Montsouris (IMM), Paris, France

<sup>2</sup> Unit 669 Paris Sud Innovation Group in Adolescent Mental Health: Troubles des Conduites Alimentaires de l'Adolescent, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Cochin Hospital, Paris, France

<sup>3</sup> University of Paris Descartes, Paris, France

<sup>4</sup> University of Paris-Sud, Paris, France

<sup>5</sup> Institute of Psychiatry, Kings College, London, United Kingdom

<sup>6</sup> Department of General Practice, University of Paris 7 Denis Diderot, Paris, France

<sup>7</sup> L'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, Rennes, France

Published online in Wiley InterScience ([www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)). DOI: 10.1002/eat.20609

© 2009 Wiley Periodicals, Inc.

ical issues. In the second part, we will present and discuss the results.

---

## Method

We performed a computerized search (Medline and PsycINFO) for all studies on dropout from inpatient treatment for AN published between 1950 and 2008. In addition, a manual search was performed from the references sections of papers identified.

The search identified nine studies<sup>8–16</sup>; however, two of these studies<sup>15,16</sup> were excluded because they did not differentiate patients with AN from patients with other eating disorders, such as bulimia nervosa (BN) or eating disorder not otherwise specified (EDNOS). The remaining seven studies were published between 1983 and 2006 (see Table 1, Lines 1–20). Two of them<sup>11,13</sup> appear to have been conducted in the same treatment ward, although it is unclear whether they concern at least in part the same sample of patients. The diversity of sample compositions, treatment approaches, definitions of dropout, and the type of factors evaluated made it impossible to conduct a meta-analysis of all available studies. Therefore, the following is a descriptive review of methodological issues and findings.

---

## Results

**Table 1** presents all articles included in the review.

### Methodological Issues

Methodological issues in comparing studies were identified in terms of differences in four factors: sample compositions, treatment modalities, definitions of dropout, and factors considered as predictors of dropout.

### Sample Composition

**Patient characteristics.** The seven studies had widely varying sample sizes. In addition, patients differed on admission to inpatient care in terms of age, Body Mass Index (BMI) or percentage of ideal body weight, duration of illness in years and type of AN (restrictive vs. binge-eating/purging type) (see **Table 1**, Lines 2–6).

The number of patients included varied from 77<sup>13</sup> to 268<sup>14</sup> (see **Table 1**, Line 1). Statistical power and the number of factors considered depend largely on the sample size. Studies with small samples may not have enough power to adequately consider dropout from inpatient treatment, as it is most likely explained by a large number of factors.

Numbers of patients included per factor studied varied from ~11<sup>12</sup> to ~20.<sup>14</sup> In most of the studies, the number of patients included reflects the number of patients admitted per year and the duration of the study, with most patients opting to participate in the research. However a few of the studies did have lower attrition rates.<sup>8,9,13</sup>

Age of patients on admission ranged from a mean of 16.7 (SD = 2)<sup>14</sup> to 27.1 (SD = 9)<sup>11</sup> (see **Table 1**, Line 2). Only one study<sup>14</sup> focused on adolescents; the other studies concerned adult or mixed adolescent and adult samples. The factors leading younger patients to drop out of treatment may be different from those leading older, adult patients to do so. This may be especially true for patients who are minors and legally need their parents' approval to leave the hospital before the end of treatment.

BMI and the percentage of ideal body weight on admission were also variable: Mean BMI ranged from 13.5 (SD = 1.3)<sup>14</sup> to 15.1 (SD = 1.8)<sup>12</sup> (see **Table 1**, Lines 3 and 4). Percentage of ideal body weight statistics were available for only two of the seven studies.<sup>9,12</sup> The range in BMI on admission suggests varying clinical severity of patients included, with the most severely affected patients having the lowest BMI.<sup>18</sup> Different factors may be related to dropping out of inpatient treatment for patients with different clinical profiles. Patients who have more weight to gain at the outset are likely to need longer hospitalizations and may encounter different roadblocks to the successful completion of treatment. However, it should be noted that age at admission may be in part responsible for the lowest BMI at admission observed because average BMI increases with age in the general population.<sup>19</sup> In line with this point, the lowest BMI observed was identified in the study that had the youngest patients.<sup>14</sup>

Similarly, the duration of AN on admission (see **Table 1**, Line 5) varied across studies, from 20.4 months (SD = 17.2)<sup>14</sup> to 7.8 years (SD = 6.1).<sup>12</sup> The duration of AN is most likely related to both the severity of the disorder, with patients having a longer duration also being more severely affected by the disorder, and to the age of patients, with younger patients having shorter illness durations. A longer duration of AN on admission to hospital suggests that patients may be more resistant to treatment<sup>20</sup> and that they may have already been treated unsuccessfully as inpatients, both of which are likely to lead to different risk factors for dropping out of treatment.

**Inclusion/exclusion and recruitment criteria.** Important differences in these studies were also observed notably in terms of the number of

**TABLE 1. Description and results of the drop out studies reviewed**

	Ref.	Ref. 9	Ref. 12	Ref. 11	Ref. 8	Ref. 10	Ref. 14	Ref. 13
1	Number of patients included	133/145 consecutive patients (12 cases were excluded because their clinical files were incomplete)	81/81 females	Consecutive first admission 166/166 patients (163 female and three male patients)	213/227 inpatient treatment episodes	First treatment episode 133/236	268/268 consecutive hospitalizations patients	77/113 consecutive females 18 refused 18 excluded
2	Age (SD) or range	20.5 (4.8)	26.3 (7.4)	21.4 <sup>a</sup>	24.8 (6.8)	16.7 (2.0)	25.5 (7.8)	
3	Admission BMI (SD)	15.1 (1.8)	15.1 (1.8)	14.6 <sup>a</sup>	14.6 <sup>a</sup>	13.5 (1.3)	15.0 (1.6)	
4	%IBW at admission (SD)	68.7% (8.4)	7.8 (6.1)	6.7 (7.6)	5.1 <sup>a</sup>	6.9 <sup>a</sup>	20.4 months (17.2)	6.7 (7.2)
5	Duration of illness at admission in years (if not mentioned)	3.1 (3.1)						
6	Percentage of binge-eating/purging subtype	Not mentioned	63% Binge purge behavior	55% Binge eating/purging type	30% AN binge-eating/purging subtype	47.3% binging/purging	19% AN purging subtype	41.4% Binge-eating/purging
7	Single or Multi-center Inclusion Period	Single	Single	Single	Multiple (5)	Single	Single	
8	Inclusion Criteria	12 years (1967–1979)	4 years (1994–1998)	Not mentioned	18 months	13 years (1990–2003)	8 years (1996–2004)	
9a		–Diagnostic criteria for anorexia nervosa according to Feighner	–DSM IV	–DSM-IV (FDE)	–DSM IV	–DSM IV /ICD 10	–DSM IV	
		–Female	–First hospitalization	–male and female	–male and female	–male and female	–Female	
		–weight less than 80% IBW [according to the Metropolitan Life Insurance Tables (1959)]	–weight less than 80% IBW [according to the Metropolitan Life Insurance Tables (1959)]	–male and female	–First hospitalization	–First hospitalization	–First hospitalization	
9b	Exclusion criteria	male		Not mentioned	Not mentioned	Patients with atypical anorexia nervosa (ICD 10)	–Male –Diabetes <sup>b</sup> –Physical illness <sup>b</sup> –Neurological illness <sup>b</sup>	–Patients who were victims of sexual abuse after age 18 and after the onset of their eating disorder
		–Alcohol or drug dependence in the last 6 months	–A bipolar illness or psychotic disorder					
10	Type of treatment	A: First phase 1967–1974: Medical regime combined with psychotropic drug 1974–1979: three different forms of behavior therapy consecutively applied: type 1: deprivation with isolation and reinforcement of weight gain Behavior therapy type 2: deprivation and isolation only at beginning of treatment Behavior therapy type 3: no deprivation, weight gain contract B: Second phase when patient reached her target weight (at least 90% of her ideal body weight) Group psychotherapeutic program	Multi-disciplinary approach –Medical management –Individual, family and group therapy –Nutritional rehabilitation. Behavioral two phase model: weight gain and maintenance	First phase: –Normalization of eating –Restoration of body weight –Objective: 1kg/week Second phase: –Individual psychotherapy and sometimes family therapy –Nutritional rehabilitation –Psychosocial therapy –Medical treatment Few limitations on privileges throughout treatment	24-h inpatient treatment, each service with its own unique service and provision issues, informed by common clinical practice guidelines and treatment philosophies	Psychodynamic orientation –Individual and group sessions –Body oriented therapy –Art therapy –Nutritional education –Cognitive interventions. Treatment contract with minimum weight gain of 500–750g/week	Multidisciplinary approach Psychodynamic background –Individual and group sessions –Body oriented therapy –Art therapy –Normalization of eating –Restoration of body weight	Intensive group therapy directed at normalization of eating behavior and restoration of body weight.

<sup>a</sup>Weight loss vs. ideal weight  
<sup>b</sup>Physical illness

**TABLE 1. (Continued)**

Ref.	Ref. 9	Ref. 12	Ref. 11	Ref. 8	Ref. 10	Ref. 14	Ref. 13
11	Discharge target	Two phased contract: A: 90% IBW B. Sufficient psychotherapeutic progress	90% IBW maintained for 2 weeks	BM: 20	Varies for each site	BMI between 18 and 19	Return to a weight related to the pre-AN BMI Average of 17.51 (1.09)
12	Average duration of hospitalization for all patients and for patients who dropped out of (SD)	Phase A: 8–15 weeks Phase B: 9–12 months Not mentioned	Completers: 106 days (47) DO = 36 (21) days	All patients: 10.6 weeks (6.3)	Not mentioned	All patients: 19.1 weeks <sup>a</sup> DO = 10 (7.5) weeks Completers = 23.3 (9.5) weeks	All patients: 4.5 months (3.2) 12.4 weeks (5.8)
13	Definition of Drop-out (Patient vs. Staff initiated)	Patient. (parents must sign a paper stating that they officially take responsibility for the discharge against medical advice if inpatients are under 21 years)	Patient	Staff or patient	Patient	Staff or patient	Staff or patient
14	Drop out (DO) criteria	Discharge before the end of the global inpatient program	Discharge prior to reaching their target weight of 90% of IBW and maintaining it for a minimum of 2 weeks	Discharge before achieving a BMI of 20 Discharged by staff because of lack of progress, repeated violation of program norms (e.g., purging on the unit), on the development of serious comorbidity (e.g., psychosis)	1. Self-discharged from hospital against medical advice (AMA) 2. Simply left the inpatient setting resulting in the designation of absent without leave (AWOL)	1. All patients who do not complete their therapeutic contract 2. Long duration of inpatient treatment with stagnation 3. Lack of weight gain <sup>c</sup>	Patients may choose to leave the program at any time because of lack of progress (failure to gain weight) or repeated violation of program norms (e.g., purging on the unit). Staff may also choose to discharge patients, typically due to lack of progress or repeated violation of program norms
15	Timing of drop out	Group A: leaving during the first phase of treatment Group A1: Drop out within one week after admission Group A2: Drop out between the 2nd week after admission and the beginning of the 2nd treatment phase Group B: leaving during the 2nd phase of treatment Group C: completers	Early DO: $\leq 80\%$ of $\frac{IBW}{IBW}$ (mean stay of 22.62 days) Late DO: $\geq 81\%$ of $\frac{IBW}{IBW}$ (mean stay of 48.64 days),	No distinction	No distinction	Early First part of treatment (before separation and weight) Middle DO: after six weeks but before reaching the target weight Late DO: after reaching the target weight during the phase focused on separation and preparation of discharge	No distinction

**TABLE 1.** (Continued)

	Ref.	Ref. 9	Ref. 12	Ref. 11	Ref. 8	Ref. 10	Ref. 14	Ref. 13
16	% drop-out	Total = 57.6% Group A = 21.8% (A1=9.8%; A2=12%) Group B = 35.8%	Total = 33.3% Early = 16% Late = 17.3%	Total = 51%	Total = 20.2%	Total = 31.6% Early = 9.7% Middle = 15.0% Late = 6.8% Staff initiated: 12.8% Patient initiated: 18.8%	Total = 24.6% Early = 9% Late = 15.6% Staff initiated: 50% Patient initiated: 50%	Total = 36% CSA: 43% No CSA: 57% (No sig. difference)
17	Non significant variables for DO(univariate)		-Frequency of binge eating and purging behaviour in the 3 months before admission -Max et min previous weight -Lowest BMI -Percent of IBW at time of admission -Age at admission -Age at onset of AN -Duration of illness -Number of previous hospitalizations	-Bulimia -Binging/purging (DO completers : 45,1%)	-AN subtype -AN subtyping	-Psychiatric in-patient -Previous drop out	-Living with -Education -Partnership -Gender	-Patients with CSA (single or multiple episode of abuse)

TABLE 1. (Continued)

	Ref. 9	Ref. 12	Ref. 11	Ref. 8	Ref. 10	Ref. 14	Ref. 13
TOTAL number of Non significant factors for DO	18	None	None	12	9	39 (31 without subscales)	41 (18 without subscales)
Risk factor for DO multivariate	TOTAL number of risk factor for DO	0	0	0	3	2	2
	multivariate						
							1
							4

-BSQ, mean (SD)  
-EAT, mean (SD)  
-RSE, mean (SD)  
-BDI, mean (SD)  
-SCL-90-R, mean (SD)  
-IP, mean (SD)

-Mean (SD) EAT score  
-Mean (SD) Rosenberg Self-esteem score  
-Mean (SD) Beck depression Inventory score  
-Mean (SD) Beck depression Inventory score  
-SCL-90-R, mean (SD) (3)

Psychological measures  
Mean (SD) EDI-2 scale scores (1)  
-Comorbidity  
-Any additional Axis I or Axis II disorder  
-History of illicit drug use over preceding 3 months  
-History of hazardous, harmful, or dependant alcohol consumption over preceding 3 months  
-History of self-harm over lifetime  
-History of self-harm over preceding 3 months  
-History of suicide attempt over lifetime  
-History of suicide attempt over preceding 3 months

-IP-C, mean (SD) (4)  
-EDI, Mean (SD) (2)  
Comorbidity with :  
-A personality disorder(DSM IV).  
-Obsessive-compulsive disorders (DSM IV, ICD 10)  
-Without comorbidity

AN:B with history of childhood sexual abuse

Higher BMI at admission  
Lower BMI at discharge  
Later age at onset  
Longer Duration of hospitalization

Higher weight concern (EDE)  
Lower restraint (EDE)  
Higher maturity fears (EDI)

Higher Number symptoms at admission (SCL-90R)  
Absence of diagnosis of depression (DSM-IV)

Higher BMI at admission  
Lower BMI at discharge  
Later age at onset  
Longer Duration of hospitalization

Higher Number symptoms at admission (SCL-90R)  
Absence of diagnosis of depression (DSM-IV)

Notes: AD, administrative discharge; AN, Anorexia Nervosa; BMI, Body Mass Index; BDI, Beck Depression Inventory; BN, Bulimia Nervosa; BSQ, Behavior Screening Questionnaire; CSA, Childhood Sexual Abuse; DO, Drop out; DSM IV, Diagnostic and Statistical Manual-Revision 4; EAT, Eating Attitudes Test; ECG, Electrocardiogram; EDI II, Eating Disorder Inventory II, second version: (1) Subscales: Drive for thinness-Body dissatisfaction-Ineffectiveness-Perfectionism-Interpersonal distrust-Interceptive awareness-Maturity fears-Ascetism-Impulse regulation-Social insecurity. (2) Subscales: Drive for thinness-Impulse regulation; EDNOS, Eating disorder not otherwise specified; IBW, Ideal body weight; ICD 10, International Classification of Diseases; IP-C, Inventory of Interpersonal Problems; (4) Subscales PA, domineering; BC, vindictive; DE, cold; FG, socially avoidant; HI, non-assertive; IK, exploitative.

a Calculated using data provided in paper.

b Not mentioned in the paper.

c Information not presented in the paper.

treatment centers, the length of the inclusion period, the reinclusion of a rehospitalized patient already included in research, the number of patients included, the sex of patients included, the diagnostic criteria used and other inclusion or exclusion criteria.

Of the seven studies considered, one was a multicenter project,<sup>8</sup> while the others were single-center projects (see **Table 1**, Line 7). Examining this issue through data collected in more than one hospital center may reduce the effect of the type of treatment on factors related to dropping out of treatment.

The length of the inclusion period was also variable, lasting 18 months in the multicenter study<sup>8</sup> and 13 years in the research with the longest inclusion period<sup>10</sup> (see **Table 1**, Line 8). For one study, the length of the inclusion period was not reported.<sup>11</sup> Comparing studies with largely different inclusion periods is problematic because a longer inclusion period increases the possibility that a third factor (e.g., factors related to treatment changes) will influence results.

Each research team approached the issue of potentially reincorporating a patient who had already been hospitalized and included in the study differently (see **Table 1**, Line 8). Although some studies specified that they included only the first inpatient treatment episode,<sup>10,11</sup> others included patients who were rehospitalized during the inclusion period.<sup>9,14</sup> Furthermore, while some studies included patients hospitalized consecutively who met other inclusion criteria,<sup>9,11,13,14</sup> other studies did not specify whether the hospitalizations were consecutive<sup>8,10,12</sup>

Although most studies included only female participants, three included both male and female participants<sup>8,10,11</sup> (see **Table 1**, Lines 9a and 9b). However, it is possible that different factors predict dropout for male and female patients.

Diagnostic criteria for AN and the diagnostic method used also varied across the studies considered (see **Table 1**, Line 9a). One study used Feighner criteria,<sup>9</sup> three used a DSM IV diagnosis only,<sup>8,12,14</sup> one used a DSM IV diagnosis and an ICD 10 diagnosis,<sup>10</sup> and only two<sup>11,13</sup> used a diagnostic instrument to establish DSM IV diagnoses (Eating Disorder Examination (EDE)<sup>21</sup>).

**Treatment Programs.** The treatment programs used in each study differed in terms of the treatment itself, the average length of hospitalization, and discharge criteria.

The biggest differences across studies related to the type of treatment given to inpatients (see

**Table 1**, Line 10). Vandereycken and Pierloot's<sup>9</sup> study occurred over a 12-year period and during this time, treatment protocols changed. Treatment was consistently biphasic, with a first phase (A) focused on weight gain and a second phase (B) focused on a group psychotherapeutic program. Changes occurred during phase (A), which evolved through four distinct methods: medical regime, behavior therapy focused on deprivation and isolation with reinforcement of weight gain, behavior therapy with deprivation and isolation only in the beginning of treatment, and finally, behavior therapy with a weight-gain contract, not including deprivation or isolation. Kahn and Pike<sup>12</sup> studied a behavioral two phase model (weight gain and maintenance), based on a multidisciplinary approach. Similarly, Woodside et al.<sup>11</sup> and Carter et al.,<sup>13</sup> based in the same treatment center, used a two phase approach. The first phase included normalization of eating behavior and restoration of body weight and the second phase focused on individual and sometimes family psychotherapy, nutritional rehabilitation, group therapy and medical treatment. Few limitations to privileges were imposed during treatment. Two centers<sup>10,14</sup> used psychodynamic approaches to treatment. Zeeck et al.'s<sup>10</sup> study included treatment with individual and group sessions, body oriented therapy, art therapy, nutritional education and cognitive interventions. A treatment contract with a minimum weight gain of 500–750 g/week was also used. The study of Godart et al.<sup>14,22</sup> included individual and group sessions, body oriented therapy, art therapy, social work, normalization of eating and restoration of body weight. Treatment was biphasic and centered on two weights: (1) the separation end weight—until reaching this weight the patient is not allowed contact with her usual living environment. (2) Final discharge weight—the weight to be reached in order for discharge to occur. The multicenter study<sup>8</sup> did not detail treatment practices, as they differed between centers.

Discharge criteria varied from one study to another (see **Table 1**, Line 11) and depended somewhat on the type of treatment provided. In two studies, patients were discharged when reaching a BMI of 20.<sup>11,13</sup> In another study, patients were discharged when they reached a BMI of 18–19.<sup>10</sup> Two studies used the criteria of 90% of IBW maintained for 2 weeks<sup>9,12</sup> although one of these studies also required that sufficient psychotherapeutic progress be made in a second phase of treatment.<sup>9</sup> Another study<sup>14</sup> discharged patients when they reached a weight linked to their personal pre-AN percentage on the BMI curve, for an average BMI of 17.5. The

last study was unclear regarding discharge criteria,<sup>8</sup> most likely because this study was multicenter and each center may have had its own discharge criteria.

In light of these large variations in treatment strategies and discharge criteria, average lengths of hospitalization were also highly variable, ranging from 10.6 weeks ( $SD = 6.3$ )<sup>11</sup> to ~1 year<sup>9</sup> (see **Table 1**, Line 12).

**Definition of Dropout.** Definitions of dropout differed across the seven studies (see **Table 1**, Line 13). Although three of the studies defined dropout as any premature termination of inpatient treatment decided unilaterally by the patient,<sup>8,9,12</sup> the four other studies defined dropout as a premature termination of inpatient treatment decided by the patient and/or the treatment team.<sup>10,11,13,14</sup>

In addition, as criteria for dropout were closely related to treatment objectives, no two teams established the same weight criteria for dropout (see **Table 1**, Line 14). Some studies defined dropout in terms of IBW or BMI.<sup>11,12</sup> For example, Kahn and Pike<sup>12</sup> defined premature termination as pursuing discharge before reaching 90% of ideal body weight and Woodside et al.<sup>11</sup> used the criteria of a body mass index of 20. Godart et al.<sup>14</sup> defined dropout in terms of individualized weight goals: any patient who did not complete her therapeutic weight contract was considered a dropout. In addition, some studies used criteria in addition to the target weight to define dropout. Vandereycken and Pierloot<sup>9</sup> also defined as dropouts patients who did not complete the psychotherapeutic aspect of care. Kahn and Pike<sup>12</sup> included as dropouts patients who did not complete the weight-stabilization phase of treatment after reaching their target weight.

Some studies made no distinctions in the timing of dropout,<sup>8,11,13</sup> meaning that dropping out of treatment in the beginning and at the end were not considered differently (see **Table 1**, Lines 15 and 16). Other studies separated patients who dropped out of care into various combinations of early, middle and late dropouts. Vandereycken and Pierloot<sup>9</sup> divided patients into two categories: those who dropped out during phase (A) (focused on weight gain) and those who ended treatment during phase (B) (longer, psychotherapeutic) phase. The patients who dropped out of treatment during the first phase were then divided into two groups: those leaving within 1 week following admission and those leaving between the second week following admission and the beginning of the second treatment phase. Kahn and Pike<sup>12</sup> also categorized patients who dropped out of treatment into groups

of early and late dropouts. Patients were considered to be early dropouts if they were discharged at or below 80% of their IBW and late dropouts if they were discharged at or above 81% of their IBW. Godart et al.<sup>14</sup> classified patients as early or late dropouts depending upon the timing of the dropout in relation to therapeutic objectives: patients who dropped out before the end of the separation period were early dropouts and patients who dropped out after completing the separation period were late dropouts. Finally Zeeck et al.<sup>10</sup> created groups of early, middle and late dropouts. For that research, early dropouts left inpatient care during the first 6 weeks of therapy, while middle dropouts left after 6 weeks but before reaching their target weight, and late dropouts left after reaching their target weight during the phase focused on separation and preparation of discharge.

**Factors Considered as Potential Predictors of Dropout.** Studies also varied widely in regards to the number of factors considered as potential predictors of dropout. The number of factors considered in univariate analyses in the studies varied from 2<sup>13</sup> to 48.<sup>10</sup> Examining a larger number of factors increases the possibility of identifying predictors. However, in most of these studies, power was limited by small samples, and the authors may have been unable to consider a larger number of factors.

## Findings

**Significant Factors for Dropout: Univariate Analyses.** All seven of the studies used univariate analyses to consider the relationship between various factors and dropout from inpatient treatment. Findings are presented below, in order of frequency of variable consideration, beginning with those variables the most often considered and ending with those considered by only one study. Variables examined by one or more studies but not found to be significant through univariate analyses are listed at the end of this section.

Out of seven studies, all except two<sup>9,13</sup> examined the relationship between AN binge-eating/purging subtype and drop out from inpatient treatment through univariate analyses. Half of the studies<sup>8,11,12</sup> found that the presence of AN binge-eating/purging subtype was related to an increased risk for dropout.

Six studies considered weight (BMI or IBW) on admission as a possible predictor for dropping out of inpatient care. Two studies found that higher BMI on admission was a risk factor for dropping out of care<sup>11,14</sup>; the third found that a lower BMI on admission led to a greater risk for dropping out of

inpatient care.<sup>8</sup> Similarly, one study evaluated the relationship between percentage IBW on admission and dropout but did not find any relationship.<sup>12</sup>

All the studies except for one<sup>13</sup> considered age on admission. Only one found a relationship between this factor and dropping out of care, with older patients being more likely to dropout.<sup>9</sup>

Two studies evaluated weight (BMI) on discharge.<sup>10,14</sup> Both found that lower BMI on discharge was related to dropout.

Three out of seven studies examined depression as a risk factor for dropout from inpatient treatment.<sup>10-12</sup> Two studies considered depression dimensionally<sup>11,12</sup> and the third categorically.<sup>10</sup> Results are contradictory. One study found that higher scores on the Beck Depression Inventory (BDI)<sup>23</sup> were related to dropping out of inpatient care,<sup>11</sup> although this relationship did not hold when analyses were controlled for AN subtype (see section on multivariate analyses). This finding may be explained by the relationship between increased scores on the BDI and severity of AN<sup>24,25</sup>: thinner patients and those with more eating disorder symptoms tend to have higher Beck scores. In contrast, another study<sup>10</sup> found that the absence of a categorical DSM IV diagnosis of depression was related to dropping out of care. In this case, depression may increase patients' awareness of their need for help, effectively keeping them in care. The third study found no relationship between symptoms of depression and premature termination of care,<sup>12</sup> although it is possible that this result is skewed by that study's exclusion criteria, which did not include patients with alcohol or substance abuse problems, who may also have been more likely to suffer from depression.

Two studies considered whether the "Maturity Fears" subscales of either the Eating Disorder Inventory 2 (EDI 2)<sup>10,26</sup>; or the EDE<sup>11,21</sup> were related to dropping out of hospital care.<sup>11</sup> They both found that greater maturity fears lead to premature termination of treatment, although this finding was only marginally significant ( $p < .053$ ) in the study using the EDI.<sup>10</sup>

Other factors found to be significantly related to dropout from inpatient treatment for AN were evaluated by only one set of authors. Patient personality factors included higher scores on the "domineering" and "intrusive" subscales of the Inventory of Interpersonal Problems (IIP-C<sup>27</sup>).<sup>10</sup> Aspects of the patient's eating disorder related to dropping out of inpatient care included higher "weight concerns" scores and lower "restraint" scores on the EDE,<sup>11,21</sup> increased fluid restriction,<sup>8</sup> a greater number of symptoms at admission on the SCL-

90R,<sup>10</sup> more previous hospitalizations,<sup>10</sup> longer length of hospitalization,<sup>14</sup> later age of onset,<sup>14</sup> total weight loss at admission,<sup>9</sup> education<sup>9</sup> and socioeconomic status<sup>9</sup>.

Finally, no relationship with inpatient treatment dropout was identified for some factors that were considered in multiple studies (see **Table 1**, Line 17). Five out of the seven studies provided a detailed listing of all the factors examined, including those that were not significant.<sup>8,10-12,14</sup> All five of these studies evaluated age on admission, the duration of illness, and the number of previous hospitalizations and failed to find a significant relationship between these factors and dropout. Four out of the five studies considered the patient's minimum BMI<sup>10-12,14</sup> although only two evaluated maximum BMI<sup>11,14</sup> and assorted sociodemographic variables.<sup>8,10,11,14</sup> Age at the time of onset was evaluated by three out of the five studies<sup>10,12,13</sup> but no relationship with dropout from inpatient care was found.

**Significant Factors for Dropout: Multivariate Analyses.** While univariate analyses may help us to select which factors are related to dropout, multivariate analyses also take into account interactions that may occur in between factors, giving us a more complete understanding of these relationships. Because the use of these analyses has popularized over the last decade, only five out of seven studies—the most recent studies—included multivariate analyses<sup>8,10,11,13,14</sup> (see **Table 1**, Line 18). Findings are listed in the order of frequency of variable consideration, with those variables the most frequently considered in multivariate analyses listed first and those variables considered by only one study last.

Two factors were found to be related to dropout from inpatient care through multivariate analyses in more than one study: BMI on admission<sup>8,14</sup> and AN binge-eating/purgung type.<sup>8,13</sup> Results regarding BMI on admission were contradictory: although one study found that lower BMI on admission was linked to dropping out of care,<sup>8</sup> the other found that higher BMI on admission was related to higher levels of dropout.<sup>14</sup> A relationship with dropout was also found through multivariate analyses in more than one study for the presence of AN binge-eating/purgung type.<sup>8,13</sup> Although the first study found a direct relationship between these variables,<sup>8</sup> the second found that this relationship was significant in cases of childhood sexual abuse.<sup>13</sup>

Regarding factors found to be significant in only one study, Godart et al.<sup>14</sup> found that a later age of AN onset, a longer duration of hospitalization and

a lower BMI at discharge were also related to dropping out of hospitalization.<sup>14,28</sup> The other studies found that the intensity of eating disorder symptoms (higher weight concern, higher maturity fears on the EDE, and lower restraint fears on the EDI),<sup>11</sup> and greater psychiatric difficulty in general (number of symptoms on the SCL-90R)<sup>10</sup> were related to dropping out of inpatient treatment.

Finally, Zeeck et al.<sup>10</sup> also found that the absence of a categorical DSM IV diagnosis of depression was related to more frequent dropout.

## Discussion

The seven studies reviewed in this article considered factors related to dropout from inpatient care. Ten factors were found to be significant in multivariate analyses and only two factors were identified as significant through multivariate analyses in more than one study (AN binge-eating/purging type and BMI on admission), even though some factors were considered in multiple studies. Furthermore, some results, like those concerning BMI on admission, are contradictory. The methodological issues presented in the first part of the results may explain the lack of consistent findings. This discussion will first consider some of the most important methodological difficulties identified in these studies and then, the results of these studies, in light of the methodological considerations raised.

Rates of dropout may be influenced by sample compositions, treatment modalities, and definitions of dropout. First, in terms of sample compositions, one of the biggest differences noted is related to age, with one study concerning adolescents and young adults<sup>14</sup> and the others, adults. We believe that additional factors, and particularly factors related to the patient's family environment, may predict dropout for adolescents. Research on outpatient treatment for AN has indicated that maternal criticism may predict treatment completion.<sup>29,30</sup> Because in most cases parents have the legal authority to require their daughter to stay in, or dropout of care, we also believe that parental psychiatric difficulties may influence parental decisions and be related to dropout for this patient group. An additional area for study is therefore the relationships between factors related to adolescent patients' parents and drop out from inpatient treatment.

We also found that treatment modalities differed enormously from one study to another. Although a

number of the treatment programs stated that they discharge a patient due to lack of weight gain or progress,<sup>10-14</sup> the amount of time a patient is allowed to stay at the hospital while stagnating or losing weight appears to vary greatly from one team to another. For example, in one program<sup>10</sup> patients are required to gain a minimum of 500-750 g per week or they may be discharged, while in another,<sup>14</sup> patients may be discharged for lack of weight gain only after many months. These differences in clinical practice may have a non-negligible impact on rates of administrative discharge and on which predictive factors emerge as significant.

We believe that it is imperative for researchers to concur on a definition of dropout. First, we propose distinguishing premature administrative discharge from patient dropout. Although this differentiation can be difficult, stricter treatment programs are likely to have higher administrative dropout rates (for the above-mentioned reasons) and such a distinction would clarify and facilitate the comparison of different teams' dropout rates. Furthermore, we suggest that future researchers differentiate early and late dropouts. The motivations for dropping out of care are likely to vary as a function of dropout timing.<sup>16</sup> Clinical experience suggests that dropping out of care early in the hospitalization may be related to impulsivity, while dropping out later during inpatient treatment would be related to a stagnation of progress (i.e., lack of weight gain).

Regarding the results of this literature review, the most frequently examined factor was AN Binge-eating/Purging type (see Table 1, Lines 17 and 18). Five studies considered this factor in univariate analyses and three found it to be significant.<sup>8</sup> Two out of the five studies using multivariate analyses evaluated this factor and found it to be significant in multivariate analyses,<sup>8,13</sup> although one of these studies found that this relationship was significant only in cases of childhood sexual abuse.<sup>13</sup> AN binge-eating/purging type was found to be associated with more frequent dropout from inpatient treatment in a multicenter study. This finding is in line with results regarding dropout from outpatient treatment for eating disorders<sup>17</sup> and may be due to the impulsivity often considered characteristic of AN binge-eating/purging type.<sup>31</sup> The finding of Woodside et al.<sup>11</sup> that patients with AN binge/purging type were not only more likely to drop out of treatment, but to drop out of treatment earlier than patients without this subtype suggests that impulsivity may indeed play a role in the decision to drop out of care. These authors suggest that therapeutic progress with such patients may occur primarily during the first weeks of treatment and that

dropout may occur when progress slows down. Other authors have argued that the disruption in purging behavior inherent to the structure of inpatient care may cause some patients to drop out.<sup>8</sup>

The second factor frequently considered by these studies was body weight on admission, either in terms of BMI or percentage of IBW (see Table 1, Lines 17 and 18). Results here were also contradictory, with one team finding that lower weight lead to increased dropout<sup>8</sup> and one finding that higher weight was related to increased dropout.<sup>14</sup> The first finding suggests that most patients who dropout do so in the beginning of treatment when their weight is still low. This finding is most likely the consequence of a definition of dropout closely related to weight goals. Furthermore, patients with the lowest BMI on admission are usually considered to have the most serious cases of AN and the least favorable outcome.<sup>18</sup> However, the second finding calls into question this point of view. Although patients may be most frequently hospitalized for a very low BMI, they may also be hospitalized if their lives are in danger for other physical or psychological reasons. For example, significant quantities of rapid weight loss may cause somatic complications, and also lead patients to be hospitalized with a relatively high weight. We believe that a third factor, like impulsivity, that may cause such patients both to lose weight rapidly and to drop out of hospital care.

The absence of a DSM IV diagnosis of depression is related to dropping out of care<sup>10</sup> (see Table 1, Line 18). It appears that patients with AN and comorbid depression may be more conscious of their need and suffering (and therefore more accepting of help) than their counterparts without comorbid depression, who may at times emphasize their independence by refusing treatment and dropping out of inpatient care.<sup>10</sup>

## Conclusion

This review emphasizes the need for further research, which should address several issues. First, authors need to concur on clear definitions of patient or staff-initiated dropout, as very different factors may lead staff and patients to prematurely terminate care. Although clinically it can sometimes be difficult to differentiate staff- and patient-initiated dropouts, future research should analyze these categories separately as much as possible. Furthermore, because it is likely that a number of factors explain drop out from inpatient care, studies with larger samples and thereby greater power are needed. Finally, in so far as multicenter studies

allow researchers to include larger samples and to avoid biases specific to any one treatment center or treatment model, future studies should, wherever possible, include more than one hospital ward.

Weight on admission, AN subtype and the absence of depression appear to be related to dropout from inpatient care. More research is needed on these factors, as well as a certain number of others identified by individual studies, and how they may relate to personality factors like impulsivity. Although none of the studies reviewed here addressed patients' family relationships, we believe that future research should consider the role of parental criticism in predicting treatment completion. Furthermore, future research should consider whether the therapeutic alliance of the patient and her family to clinicians predicts dropout, as we believe that a good therapeutic alliance will also relate to treatment completion. Increasing our knowledge about the reasons that patients do not adhere to inpatient care will allow us to tailor treatment for those patients at risk for dropping out, with the goal of avoiding the less favorable outcome that such patients may experience.

## References

1. APA. Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Eating Disorders, 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2006. Available at [www.psychiatryonline.com/](http://www.psychiatryonline.com/). DOI: 10.1176/appi.books.9780890423363.138660.
2. Fairburn CG. Evidence-based treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2005;37 Suppl:S26–S30; Discussion S41–S42.
3. Vandereycken W. The place of inpatient care in the treatment of anorexia nervosa: Questions to be answered. *Int J Eat Disord* 2003; 34:409–422.
4. Berkman ND, Lohr KN, Bulik CM. Outcomes of eating disorders: A systematic review of the literature. *Int J Eat Disord* 2007;40: 293–309.
5. Gowers SG, Weetman J, Shore A, Hossain F, Elvins R. Impact of hospitalisation on the outcome of adolescent anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 2000;176:138–141.
6. Strober M, Freeman R, Morrell W. The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: Survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10–15 years in a prospective study. *Int J Eat Disord* 1997;22:339–360.
7. Baran SA, Weltzin TE, Kaye WH. Low discharge weight and outcome in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995;152:1070–1072.
8. Surgenor LJ, Maguire S, Beumont PJV. Drop-out from inpatient treatment for anorexia nervosa: Can risk factors be identified at point of admission? *Eur Eat Disord Rev* 2004;12:94–100.
9. Vandereycken W, Pierloot R. Drop-out during in-patient treatment of anorexia nervosa: A clinical study of 133 patients. *Br J Med Psychol* 1983;56 (Pt 2):145–156.
10. Zeeck A, Hartmann A, Buchholz C, Herzog T. Drop outs from in-patient treatment of anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:29–37.

11. Woodside DB, Carter JC, Blackmore E. Predictors of premature termination of inpatient treatment for anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 2004;161:2277–2281.
12. Kahn C, Pike KM. In search of predictors of dropout from inpatient treatment for anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2001;30:237–244.
13. Carter JC, Bewell C, Blackmore E, Woodside DB. The impact of childhood sexual abuse in anorexia nervosa. *Child Abuse Negl* 2006;30:257–269.
14. Godart NT, Rein Z, Perdereau F, Curt F, Jeammet P. Predictors of premature termination of anorexia nervosa treatment. *Am J Psychiatry* 2005;162:2398–2399.
15. Masson PC, Perlman CM, Ross SA, Gates AL. Premature termination of treatment in an inpatient eating disorder programme. *Eur Eat Disord Rev* 2007;15:275–282.
16. Nozaki T, Motoyama S, Arimura T, Morita C, Koreeda-Arimura C, Kawai K, et al. Psychopathological features of anorectic patients who dropped out of inpatient treatment as assessed by the minnesota multiphasic personality inventory. *Biopsychosoc Med* 2007;1:15.
17. Mahon J. Dropping out from psychological treatment for eating disorders: What are the issues? *Eur Eat Disord Rev* 2000;8:198–216.
18. Hebebrand J, Himmelman GW, Heseker H, Schafer H, Remschmidt H. Use of percentiles for the body mass index in anorexia nervosa: Diagnostic, epidemiological, and therapeutic considerations. *Int J Eat Disord* 1996;19:359–369.
19. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempe M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body mass index variations: Centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:13–21.
20. Zipfel S, Lowe B, Reas DL, Deter HC, Herzog W. Long-term prognosis in anorexia nervosa: Lessons from a 21-year follow-up study. *Lancet* 2000;355:721–722.
21. Fairburn CG, Cooper Z. The Eating Disorder Examination. In: Fairburn CG, Wilson GT. *Binge Eating: Nature, Assessment and Treatment*, 12th ed. New York: Guilford, 1993, pp. 317–360.
22. Godart N, Atger F, Perdereau F, Agman G, Rein Z, Corcos M, et al. Treatment of adolescent patients with eating disorders: Description of a psychodynamic approach in clinical practice. *Eat Weight Disord* 2004;9:224–227.
23. Beck AT, Beck RW. Screening depressed patients in family practice: A rapid technique. *Postgrad Med* 1972;52:81–85.
24. Pollice C, Kaye WH, Greeno CG, Weltzin TE. Relationship of depression, anxiety, and obsessiveness to state of illness in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1997;21:367–376.
25. Bizeul C, Brun JM, Rigaud D. Depression influences the EDI scores in anorexia nervosa patients. *Eur Psychiatry* 2003;18:119–123.
26. Garner DM. *Eating Disorder Inventory-2. Professional Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1991.
27. Horowitz LM, Rosenberg SE, Baer BA, Ureno G, Villaseñor V. Inventory of interpersonal problems: Psychometric properties and clinical applications. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:885–892.
28. Godart N, Perdereau F, Gales O, Agman G, Deborde AS, Jeammet P. The weight contract during the hospitalization of anorexic patients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;12:1544–1550.
29. Szmulter GI, Eisler I, Russell GF, Dare C. Anorexia nervosa, parental “expressed emotion” and dropping out of treatment. *Br J Psychiatry* 1985;147:265–271.
30. Eisler I, Simic M, Russell GF, Dare C. A randomised controlled treatment trial of two forms of family therapy in adolescent anorexia nervosa: A five-year follow-up. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48:552–560.
31. Rosval L, Steiger H, Bruce K, Israel M, Richardson J, Aubut M. Impulsivity in women with eating disorders: Problem of response inhibition, planning, or attention? *Int J Eat Disord* 2006;39:590–593.

**Publication 3. Factors predictive of ten-year mortality in severe anorexia nervosa patients**

TITLE PAGE

**Factors predictive of ten-year mortality in severe anorexia nervosa patients**

Running head: mortality in severe anorexia nervosa patients

Huas Caroline, MD1,2,3, Caille Agnès, MD1,2, Godart Nathalie, MD, PhD1,2,4, Foulon Christine, MD 1,2,5, Pham-Scottez Alexandra, MD1,5 , Divac Snezana, PhD5, Dechartres Agnès, MD1,2, Lavoisy Guillaume, MD5, Guelfi Jean-Daniel., MD5, Rouillon Frédéric, MD 1,2,5, Falissard Bruno, MD, PhD1,2,6

1 Inserm, U669, Paris, France ;

2 Univ Paris-Sud and Univ Paris Descartes, UMR-S0669, Paris, France ;

3Department of general practice, Univ Paris 7 Denis-Diderot, Paris F-75870

4 Institut Mutualiste Montsouris, Paris, France

5 AP-HP, Hôpital Sainte-Anne, Clinique des maladies mentales et de l'Encéphale, Paris, France

6 AP-HP, Hôpital Paul Brousse, Département de santé publique, Villejuif, France

Acknowledgement: to University Paris-Sud for a research grant for the first author; and to all the CMME team who made this database possible.

Conflict of interest and Financial disclosure: None reported

Correspondence and reprints to:

Dr Caroline Huas U669, PSIGIAM “Paris Sud Innovation Group in Adolescent Mental Health”,  
Maison des Adolescents, 97 Boulevard de Port Royal Paris, France

Zip Code : 75014

Tel: (33) 1 58 41 28 47 Fax : (33) 1 58 41 28 43

Email: [@gmail.com](mailto:@gmail.com)

## ABSTRACT

OBJECTIVE: Little is known concerning mortality and predictive factors for anorexia nervosa inpatients. This study aimed to establish mortality rates and identify predictors in a large sample of adults through a 10-year post-inpatient treatment follow-up.

METHOD: Vital status was established for 601 anorexia nervosa (DSM-IV) consecutive inpatients with initial evaluation at admission. Standardized Mortality Ratio (SMR) was calculated. Cox analyses for hypothesised predictors of mortality were performed.

RESULTS: 40 deaths were recorded. SMR was 10.6 (CI 95% [7.6-14.4]). Six factors at admission were associated with death: older age, longer eating disorder duration, history of suicide attempt, diuretic use, intensity of eating disorder symptoms and desired body mass index at admission.

CONCLUSION: Anorexia nervosa inpatients are at high risk of death. This risk can be predicted by both chronicity and seriousness of illness at hospitalisation. These elements should be considered as warnings to adapt care provision, and could be targeted by treatment.

DECLARATION OF INTEREST: none

Key words: mortality, anorexia nervosa, eating disorders, risk factors, survival analyses

**Significant outcomes:**

- Ten years on average after their hospitalisation, mortality risk for AN inpatients proved to be ten times higher (SMR=10.6) than in the general female French population. Half of the deaths occurred in the three years following hospitalization.
- Six clinical characteristics were identified as predictive factors of death. Four should be investigated at admission and should alert practitioners: older age, longer ED duration, past history of suicide attempt and diuretic use. Chronicity (duration of ED and age at admission) may be a warning sign for severity and risk.
- The lower the desired BMI and the more marked ED symptoms, the greater the risk of death. These factors can constitute therapeutic targets, especially within a motivational program.

**Limitations:**

- Only female adult inpatients were considered, so that generalization of results to all AN patients is not justifiable.
- Vital status was not ascertained for 10·3% of our participants

## INTRODUCTION

Anorexia Nervosa (AN) patients have a very high mortality rate (1-3). The most severe AN patients (low weight, high levels of somatic symptoms, resistance to outpatient treatment) are those incurring the greatest risk of death. They need inpatient treatment in a tertiary centre (4-5). Large prospective clinical studies on mortality outcomes and focusing specifically on adult inpatients are scarce.

We performed a systematic review of all articles concerning inpatients with AN that reported mortality and factors predictive of mortality.

This systematic review used the MeshTerms “Anorexia Nervosa and mortality” without restriction on publication dates, and 69 papers were identified. The search was completed using the references found in the articles identified. The criteria for inclusion were 1/ original research 2/ papers aiming to study mortality 3/ solely studies concerning inpatient population 4/ studies giving a separate description for AN patients. Other studies were excluded. Finally 11 papers concerning 8 different samples in 5 countries were reviewed (6-16) (see table 1). The studies reported from 5 to 14 deaths, except the Papadopoulos study with 265 deaths (6). This was an epidemiological study without clinical data describing inpatients at admission. Past studies with large samples and reviews concerning mortality have considered heterogeneous populations, in particular mixing out- and in-patients (3) or outcomes (death or death/poor outcome).

Thus factors predictive of mortality for this specific population of severe patients are not well documented. The variables explored were numerous (n=26) but not consistently tested and 15 factors predictive of death were found to be significant at least once. Only one paper performed a multivariate analysis (9), on the sole outcome of death. Keel found that a longer duration of illness, having an affective disorder, and a history of suicide attempt associated with mental illness other than eating and affective disorders (primarily alcohol and substance-use-related disorders), were predictive of death (9) (analysis adjusted on age).

Other studies performed univariate analyses. A lower Body Mass Index (BMI)/weight at referral or admission was associated with a greater risk of death in 5/6 studies. Older age at onset was predictive of death in 1/4 studies, a longer duration of illness in 1/3 studies and an older age at hospitalization in 1/3 studies. AN Binging-Purging subtype at inclusion was found to constitute a potentially greater risk of death in 2/3 studies (trend) as well as binging/purging behaviours in 2/3. Affective disorder (measured at admission (9) in one paper, the other not providing details on the moment of the measure, whether at admission or during follow-up (6)) and hospitalization for AN were significantly associated with a greater risk of death in 2/2 studies. Impulsivity/suicidal behaviours were tested twice and were significantly associated with a greater risk of death (including one trend).

The purpose of the present study was to determine SMRs and describe causes of death, and to identify predictors of fatal outcome in a large homogeneous population of severe adult female inpatients suffering from AN and hospitalized in a tertiary centre, in order to identify clinical

signs that could alert the clinician to the risk for death and/or possible targets for treatment at admission.

## METHODS AND MATERIALS

### Participants

The original sample comprised all 601 consecutive female patients with DSM-IV criteria for AN, hospitalized for the first time in the Eating Disorder (ED) Unit of the Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (CMME) at Sainte-Anne Hospital, Paris, France, between January 1988 and July 2004 (modalities of hospitalization and treatment described in (17-18). Data collection started at the opening of the ED unit. The moment of inclusion in the study (which represents the beginning of follow-up) was defined by the first admission to the unit during that period. The endpoint of the mortality status research was the 7th of February 2008 (date of death data collection). Data used for the analyses were all anonymous.

### Procedures

This work was accepted by the French national committee for private freedoms CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) and by an independent review board (CCTIRS, Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé). The standardized evaluation performed was part of the regular admission procedures. Patients were informed that data were to be used in future studies and verbal consent was obtained. The exclusion criteria were patient refusal, and inability to understand and read French and to complete forms and questionnaires.

### Vital status ascertainment for the 601 inpatients

Data on fatal outcome was obtained from the National Institute of Statistics and Economics Studies (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques, INSEE). Identification was based on name, surname, date and place of birth. Information on outcome was obtained for 539 (89.7%) patients and 62 (10.3%) were lost to follow-up.

Causes of death were obtained from CépiDc (Centre d'Epidémiologie sur les causes médicales de Décès, the French epidemiological centre collecting data on causes of death). For any one patient, the files could contain up to 6 different causes of death. As we wanted to harmonize and standardize this endpoint assessment (=cause of death) as efficiently as possible, we used an expert committee (19) comprising one general practitioner and two epidemiologists specialized in ED.

The aim of the protocol was to determine the direct cause of death and to classify it according the Papadopoulos classification (6). This classification was chosen because the study by Papadopoulos is the largest study published on causes of death for AN patients, and comparability was a main aim.

Briefly the protocol contained the following rules to determine the direct cause of death:

- select suicide when suicide was mentioned at least once in the causes of death, whatever their position.
- select cardiac arrest whatever its position except if suicide or accident were mentioned.
- if neither of the above causes were cited, select the cause you consider as the most likely direct cause of death.
- then classify causes of death according Papadopoulos' classification, as follows:
- natural (infection, cancer, endocrine, hematopoietic, mental (including psychoactive substance use, AN), nervous system, cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, urogenital, dermatological, autoimmune, other)
- unnatural (suicide, homicide, traffic accident, other)
- undefined
- unknown, if no information in the death file

Each expert worked independently according to this pre-specified protocol and they were blinded to each other's results. Disagreements were resolved by consensus.

### **Assessment**

As previously described (17) and as part of regular admission procedures, all inpatients completed questionnaires (sociodemographic and clinical data) and were assessed by trained psychiatrists or psychologists for the purpose of individualizing treatment. The DSM-IV diagnosis was established in two stages: 1/ at the end of the hospitalization, the two doctors from the unit met and together coded the pathology according to both the ICD (9 then 10) and DSM (III-R then IV) systems. This procedure was consistent during the whole data collection. 2/ the DSM III-R diagnoses were recoded post-hoc as DSM-IV diagnoses by the physician in charge of the department for the whole data collection period (CF), and if needed with reference to medical files.

It can also be noted that the head of the unit (Pr Guelfi) was the coordinator of the French translation of DSM-IV.

The patient-completed sociodemographic data included age, educational status, marital status (or partner relationships) and number of children. Basic clinical data included BMI at admission, year of hospitalization, minimum and maximum BMI since puberty, age at onset of eating disorder, and history of suicide attempt. Desired BMI was defined from the following question "What do you think your weight should be after treatment?". Data on symptoms related to lifetime occurrences and data on marital status focused on the time of interview. All variables showed less than 5% missing data except for :

- History of abortion (n=34, 5.6%), probably because the question can be felt to be intrusive,
- EDI (Eating Disorder Inventory) (n=53, 8.8%) and SCL (Symptom Check List) scores (n=41, 6.8%): the evaluation occurred during the observational phase and if patients dropped out before the evaluation, data were missing.

Three self-report questionnaires were administered: the Symptom Check List-90 revised (SCL-90 R (20) and its Global Severity Index), the Eating Disorder Inventory (EDI (21)), and the Eating Attitude Test 40 (EAT-40 (22)).

#### Statistical analysis

Analyses were performed using SAS 8.2 and R 2.1.1. Type one error for statistical tests of hypothesis was equal to 0.05. No adjustments for multiple testing were made (23). All tests were two-sided. The inpatients lost to follow up (n=61) were compared with inpatients followed up (chi-square for qualitative data and Student's t-test for quantitative data) for initial data.

#### Crude Mortality Rate and Standardized Mortality Ratio

The CMR was calculated as usual by dividing the number of deaths by the total number in the cohort that was traced. SMR Calculations were performed, using indirect methods. The expected number of deaths was obtained by applying age, gender and 5-year specific mortalities for the general French population (obtained from INSEE) to the corresponding cumulative person-year in the study cohort.

#### Factors predictive of mortality

##### Bivariate analysis

The variables tested in bivariate analysis were divided into two groups: 8 variables were “admission” predictors (i.e.: factors present at admission, see table 2) and 18 were “lifetime” predictors (i.e.: reported present at any time during life, see table 4). Factors included in bivariate analysis were either factors reported to be significantly linked to death in the literature, or factors to test a new clinical hypothesis (never explored in the literature, such as clinical characteristic of the AN or social characteristics). Survival curves were compared using the log-rank test (24). Proportional hazard (Cox) regression was used to determine the effect of baseline variables on time until death. Finally we developed a multivariate analysis to predict the risk of death. All variables significant in univariate analysis were included in multivariate analysis, with an exception for BMI at admission (see below)

#### Multivariate analysis

Two different Cox regression models were used to determine predictors of fatal outcome: one for “admission” predictors (see table 3) and the other for “lifetime” predictors (see table 5). No stepwise or other ad hoc procedures were used. Only the variables significant in bivariate analysis were included in the multivariate analysis. One exception was made in the admission model for the BMI at admission (trend); because this variable was the most widely tested in all studies, but never in multivariate analysis. As the intensity of the ED (EDI score) was correlated with intensity of depression (BDI scores) (25) and as the main focus of the study was ED, only the EDI score was included in the analyses. As the lifetime predictor model presented a rather large number of covariables (n=9) given the number of events (death, n=40), results were validated by bootstrap procedure (26).

## RESULTS

## Patient characteristics

Mean age at admission was 26.4 years (SD=7.3). Mean age at onset was 18.1 years (SD=4.7). At the time of admission the mean ED duration was 8.4 years (SD=7.4). Average lifetime minimum and maximum BMI since puberty were 13.3 (SD=2.0) and 21.5 (SD=3.2), respectively. The age at hospitalization and the duration of ED were strongly correlated (Spearman correlation coefficient,  $\rho=0.79$ ,  $p<10^{-3}$ ). Mean BMI at admission was 14.5 (SD=1.8). Among the 601 AN patients, 320 had a diagnosis of AN-R and 281 of AN-B/P. Sixty percent had already been hospitalized at least once for ED, 79.7% were single and 28.4% had made at least one suicide attempt. The clinical characteristics of the subjects lost to follow-up did not differ significantly from those who were followed throughout the study for any these variables. The average duration of follow-up was 10.0 years (SD=4.2, median=9.9) with a total of 5 409 person-years.

## Mortality

A total of 40 patients died during follow-up. The CMR was 7.5% for the overall sample. The mean age at the time of death was 35.9 years (SD=9.1, range=23.1-58.0). The SMR was 10.6 (CI95% 7.6-14.4). The median duration between inclusion and death (time after which 50% of the deaths had occurred) was 3.4 years (0.1-14.2); 47.5% of the deaths (19/40) occurred in the first 3 years of follow-up.

For 40% (n=16), “anorexia” or “anorexia nervosa” were recorded as the causes of death among which 2 were exclusively attributed to AN. Thirteen deaths (32.5%) were attributed either to AN alone (n=2) or to its somatic complications (7 cardiac arrests, 3 cachexia and 1 infection) and coded as medical deaths. The second cause of death was suicide (17%, n=7). One quarter of the causes of mortality was unknown. There was no statistically significant difference between AN subtypes for causes of death. The frequency of suicide attempt (yes/no) was different according the outcome, and the type of fatal outcome ( $p<10^{-3}$ ). The frequency of suicide attempt among patients was 71.4% (n=5) for those who died by suicide, 50% for those who died from other causes and 26.1% for non-deceased patients,

## Admission predictors of mortality

### *Bivariate analysis (see table 2)*

Death was significantly associated with the following variables assessed at admission: older age, lower desired BMI and greater intensity of eating disorder behaviours (Eating Disorder Inventory score).

### *Multivariate analysis*

Table 4 shows the results of the multivariate analysis for the 4 admission variables included in the model. Older age at admission, lower desired BMI and higher score on the EDI were significantly associated with a greater risk of death.

## Lifetime predictors of mortality

### *Bivariate analysis (table 3)*

Among the 18 variables considered, 9 variables were significantly associated with death: longer duration of ED, greater number of hospitalizations, history of suicide attempt, lower minimum BMI since puberty, history of abortion, pre-menarche ED, self-induced vomiting, rumination and diuretic use. Pre-menarche ED was not linked ( $p=0.29$ ) to ED duration.

### *Multivariate analysis (table 5)*

The 9 variables significant in bivariate analysis were included in the lifetime model (see above). Three remained statically significant in the model: longer duration of ED, diuretic use and history of suicide attempt. A lower minimum BMI since puberty tended to be associated with greater risk of mortality ( $p=0.051$ ).

## **DISCUSSION**

To our knowledge this is the largest prospective clinical study on a homogenous sample of AN adult inpatients exploring both SMR and causes of death, with a study of clinical factors predictive of mortality. Because it was a large study, we observed the largest number of deaths ( $n=40$ ) in a clinical study to date. For these women, 10 years on average after their hospitalisation, mortality risk ( $SMR=10.6$ ) proved to be ten times higher compared to the general female French population. Causes of death were attributed for 32.5% to medical complications of AN, and for 17.5% to suicide, close to proportions described in a review of the literature (1). Almost half of the deaths occurred in the 3 years following hospitalization. In the lifetime model, we confirmed that longer duration of ED and history of suicide attempt (9) are factors that are predictive of death. In addition we found that the use of diuretics could also be a predictor of death. Among patient characteristics at admission, three predictors of mortality were identified: age at admission (6), intensity of ED and desired BMI.

### **Mortality**

The SMR observed is comparable to that for Hodgkin's disease (27) and is even higher than the SMR for schizophrenia patients (SMR between 1.4 and 3.0) (28). If we only consider studies published on AN inpatient outcome, our SMR value (10.6 (CI95% 7.6-14.4)) is close to the results for other tertiary centre inpatient cohorts (SMR from 8.85 to 12.82) (7, 11, 13) (16). But our rates are higher than those reported in the Papadopoulos study (Sweden) with  $SMR=6.2$  despite a longer duration of follow-up in the Swedish study (13.4 years). This population was not exclusively in tertiary centre, so probably less severe, and AN could be a secondary diagnosis, thus the first cause of hospitalization could be independent from AN.

Nearly half the deaths in the present study (19/40) occurred in the first 3 years of follow-up, confirming previous results (6) (7). Hospitalisation appeared as a marker for AN gravity. Psychiatric inpatient treatment had also been showed to be a marker of risk of death by suicide (29).

### **Factors predictive of mortality**

#### **Lifetime variables**

A lifetime history of suicide attempt multiplied the risk of death by 2.6, confirming previous results (30), particularly in AN (9). Prevention should be developed for patients with a past history of suicide attempt. Regular evaluation for suicidal ideas and the risk of recurrence of suicide attempt seems to be very important to prevent acting out (31).

A longer duration of ED was also found to be a predictor of death in our study, confirming results in most of the past studies (9, 11, 14). A longer duration of ED exposes patients to greater risk of somatic complications (13) and thus to death. The longer the duration of illness the greater must be the vigilance for these patients.

The use of diuretics was associated with greater risk of death ( $HR=2.98$ ). The use of diuretics causes electrolyte disturbances that could lead to death by cardiac arrest.

#### Admission variables

In the admission model, the older were patients at admission, the greater their risk of dying, in agreement with the Papadopoulos study (6). In any population, the older you are, the greater is the risk of dying. Older age can also reflect the chronicity of the illness, since age at admission was correlated with ED duration.

Thus, the more pronounced are eating disorder symptoms in a patient, the greater the risk of death. This result is in accordance with previous results in outcome studies which found that intensity of ED symptoms was linked to poorer outcome (13, 25).

Most predictors reported are markers for the severity of anorexia nervosa. Low desired BMI may also be an indicator of anorexia severity, in that it is an indicator of resistance towards treatment.

A lower desired BMI at admission was predictive of death. The “desired BMI” concept has already been quoted in relation to a population of chronically ill patients compared to a fully or partially recovered group of AN patients (2). Similarly more disturbed attitudes towards body weight and shape have already been noted as a predictive factors for poor outcome (32). We hypothesized that low desired BMI at admission reflects resistance to change in AN, and consequently increases resistance to care. In our population, patients with lower desired BMI would probably be less motivated to gain weight and more resistant towards treatment, which leads to dropout from inpatient treatment (18). Furthermore, dropout is known to be a marker for poorer outcome (33). In addition, one study has shown that readiness to change was a mediator of the relationship between ED severity and dropout in AN adult inpatients (34). Desired BMI is easy to measure during care. This indicator can be used both as a warning for severity of illness with higher risk of death, and also as a target for motivational programs. Higher scores on the EDI scale and lower desired BMI are both markers of severity of the illness. They could become targets for behavioural and motivational treatment.

#### Strength and Limitations

We only considered here adult inpatients who were very severe cases, so that generalization of results to all AN patients is not justifiable. However these patients are the most ill and at very

great risk of death, which is why the identification of potential therapeutic targets is so very important. It is true that the criteria leading to hospitalisation treatment do vary (35), but our indications for hospitalization were clearly defined and our patient profiles are close to those in other tertiary centres (7, 10). We could not ascertain vital status for 10·3% of our participants, which was of the same order as for another clinical follow-up study (7). But since these subjects lost to follow-up were not statistically different from our follow-up patients at inclusion for severity of illness and social data, we can consider that this lacking information leads above all to a loss of power for this study, but not to a selection bias. One can argue that the cause of death ascertained from the death certificate, even with the committee and process outlined, is imperfect. This phenomenon is present world-wide with this type of registry. Finally this study concerns only women.

The duration of follow up, the large size of the sample for a clinical study, with the corresponding relatively large number of deaths, and the high inclusion rate (no refusal), all constitute strengths of this study enabling us to investigate factors predictive of death. This study also explored clinical characteristics (i.e. ED duration, AN subtype, desired BMI and BMI at admission) as predictive factors. Data on clinical samples of this nature are needed, and are a valuable complement to large epidemiological studies (6).

In conclusion, anorexia nervosa inpatients are at high risk of death, especially in the post-hospitalization period. Six predictive factors of death have been identified, and could be integrated within clinical practice. Four should be investigated at admission and potentially serve to alert practitioners (duration of ED, older age at admission, past history of suicide attempt and diuretic use). Two factors may constitute therapeutic targets, especially in a motivational program (desired BMI and ED symptoms). Future studies are needed to further examine the power and clinical relevance of various patient characteristics in predicting mortality risk.

## REFERENCES

1. HOEK HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:389-94.
2. BERKMAN ND, LOHR KN, BULIK CM. Outcomes of eating disorders: a systematic review of the literature. *Int J Eat Disord* 2007;40:293-309.
3. STEINHAUSEN HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* 2002;159:1284-93.
4. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Treatment of patients with eating disorders, third edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2006;163:4-54.
5. WILSON GT, SHAFRAN R. Eating disorders guidelines from NICE. *Lancet* 2005;365:79-81.
6. PAPADOPOULOS FC, EKBOM A, BRANDT L, EKSELIUS L. Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 2009;194:10-7.
7. FICHTER MM, QUADFLIEG N, HEDLUND S. Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2006;39:87-100.
8. DETER HC, SCHELLBERG D, KOPP W, FRIEDERICH HC, HERZOG W. Predictability of a favorable outcome in anorexia nervosa. *Eur Psychiatry* 2005;20:165-72.
9. KEEL PK, DORER DJ, EDDY KT, FRANKO D, CHARATAN DL, HERZOG DB. Predictors of mortality in eating disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:179-83.
10. TANAKA H, KIRIIKE 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* 2001;55:389-96.
11. ZIPFEL S, LOWE B, REAS DL, DETER HC, HERZOG W. Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study. *Lancet* 2000;355:721-2.
12. HEBEBRAND J, HIMMELMANN GW, HERZOG W, et al. Prediction of low body weight at long-term follow-up in acute anorexia nervosa by low body weight at referral. *Am J Psychiatry* 1997;154:566-9.
13. HERZOG W, DETER HC, FIEHN W, PETZOLD E. Medical findings and predictors of long-term physical outcome in anorexia nervosa: a prospective, 12-year follow-up study. *Psychol Med* 1997;27:269-79.
14. RATNASURIYA RH, EISLER I, SZMUKLER GI, RUSSELL GF. Anorexia nervosa: outcome and prognostic factors after 20 years. *Br J Psychiatry* 1991;158:495-502.
15. PATTON GC. Mortality in eating disorders. *Psychol Med* 1988;18:947-51.
16. ECKERT ED, HALMI KA, MARCHI P, GROVE W, CROSBY R. Ten-year follow-up of anorexia nervosa: clinical course and outcome. *Psychol Med* 1995;25:143-56.
17. FEDOROWICZ VJ, FALISSARD B, FOULON C, et al. Factors associated with suicidal behaviors in a large French sample of inpatients with eating disorders. *Int J Eat Disord* 2007;40:589-95.
18. HUAS C, GODART N, FOULON C, et al. Predictors of dropout from inpatient treatment for anorexia nervosa: data from a large French sample. *Psy Res* in press. 2009.
19. DECHARTRES A, BOUTRON I, ROY C, RAVAUD P. Inadequate planning and reporting of adjudication committees in clinical trials: recommendation proposal. *J Clin Epidemiol* 2009;62:695-702.
20. DEROGATIS L. SCL-90 manual I : Administration, scoring and procedures manual for the revised version. Baltimore (MD): Johns Hopkins University School of Medicine; 1977.
21. GARNER D, OLMSTEAD M, POLIVY J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eat Disord* 1983;2:15-33.
22. GARNER D, GARFINKEL P. The Eating Attitudes Test: an index of the symptoms of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1979;9:273-9.
23. ROTHMAN KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990;1:43-6.
24. BLAND JM, ALTMAN DG. The logrank test. *Bmj* 2004;328:1073.
25. BIZEUL C, SADOWSKY N, RIGAUD D. The prognostic value of initial EDI scores in anorexia nervosa patients: a prospective follow-up study of 5--10 years. *Eating Disorder Inventory. Eur Psychiatry* 2001;16:232-8.
26. VITTINGHOFF E, MCCULLOCH CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol* 2007;165:710-8.

27. PROVENCIO M, GARCIA-LOPEZ FJ, BONILLA F, ESPANA P. Comparison of the long-term mortality in Hodgkin's disease patients with that of the general population. *Ann Oncol* 1999;10:1199-205.
28. AUQUIER P, LANCON C, ROUILLON F, LADER M, HOLMES C. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:873-9.
29. AJDACIC-GROSS V, LAUBER C, BAUMGARTNER M, MALTI T, ROSSLER W. In-patient suicide--a 13-year assessment. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:71-5.
30. YOSHIMASU K, KIYOHARA C, MIYASHITA K. Suicidal risk factors and completed suicide: meta-analyses based on psychological autopsy studies. *Environ Health Prev Med* 2008;13:243-56.
31. HAWTON K, ARENSMAN E, TOWNSEND E, et al. Deliberate self harm: systematic review of efficacy of psychosocial and pharmacological treatments in preventing repetition. *Bmj* 1998;317:441-7.
32. PIKE KM. Long-term course of anorexia nervosa: response, relapse, remission, and recovery. *Clin Psychol Rev* 1998;18:447-75.
33. BARAN SA, WELTZIN TE, KAYE WH. Low discharge weight and outcome in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995;152:1070-2.
34. BEWELL CV, CARTER JC. Readiness to change mediates the impact of eating disorder symptomatology on treatment outcome in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2008;41:368-71.
35. VANDEREYCKEN W. The place of inpatient care in the treatment of anorexia nervosa: questions to be answered. *Int J Eat Disord* 2003;34:409-22.

**Table 1. Review of literature on factors predictive of death for adult inpatients in tertiary center suffering from anorexia nervosa measured at admission.** Variables measured during follow-up are excluded from the review

Study	Period of inclusion	Country	SMR (CI 95%)									
			Type of patients (in/out-patients)	Number of tertiary center patients	Duration of follow up years (SD)	Age at inclusion years (SD)	Number of men	BMI or %ABW <sup>a</sup> at hospitalization (SD)	Lost to follow up % (n)	Number of details	Vital status assessed by register	CMR (%)
Papadopoulos et al. 2009 (6)	Jan 1973- Dec 2003	Sweden	AN=1 <sup>st</sup> or 2 <sup>nd</sup> diagnosis at hospitalization in somatic & psychiatric department	n 6009	13.4	19.4 (6.3)	0	---	0.0 (0)	265	y	4.4
Fischer et al. 2006 (7)	Sept 1985 - June 1988	Germany Upper Bavaria study	In	y 103	12	24.9 (6.7)	0	14.3 (1.6)	11.4 (14)	7	n	6.8
Deter et al. 2005 (8)	Jan 1971 - Oct 1980	Germany Heidelberg study	In	y 84	12	---	0	13.3 (2.0)	5.9 (5)	9	n	10.7
Keel et al. 2003 (9)	Jan 1987 - Dec 1991	USA	37% in 63% out	y 246	8.6	---	0	---	1.6 (5)	10	y	7.4
Tanaka et al. 2001 (10)	Jan 1982-dec 1999	Japan	In	y 69	8.3 (3.8)	22.7 (6.0)	0	14.0 (2.1)	11.6 (8)	7	n	10.1
Zipfel et al. 2000 (11)	Jan 1971 - Oct 1980	Germany Heidelberg study	In	y 84	21.3	20.7 (6.0)	0	13.3 (2.0)	8.3 (7)	14	n	15.6
Hebbbrand et al. 1997 (12)	Not specified	Sample derived from 5 cohort studies	In	y 303	4.2	16.7 (4.5)	0	---	10.2 (31)	12	n	4.4
Herzog et al. 1997 (13)	1er jan 1971-31 oct 1980	Germany Heidelberg study	In	y 84	11.9	20.7 (6.0)	0	65.2% ABW <sup>a</sup>	21.4 (18)	8	n	12.0
Eckert et al. 1995 (16)	Not specified-1985/6	USA	In	y 76	9.6 (0.8)	20.0 (5.2)	0	31.1% ABW <sup>a</sup> (8.8)	0.0 (0)	5	n	6.6

Ratnasuriya et al. 1991 (14)	Nov 1959 - Oct 1986	UK	In	y	41	20.2	21.5 (8.6)	3	64.28% of ABW <sup>a</sup> (9.2)	2.4 (1)	7	n	17.5	----
Patton 1988 (15)	1971-1981	UK	50% In 50% out	y	481	7.2	22.4	19	Not indicate (41 kg)	4.4 (21)	11	y	3.3	6.01

(t) trend; <sup>a</sup> Average Body Weight. PO=poor Outcome; SO=Somatic Outcome; D=death; ED: Eating disorder; y: yes; n: no ; AN=Anorexia nervosa  
 In grey, studies where death was studied in association with poor outcome

**Table 2. Comparison of "living" patients with "deceased" patients for admission variables**

<b>Characteristics</b> <b>m(SD) or n(%)</b>	<b>Living</b> <b>n=499</b>	<b>Deceased</b> <b>n=40</b>	<b>P value</b> <b>(log rank)</b>
Age at admission (year)	26.0 (6.8)	30.8 (7.4)	<0.001
AN restrictive subtype	271 (54.3)	18 (45.0)	0.39
BMI at admission (kg/m <sup>2</sup> )	14.5 (1.7)	14.0 (1.9)	0.098
Desired BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17.7 (1.4)	16.6 (1.7)	<0.001
Single status (yes)	405 (92.3)	34 (85.0)	0.48
<i>Psychometric scales</i>			
- EDI total score	77.7 (27.9)	90.2 (29.1)	0.012
- EAT global score	56.8 (20.5)	62.1 (23.6)	0.111
- SCL-90 Global Severity Index	1.5 (0.7)	1.6 (0.7)	0.36

m: means; SD: Standard Deviation;

**Table 3. Multivariate model – admission variables**

<b>Variable</b>	<b>Relative Risk (CI 95 %)</b>	<b>P value</b>
BMI at admission (kg/m <sup>2</sup> )	0.89 (0.71-1.11)	0.29
Age at admission (years)	1.07 (1.03-1.11)	<0.001
Desired BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.80 (0.64-0.99)	0.037
EDI total score	1.02 (1.00-1.03)	0.01

**Table 4. Comparison of “living” patients with “deceased” patients for lifetime variables**

<b>Characteristics</b>	<b>Living n=499 (%)</b>	<b>Deceased n=40 (%)</b>	<b>P value (log rank)</b>
Duration of lifetime ED at admission (years)	7.9 (6.7)	13.1 (6.9)	<0.001
University educational status (vs others)	326 (66.1)	20 (51.3)	0.09
Having at least 1 child (yes/no)	52 (10.9)	5 (13.2)	0.71
Age at onset (years)	18.1 (4.6)	17.6 (5.4)	0.42
Number of hospitalization for ED (index hospitalisation included)	2.4 (1.7)	3.1 (2.4)	0.006
History of suicide attempt (yes/no)	128 (26.1)	21 (53.9)	<0.001
Minimum BMI since puberty (kg/m <sup>2</sup> )	13.4 (2.0)	12.5 (2.2)	0.007
Maximal BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.2 (3.1)	20.3 (3.7)	0.95
History of abortion (yes/no)	25 (5.3)	5 (13.5)	0.048
Pre-menarche ED (yes/no)	99 (19.84)	13 (32.5)	0.025
Clinical elements (regular behaviour, lifetime) :			
- Water intake	223 (45.9)	19 (51.4)	0.53
- Self-induced vomiting	227 (46.4)	26 (66.7)	0.018
- Rumination	75 (15.4)	11 (29.7)	0.019
- Alcohol	63 (13.0)	5 (13.2)	0.99
- Diuretic use	27 (5.5)	7 (18.4)	0.002
- Other drug use	40 (8.3)	4 (11.1)	0.59
- Laxative use	167 (34.2)	20 (52.6)	0.05
- Tobacco use	218 (45.0)	17 (46.0)	0.98

**Table 5. Multivariate model ‘lifetime’ variables**

<b>Variable</b>	<b>Hazard ratio (CI 95 %)</b>	<b>P value</b>
Duration of lifetime ED at admission (years)	1.06 (1.01-1.11)	0.015
Number of hospitalizations for ED (index hospitalisation included)	1.11 (0.95-1.30)	0.21
Self-induced vomiting	1.56 (0.72-3.34)	0.26
Rumination	1.45 (0.61-3.42)	0.39
Diuretic use	3.02 (1.20-7.64)	0.019
History of abortion	1.04 (0.32-3.38)	0.95
History of suicide attempt	2.59 (1.22-5.48)	0.013
Minimum BMI since puberty (kg/m <sup>2</sup> )	0.82 (0.67-1.00)	0.051
Pre-menarche ED (yes/no)	0.92 (0.35-2.42)	0.86

ED : Eating Disorders

#### **Publication 4. Mortality and its predictors in severe bulimia nervosa patients**

Mortality and its predictors in severe bulimia nervosa patients

Caroline Huas<sup>1,2,3</sup>, Nathalie Godart<sup>1,2,4</sup>, Agnès Caille<sup>1,2</sup>, Alexandra Pham-Scottez<sup>1,5</sup>, Christine Foulon<sup>1,2,5</sup>, Snezana M. Divac<sup>5</sup>, Guillaume Lavoisy<sup>5</sup>, Julien-Daniel Guelfi<sup>5</sup>, Bruno Falissard<sup>1,2,6</sup>, Frédéric Rouillon<sup>1,2,5</sup>

1 Inserm, U669, Paris, France ;

2 Univ Paris-Sud and Univ Paris Descartes, UMR-S0669, Paris, France ;

3Department of general practice, Univ Paris 7 Denis-Diderot, Paris F-75870

4 Institut Mutualiste Montsouris, Paris, France

5 AP-HP, Hôpital Sainte-Anne, Clinique des maladies mentales et de l'Encéphale, CMME, Paris, France

6 AP-HP, Hôpital Paul Brousse, Département de santé publique, Villejuif, France

Correspondence and reprints to:

Dr Caroline Huas U669, PSIGIAM “Paris Sud Innovation Group in Adolescent Mental Health”, Maison des Adolescents, 97 Boulevard de Port Royal Paris, France

Zip Code : 75014 Tel: (33) 1 58 41 28 47      Fax : (33) 1 58 41 28 43

Email: [@gmail.com](mailto:@gmail.com)

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The risk of mortality remains unclear for Bulimia Nervosa (BN) patients, especially the most severe.

**AIMS:** to improve knowledge on BN and mortality by comparing mortality rates within an homogenous sample of very severe BN patients, specifically those needing inpatient treatment, to that of the general population. Factors that could alert the clinician to the risk of death and/or possible targets for treatment at admission were investigated.

**METHOD:** 358 BN (DSMIV) consecutive inpatients were included between 1988 and 2004 with initial evaluation at admission. Vital status established from the French national register. Prospective cohort design. SMR calculation and bivariate Cox analysis were performed for the hypothesized predictors of mortality.

**RESULTS :** Mean follow-up duration was 10.8 years. 10 deaths were recorded, the crude mortality ratio was 7.4%; SMR=5.52 (CI95 (2.64-10.15)). The majority of deaths were from suicide (6/10, SMR= 30.9 (5.7-68.7)). The mean age at time of death was 29.6 years. Predictive factors identified were previous suicide attempt and low minimum BMI.

**CONCLUSIONS :** Severe BN patients are at higher risk of death (mainly suicide) especially in case of previous suicide attempt or previous low BMI. More studies are needed to confirm these results.

Declaration of interest: none

## I. INTRODUCTION

Although Anorexia Nervosa patients are known to be at high risk for mortality, very little is known about mortality in BN and the risk of mortality remains unclear (1). We performed a review of articles published between 1980 to 2009 on mortality in the naturalistic outcome of BN patients, providing indications on follow-up duration and reporting death. Eleven studies were identified. Their objectives were to study mortality (n=4) (2-5), mortality and outcome (n=1) (6) and outcome (n=6) (7-12). Six studies reported Standardized Mortality Ratio (SMR) (2-6, 10), which varied from 1.3 to 20.8. Patient inclusions in these studies ranged from 16 (6) to 906 (3), and reported deaths ranged from none (7) to 35 (3) for a mean follow-up ranging from 5.7 years (2) to 18.8 years (3). Even if all SMRs were above 1, only one was statistically significant, SMR=1.57 (1.09-2.19) (3), with a high suicide risk suicide, SMR=6,51 (2,81-12,83) but no report on predictive factors for death. Recruitment varied, and one study involved exclusively inpatients (10) reporting no significant excess mortality (SMR= 2.36 (0.05-4.67)), although inpatients are the most severe patients (13) (14) (15).

The aim of the present study was thus to improve knowledge on BN and mortality by comparing mortality rates within an homogenous sample of very severe BN patients, specifically those needing inpatient treatment, to that of the general population. Factors that could alert the clinician to the risk of death and/or possible targets for treatment at admission were investigated.

## II. METHODS

### Participants

The original sample comprised all inpatients (n=1009) for the first time in the Eating Disorder (ED) Unit of the Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale at Sainte-Anne Hospital, Paris, France, between January 1988 and July 2004. In this paper we consider the 258 consecutive DSM-IV female patients hospitalized for BN. Data collection started at the opening of the ED unit. Time of inclusion in the study (i.e. the beginning of follow-up) was defined by the first admission to the unit during that period. The endpoint for mortality status was set for February 7th 2008 (date of mortality data collection). As previously described (16, 17) and as part of regular admission procedures, all inpatients completed questionnaires (sociodemographic and clinical data) and were assessed by trained psychiatrists or psychologists for the purpose of individualizing treatment. Vital status was obtained from the National Institute of Statistics and Economics Studies (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques, INSEE). Identification was made with name, surname, date and place of birth (details available upon request). The outcome was confirmed for 227 (88.0%) patients. Identification was ascertained from name, surname, date and place of birth. Thirty-one patients (12.0%) were lost to follow-up. Causes of death were obtained from CépiDc (Centre d'Epidémiologie sur les causes médicales de Décès, the French epidemiological centre collecting data on causes of death).

## Procedures

This work was accepted by the French national committee for private freedoms CNIL (Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés) and by an independent review board (CCTIRS, Comité Consultatif sur le Traitement de l’Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé). The standardized evaluation performed was part of the regular admission procedures. Patients were informed that data were to be used in future studies and verbal consent was obtained. The exclusion criteria were patient refusal, and inability to understand and read French and to complete forms and questionnaires. All patients were included.

## Assessment

As part of regular admission procedures, all inpatients completed questionnaires (sociodemographic and clinical data) and were assessed by trained psychiatrists or psychologists for the purpose of individualizing treatment (16) (18). The DSM-IV diagnostic procedure was consistent through time with a diagnosis consensus between two senior physicians (one present since 1989 and throughout the data collection) for each patient on basis of DSM-IV criteria. It can also be noted that the head of the unit (Pr Guelfi) was the coordinator of the French translation of DSM-IV.

The patient-completed socio-demographic data included age, educational status, marital status (or partner relationships) and number of children. Basic clinical data included BMI at admission, year of hospitalization, minimum and maximum BMI since puberty, age at onset of eating disorder, and history of suicide attempt. Desired BMI was defined from the following question “How much should you weigh after treatment ?”. Data on symptoms related to lifetime occurrences and data on marital status focused on the time of interview. The variable “suicidal ideation” has been described in (16).

Four self-report questionnaires were administered: the Symptom Check List-90 revised (SCL-90 R and its Global Severity Index), the Eating Disorder Inventory (EDI), the Eating Attitude Test 40 (EAT-40) and the 13-item Beck Depression Inventory (BDI).

## Inpatient treatment

During the study period, indications for admission were : failure of ambulatory treatment, serious concurrent general medical problems (eg : metabolic abnormalities, hematemesis, uncontrolled vomiting, life-threatening manifestations on ECG), suicidal tendencies, severe psychiatric comorbidity (15), as usually recommended (14) (13). Briefly, the inpatient program (15) was multidisciplinary and on a voluntary basis, mainly based on cognitive behavioral therapy. The objectives were mainly to correct metabolic abnormalities and to stop binging and purging. The team comprised senior psychiatrists, medical fellowships, two psychologists, nurses and auxiliary nurses, a dietician, an art-therapist, a psycho-motrician, a social worker. The overall protocol was the same for all patients. There was a ban on alcohol, drugs and purging substances (laxatives, diuretics) with checks at admission and during hospitalization.

### Statistical analysis

Analyses were performed using SAS 8.2 and R 2.1.1. Type one error for statistical tests of hypothesis was equal to 0.05. Given the clinical importance of the research no adjustment for multiple testing was made (19) to avoid that potentially important findings could be undetected. All tests were two-sided. The inpatients lost to follow up (n=31) were compared with inpatients followed up (chi-square for qualitative data and Student's t-test for quantitative data) for admission data. The CMR was calculated as usual by dividing the number of deaths by the total number in the cohort that was traced (lost to follow up patients were excluded from the analyses). SMR Calculations were performed, using indirect methods. The expected number of deaths was obtained by applying age, gender and 5-year specific mortalities of the general French population (obtained from INSEE) to the corresponding cumulative person-year in the study cohort.

All variables presented in table 1 were included in bivariate analyses and were tested a priori on the basis of clinical hypothesis. Survival curves were compared using the log-rank test. Log rank tests, or if needed non-parametric tests were performed between the censored event, death, and each possible predictor reported in the literature or considered as liable to have a role (20). The bivariate analysis was also conducted solely on deaths from suicide on account of the large proportion of suicide deaths (sensitivity analysis). Because of the small overall number of deaths, multivariate analysis could not be conducted.

## III. Results

### PATIENT CHARACTERISTICS

Patient characteristics are described in table 1. Age at hospitalization and duration of ED were strongly correlated ( $\rho=0.78$ ,  $p<10^{-3}$ ). Among the 258 BN, 230 (89.8%) were purging subtype. The clinical characteristics of those lost to follow-up did not differ significantly from those who were followed throughout the study for all these variables.

The median hospitalization duration was 15.5 days. The average duration of follow-up was 10.7 years ( $SD=4.3$ , median=10.1) with a total of 2 380.5 person-years.

### MORTALITY

Ten patients died. The CMR was 4.1% for the overall sample. Mean age at time of death was 29.6 years ( $SD=6.4$ , range=19.1-40.0). The global SMR was 6.0 (CI95% 2.0-11.0). SMR for suicide was 30.9 (CI95% 5.7-68.7). The median time lapse between admission and death was 4.68 years ( $SD=3.9$ ; 0.4-12.4). Four deaths (40%) occurred in the first 2 years of follow up, and 6 (60%) in the first four years.

Six deaths were from suicide: two railway deaths, three drug-induced and one method was unknown. One died from lung cancer and 3 causes of death were unknown. Of the deceased patients, 9/10 had been AN before being BN (with minimum BMI <17.5 and a history of AN in the medical file). None

of the deceased patients had children at admission, and all were single. For 5 it was their first hospitalization.

Comparison of BN and AN inpatients (n=601, 320 had a diagnosis of AN-R and 281 of AN-B/P, 40 deaths, SMR=10.6 (CI95% 7.6-14.4)) in our sample (for details see (Huas, Caille et al., Factors predictive of ten-year mortality in severe anorexia nervosa patients, submitted)) showed that BN patients were younger at ED onset than AN patients (16.9 vs 18.1 years, p<10-3) but ED durations at inclusion were not statistically different (9.5 vs 8.3yrs, p=0.06). At the time of death, BN patients were younger than AN patients (29.6 vs 35.9 yrs, p<0.05). BN patients were more likely to have previously attempted suicide than AN patients (46.2% vs 28.9%, p<10-3 ).

#### Predictive factors of mortality

The comparison between deceased and surviving patients found 2 significant predictors of mortality: a lower minimum BMI, with Hazard Ratio HR= 0.749 (0.59-0.96, p=0.021) and a history of suicide attempt HR= 1.23 (1.01-1.50, p=0.0426). The other 16 variables (see table 1) and scale scores (n=4) were not significantly linked to death.

The sensitivity analysis of deaths from suicide found that previous suicide attempt remained significantly associated with a greater risk of death (HR=1.29 (1.03-1.62, p=0.0258). A lower minimum BMI showed a trend toward association with greater risk of death with HR=0.73 (0.53-1.00, p=0.057).

#### Discussion

To our knowledge, this is the largest prospective clinical study on a homogenous sample of severe BN adults assessing SMR, causes of death and predictive factors of mortality. Thus for these women, 10.8 years on average after their hospitalization, mortality risk (SMR= 6.0) proved to be six times higher than in the general French female population. Death was from suicide for 60%, with a SMR=30.9. Previous suicide attempt and minimum BMI were identified as predictive factors for fatal outcome.

#### Sample characteristics & causes of death:

Descriptions of BN inpatient profiles are scarce because indications for hospitalization are limited in this pathology(13, 14). Our population was selected on severity criteria as advocated by clinical guidelines (13, 14). The sample is nevertheless fairly similar to other inpatient samples (2, 4, 10). This study is the second published to date (3) to evidence that BN patients are at greater risk for death than the general population, and the first study exclusively on inpatients. The SMR observed here is well above that given by Crow's study (6.0 vs 1.57). This could be explained by the fact that inpatients are usually more severe than outpatients (13). Our patients were very severe, with chronic evolution (mean duration of ED=9.5 years) which is closely related to greater suicide risk and failure of ambulatory treatment (13). Both are major factors leading to hospitalization.

Unlike previous clinical studies, our large sample made it possible to highlight the greater risk of mortality. The global mortality risk remained lower for BN than for AN patients. However BN

inpatients died more from suicide and at a younger age for a comparable duration of illness than AN inpatients. Indeed, suicide attempts are known to be more frequent in BN patients than in AN patients (21), this being likewise true in our population(16).

#### Predictive factors for mortality

First, suicide attempt was found to be predictive of death from all causes and of death by suicide, as previously described (22).

The second predictive factor of death identified was a past history of low minimum BMI. Suicide attempt and minimum BMI have also been identified as predictive factors of death for AN patients (Huas, Caille et al., Factors predictive of ten-year mortality in severe anorexia nervosa patients, submitted). Low minimum BMI is in favor of a possible past history of AN; all the more patients were hospitalized for ED. 9/10 deceased patients were known to have been AN before being BN. This distinction has already been made (23) and the shift from restrictive AN subtype to Binge-Purging AN subtype is known to be a period of considerable risk for suicide attempt (24).

This high rate of suicide observed here can be compared to that for borderline personality disorder patients (25). Indeed, personality disorders are frequent in severe BN (26), with a rather negative influence on the outcome (27). We wonder if the link between BN and death from suicide can be explained by comorbidity with borderline personality. Further study is needed to describe the links between BN, personality disorder and outcome, especially mortality.

#### Strengths and limitations of this study:

There are certain features that could restrict the scope for generalization of the present findings to all BN patients. Only adult inpatients who were very severe cases were considered here, so that generalization of results to all BN patients is not justifiable. However these patients are the most severe and at greater risk for death, which is why the identification of risk factors is important. Criteria leading to hospitalization do vary, but our indications for hospitalization were clearly defined and our patient profiles are close to the other sample described in a tertiary center (10). We could not ascertain vital status for 12.0 % of the participants. Since patients lost to follow-up did not differ from follow-up patients at baseline, this above all results in a lack of power. Compared to the literature, our percentage of follow-up (88%) is better than most published studies on outcome and death.

#### CONCLUSION

As in Crow's study, we found a higher mortality rate among BN patients compared to the general population, especially from suicide. In addition, the mortality rate evidenced in this very severe patient sample is higher than that reported for Crow's outpatient sample. Patients suffering from BN with past history of suicide attempt and/or of AN or low minimum BMI should be watched carefully because of the greater risk of death. This study contributes the ongoing debate and other follow-up studies are needed to go further.

Acknowledgement: to University Paris-Sud for a research grant for the first author; and

to all the CMME team who made this database possible.

**Author contributions :** The corresponding author takes the responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis, and that all authors had full access to all the data in the study. BF, JDG, CH and NG participated in the study design. CF, SD, APS, JDG participated in recruited patients; CH, AC, CF, SD, APS, GL collected data. CH, NG and AC analysed and interpreted the data. FB, FR, AD, APS provided background knowledge to the data analysis and interpretation. CH, NG and AC drafted the report, and all authors contributed to review and revision. All authors have seen and approved the final version.

Table 1: Patient characteristics at admission: admission variables (n=258)

Characteristics	Mean ± SD	Range
Age at admission (years)	26.4 (6.2)	16.8-52.9
BMI at admission (kg/m <sup>2</sup> )	21.0 (2.9)	17.5-34.1
Desired BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.6 (1.6)	13.3-24.4
Age at onset (years)	17.1 (3.9)	8-34
Duration of ED (years)	9.5 (3.9)	0-37
Minimum BMI (kg/m <sup>2</sup> )	16.4 (2.4)	9.6-24.7
Maximal BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.9 (3.5)	19.0-45.9
HDRSa score	14.8 (6.9)	0-33
	N	%
1st hospitalization for ED (index hospitalization included)	122	48.0
Educational level (university vs other)	159	62.4
Single status (yes/no)	209	81.0
History of suicide attempt (yes/no)	115	46.2
History of abortion (yes/no)	36	14.6
At least one child (yes/no)	33	13.3
Lifetime regular use of diuretics (yes/no)	37	14.7
Lifetime regular use of laxatives (yes/no)	113	45.0
Minimum BMI <17.5 (yes/no)	173	67.1
Suicidal ideation (yes/no)	72	34.3
Psychometric scales		
- EDIb total score	98.7 (24.5)	30-159
- EATc global score	56.4 (17.6)	15-105
- SCL-90d Global Severity Index	1.63 (0.65)	0.08-3.2
- BDIe score	19.3 (7.3)	2-38

aHDRS score, bEating Disorder Inventory; cEating Attitude Test; dSymptom Ceck-List; eBeck Depression Inventory; BMI=Body Mass Index

- Steinhausen HC, Weber S. The outcome of bulimia nervosa: findings from one-quarter century of research. Am J Psychiatry2009 Dec;166(12):1331-41.
- Patton GC. Mortality in eating disorders. Psychol Med1988 Nov;18(4):947-51.
- Crow SJ, Peterson CB, Swanson SA, Raymond NC, Specker S, Eckert ED, et al. Increased Mortality in Bulimia Nervosa and Other Eating Disorders. Am J Psychiatry2009 Oct 15.
- Keel PK, Dorer DJ, Eddy KT, Franko D, Charatan DL, Herzog DB. Predictors of mortality in eating disorders. Arch Gen Psychiatry2003 Feb;60(2):179-83.
- Crow S, Praus B, Thuras P. Mortality from eating disorders--a 5- to 10-year record linkage study. Int J Eat Disord1999 Jul;26(1):97-101.
- Norring CE, Sohlberg SS. Outcome, recovery, relapse and mortality across six years in patients with clinical eating disorders. Acta Psychiatr Scand1993 Jun;87(6):437-44.

7. Ben-Tovim DI, Walker K, Gilchrist P, Freeman R, Kalucy R, Esterman A. Outcome in patients with eating disorders: a 5-year study. *Lancet* 2001 Apr 21;357(9264):1254-7.
8. Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA, Norman P, O'Connor M. The natural course of bulimia nervosa and binge eating disorder in young women. *Arch Gen Psychiatry* 2000 Jul;57(7):659-65.
9. Fallon BA, Walsh BT, Sadik C, Saoud JB, Lukasik V. Outcome and clinical course in inpatient bulimic women: a 2- to 9-year follow-up study. *J Clin Psychiatry* 1991 Jun;52(6):272-8.
10. Fichter MM, Quadflieg N. Twelve-year course and outcome of bulimia nervosa. *Psychol Med* 2004 Nov;34(8):1395-406.
11. Keel PK, Mitchell JE, Miller KB, Davis TL, Crow SJ. Long-term outcome of bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1999 Jan;56(1):63-9.
12. Reas DL, Williamson DA, Martin CK, Zucker NL. Duration of illness predicts outcome for bulimia nervosa: a long-term follow-up study. *Int J Eat Disord* 2000 May;27(4):428-34.
13. American Psychiatric Association. Treatment of patients with eating disorders, third edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2006 Jul;163(7 Suppl):4-54.
14. Wilson GT, Shafran R. Eating disorders guidelines from NICE. *Lancet* 2005 Jan 1;365(9453):79-81.
15. Gicquel L. [Management strategies of eating disorders in adults]. *Rev Prat* 2008 Jan 31;58(2):167-71.
16. Fedorowicz VJ, Falissard B, Foulon C, Dardennes R, Divac SM, Guelfi JD, et al. Factors associated with suicidal behaviors in a large French sample of inpatients with eating disorders. *Int J Eat Disord* 2007 Nov;40(7):589-95.
17. Huas C, Godart N, Foulon C, Pham-Scottez A, Divac S, Fedorowicz VJ, et al. Predictors of dropout from inpatient treatment for anorexia nervosa: data from a large French sample. *Psy Res Epub* 23 May 2010.
18. Huas C, Godart N, Foulon C, Pham-Scottez A, Divac S, Fedorowicz VJ, et al. Predictors of dropout from inpatient treatment for anorexia nervosa: data from a large French sample. *Psy Res* in press. 2009.
19. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990 Jan;1(1):43-6.
20. Bland JM, Altman DG. The logrank test. *Bmj* 2004 May 1;328(7447):1073.
21. Ahren-Moonga J, Holmgren S, von Knorring L, Af Klinteberg B. Personality traits and self-injurious behaviour in patients with eating disorders. *Eur Eat Disord Rev* 2008 Jul;16(4):268-75.
22. American Psychiatric Association. Assessment and Treatment of Patients with Suicidal Behaviors. 2003.
23. Mitchell JE, Pyle RL, Eckert ED, Hatsukami D, Soll E. Bulimia nervosa with and without a history of anorexia nervosa. *Compr Psychiatry* 1990 Mar-Apr;31(2):171-5.
24. Foulon C, Guelfi JD, Kipman A, Ades J, Romo L, Houdeyer K, et al. Switching to the bingeing/purging subtype of anorexia nervosa is frequently associated with suicidal attempts. *Eur Psychiatry* 2007 Nov;22(8):513-9.
25. Oumaya M, Friedman S, Pham A, Abou Abdallah T, Guelfi JD, Rouillon F. [Borderline personality disorder, self-mutilation and suicide: literature review]. *Encephale* 2008 Oct;34(5):452-8.
26. Rosenvinge JH, Martinussen M, Ostensen E. The comorbidity of eating disorders and personality disorders: a meta-analytic review of studies published between 1983 and 1998. *Eat Weight Disord* 2000 Jun;5(2):52-61.
27. Keel PK, Mitchell JE. Outcome in bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1997 Mar;154(3):313-21.

## **RESUME**

Les patientes hospitalisées pour anorexie mentale (AM) ou boulimie (BN) sont à risque de rupture de contrat thérapeutique (RCT) et décès. L'objectif était d'identifier en début d'hospitalisation des facteurs prédictifs : de RCT pour les patientes AM, et de mortalité pour AM et BN.

Détermination du statut vital pour 601 AM et 258 BN (DSM-IV), calcul de SMR et analyse descriptive ; puis modèle logistique pour la RCT et de survie pour la mortalité.

52,9% ont présenté une RCT ; 7 facteurs prédictifs ont été identifiés dont un IMC désiré bas (correspond au poids cible du patient avant traitement). Après 10 ans de suivi, les SMR étaient 10,6 (IC95 7,6-14,4) pour AM et 6,0 (2,0-11,0) pour BN. Des prédictifs de décès pour les patientes AM et BN ont été identifiés.

Certains résultats sont applicables dans la prise en charge des patientes AM et BN (en particulier l'IMC désiré) et d'autres alimentent les discussions actuelles sur les définitions des TCA dans le cadre du DSM-IV.

**MOTS CLEFS:** troubles des conduites alimentaires, anorexie mentale, boulimie, mortalité, épidémiologie, facteurs pronostiques, rupture de contrat thérapeutique