



Depressive symptoms during anorexia nervosa: State of the art and consequences for an appropriate use of antidepressants

N. Leblé, L. Radon, M. Rabot, N. Godart

► To cite this version:

N. Leblé, L. Radon, M. Rabot, N. Godart. Depressive symptoms during anorexia nervosa: State of the art and consequences for an appropriate use of antidepressants. *L'Encéphale*, 2017, 43 (1), pp.62-68. <10.1016/j.encep.2016.02.017>. <hal-04485946>

HAL Id: hal-04485946

<https://hal.science/hal-04485946v1>

Submitted on 1 Mar 2024

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

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



HAL Authorization



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

Manifestations dépressives au cours de l'anorexie mentale : données de la littérature et implications pour une utilisation adaptée des antidépresseurs

Depressive symptoms during anorexia nervosa: State of the art and consequences for an appropriate use of antidepressants

N. Leblé^{a,*}, L. Radon^b, M. Rabot^c, N. Godart^{b,d}

^a Hôpital Bichat, 75018 Paris, France

^b Département de psychiatrie, institut mutualiste Montsouris, 42, boulevard Jourdan, 75014 Paris, France

^c Centre hospitalier Alpes-Isère, 3, rue de la Gare, 38120 Saint-Egrève, France

^d Unité Inserm U1178, 75014 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 26 septembre 2015

Accepté le 1^{er} février 2016

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Anorexie mentale

Dépression

Antidépresseur

Diagnostic

Thérapeutique médicamenteuse

R É S U M É

Une comorbidité dépressive est souvent retrouvée au cours de l'anorexie mentale (AM), et la prescription d'antidépresseurs est fréquente, mais n'est étayée sur aucune donnée probante dans la littérature. D'une part, des symptômes dépressifs isolés sont fréquents, liés à la symptomatologie de l'AM, à la dénutrition ou à une phase évolutive de la maladie. D'autre part, un épisode dépressif majeur (EDM) est également fréquent et impacte l'évolution de l'AM, mais est difficile à différencier cliniquement des symptômes isolés. Les essais cliniques concernant l'utilisation d'antidépresseurs (AD) au cours de l'AM sont défavorables à cette prescription. Selon les recommandations internationales, elle n'est pas recommandée en première intention et n'est à envisager qu'après renutrition, et uniquement en présence d'une comorbidité dépressive caractérisée. Différentes faiblesses méthodologiques peuvent expliquer l'absence de preuve de l'efficacité des antidépresseurs dans l'AM. Le diagnostic d'EDM au cours de l'AM doit s'appuyer sur des éléments spécifiques : antécédents familiaux de trouble de l'humeur, chronologie d'apparition des signes dépressifs, existence de symptômes prédictifs d'un épisode dépressif majeur. Nous proposons un arbre décisionnel pour la prescription d'AD au cours de l'AM. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, mieux tolérés, sont à privilégier et le terrain somatique fragile des patients doit être évalué avant la prescription, puis surveillé.

© 2016 L'Encéphale, Paris.

A B S T R A C T

Keywords:

Anorexia nervosa

Depression

Antidepressant agents

Diagnosis

Therapeutics

Objective. – Depressive comorbidity is often associated with anorexia nervosa (AN), and antidepressant medication is widely used although it does not rely on any convincing data in the scientific literature. Our objectives were: to summarize the epidemiological, physiological, psychopathological literature about the relation between AN and manifestations of depression, and to focus on the clinical trial data assessing the use of antidepressant medication in AN in order to clarify the strategy for the use of antidepressant in AN during adolescence.

Method. – A manual computerised search (Medline) was performed for relevant published studies assessing the association between depressive signs or Major Depressive Disorder (MDD) and AN. Another manual computerised search (Medline) listed clinical trials assessing antidepressant in AN.

Results. – On the one hand, depressive symptoms are common during the course of AN and could have different meaning. Indeed, firstly, we can distinguish symptoms that are inherent to AN and which can be mistaken for depressive signs (for instance: low self-esteem, reduced social contacts). Secondly,

* Auteur correspondant. 22, rue Cail, 75010 Paris, France.
Adresse e-mail : nicolas.leble@gmail.com (N. Leblé).

long-term undernourishment can be held responsible for numerous psychological distortions, including anxiety and depression symptoms such as insomnia, impaired concentration, or social isolation. Thirdly, the natural course of AN can also lead to “depressive moments”, in particular when switching to a “purging type” AN, or when recovery mobilizes control and narcissistic issues. On the other hand, MDD is also highly prevalent among AN patients and is a negative prognosis factor. Thus, it is complex to differentiate MDD from isolated depressive symptoms that could be inherent of the AN symptomatology which raises the question of the role of antidepressant medication in treatment of depression in AN. No significant benefit of antidepressant medication in AN has been shown in clinical trials, and according to international guidelines it should be prescribed only as a second-line treatment, after appropriate refeeding, and in case of an authentic depressive disorder. Those data appear to be in contradiction with the frequent use of those drugs in clinical practice.

Discussion. – Nevertheless, clinical trials assessing antidepressant treatment in AN suffer from methodological weakness concerning the size of the sample, the choice of the population or the evaluation criterion. This lack of proof must raise our vigilance concerning antidepressant medication in AN but should not categorically prevent the clinician from using it when necessary. We do believe that there are some indications for prescribing antidepressant in patients with AN. The clinical challenge lies in the differentiation of the depressive symptoms that are transitory and likely to improve without medication from those that signal the presence of an MDD. Three criterion could be indicative of MDD: familial history of mood disorder, as it is a major risk factor for MDD among relatives; the chronology of appearance of both disorders, when MDD pre-exists AN; a few specific symptoms cannot be attributed to undernourishment or reactive depressive signs, such as morning insomnia, daily variation of depressive symptoms, suicidal attempts or ideation and guilt ideation. Thus, in integrating the data from the literature review, we propose a pragmatic therapeutic strategy for the use of an antidepressant in AN during adolescence that lies in 3 main categories for depressive manifestations in AN: therapeutic emergencies: when an obvious and severe MDD is comorbid to AN, immediate antidepressant would be required; isolated and non-specific depressive sign: no medication would be relevant as they are supposed to improve with refeeding and psychotherapeutic support; intermediary patterns which is probably the most frequent situation. In the last case, it would be relevant to abstain from prescribing medication in first line, but an antidepressant medication should be quickly considered in the presence of one (or several) criterion listed above and its persistence despite refeeding. The general medical state of this fragile population of patients should be evaluated (standard blood test, ECG) before and during treatment.

© 2016 L'Encéphale, Paris.

1. Introduction

L'anorexie mentale (AM) est une affection psychiatrique, caractérisée selon le DSM 5 par une restriction alimentaire visant à maintenir un poids bas, la peur de grossir et une perturbation de l'image du corps qui influence l'estime de soi ainsi qu'un déni de la gravité de la maigreur [1]. Sa prévalence en population féminine non clinique est de l'ordre de 1 % à 2,2 % [2], ce qui en fait une pathologie relativement fréquente au pronostic sévère, survenant le plus souvent à l'adolescence, mais existant de l'enfance jusqu'à l'âge adulte, concernant majoritairement les femmes avec un sex-ratio compris entre 3/1 [3] et 10/1 [4]. Elle évolue sur une longue durée variant selon les échantillons considérés entre 20,4 mois en population générale [4] et 4 ans en population clinique [5]. L'AM peut se chroniciser (13,7 % de chronicité à 10 ans en population clinique [5]). Outre les éléments définissant le tableau clinique, des signes de la lignée anxio-dépressive sont fréquemment associés, qui s'expriment soit sous la forme de symptômes isolés, soit sous la forme d'un authentique épisode dépressif majeur (EDM) comorbide, actuel ou passé [6–8]. La prescription d'antidépresseurs (AD) chez ces patientes est très fréquente : elle est de l'ordre de 48,4 % des patients suivis en ambulatoire aux États-Unis [9] et de 33 % à l'admission dans des services [6]. Or le traitement par antidépresseur a été montré inefficace pour améliorer le devenir de l'AM [10] et son intérêt est contesté dans des études cliniques naturalistiques de devenir [11]. Comment expliquer cette discordance entre théorie et pratique clinique ? Faut-il prescrire des antidépresseurs pour traiter la dépression dans l'AM ? Et si oui, dans quel cas et à quelle phase de la maladie ? Nous proposons d'étudier tout d'abord les liens existant entre l'AM et les manifestations dépressives qui émaillent son évolution. Nous considérerons les données évaluant la prescription d'AD dans ce contexte. Dans

un deuxième temps, nous envisagerons de préciser la stratégie de prescription d'antidépresseurs en cas de dépression au cours de l'AM.

2. Les relations entre anorexie mentale et manifestations dépressives

Si les liens entre AM et dépression ont de longue date été mis en exergue, leur nature a trop souvent été appréhendée de manière réductrice et univoque, certains considérant à l'extrême que l'AM était une forme de dépression [12]. Or il est maintenant établi que les éléments dépressifs survenant au cours de l'évolution d'une AM sont hétérogènes quant à leur nature et leur intensité et variables selon le stade d'évolution de l'AM [7,13]. Ils sont composés de symptômes dépressifs (manifestations de l'AM, conséquence de la dénutrition ou de l'évolution des troubles) auxquels dans certains cas s'associe un EDM caractérisé.

2.1. Un tableau à risque de confusion sémiologique ?

Tout d'abord, le syndrome anorexique en lui-même est responsable de symptômes qui miment ou recoupent partiellement la symptomatologie classique de la dépression. Parmi ces symptômes, on peut citer ceux qui concernent la question de l'apparence physique : les préoccupations hypocondriaques, les autocritiques et la baisse de l'estime de soi [14]. Par ailleurs, le tableau d'AM inclut fréquemment une perte des investissements (au profit de la gestion de l'alimentation, de l'hyperactivité), des ruminations anxieuses (autour de la question des calories, de l'anticipation des repas), des troubles psychomoteurs à type d'hyperactivité qui s'apparentent souvent à une agitation anxieuse, des troubles du sommeil associant un refus du sommeil lié à l'hyperactivité et à

une anxiété vespérale. Le retrait social, qui est souvent rencontré dans la dépression, est également fréquent dans l'AM [15] : il peut être précoce, en lien avec une personnalité introvertie ou consécutif aux stratégies alimentaires et à l'hyperactivité ; il est parfois tardif, lié à l'épuisement causé par la dénutrition. De plus, l'alexithymie, l'envahissement psychique par les cognitions anorexiques ou un sentiment de vide peuvent être confondus avec un émoi affectif. Pour une première série d'éléments, donc, il ne s'agirait pas à proprement parler de symptômes dépressifs, mais d'éléments communs aux deux tableaux. Enfin, les idéations et manifestations suicidaires sont fréquentes au cours de l'AM. Elles sont responsables d'une mortalité importante (environ 10 % des patients souffrant d'AM décéderont de suicide). Il faut noter qu'elles ne sont pas spécifiques d'une pathologie thymique caractérisée, d'autant plus lorsqu'elles surviennent à l'adolescence, mais doivent être dépistées et surveillées.

2.2. Le rôle de la dénutrition dans les symptômes dépressifs

Par ailleurs, nombre des symptômes dépressifs des patients anorexiques ont une autre origine : ils sont consécutifs à leur état de dénutrition. Comme l'ont montré Keys et al. [16] au cours d'une expérience de dénutrition in vivo chez des objecteurs de conscience américains volontaires, la perte de 50 % du poids du corps en 6 mois occasionne différentes modifications psychologiques, incluant des symptômes dépressifs comme une tendance à l'isolement et au repli, des symptômes moteurs (fatigabilité, asthénie), une irritabilité, des troubles de la concentration, une insomnie ou des troubles de la libido. Actuellement, cette relation est toujours invoquée [17] pour expliquer un certain nombre de symptômes anxio-dépressifs au cours de l'AM, avec entre autres explications les carences multiples comme celle en tryptophane, précurseur de la sérotonine [18]. Ainsi on peut remarquer la gravité des scores de dépression avant renutrition et leur évolution nette lors de la renutrition sans autre intervention que les soins de l'AM [13,19]. Sur le plan sémiologique, Laessle et al. [20] distinguent d'ailleurs des symptômes dépressifs spécifiquement associés à un important niveau de dénutrition, comme une humeur dysphorique, une tendance au repli, une fatigabilité et des troubles psycho-végétatifs (insomnie d'endormissement, baisse de la libido, diminution de la concentration). En revanche, ces auteurs ne retrouvent aucun lien entre le niveau de dénutrition et les symptômes « cognitifs » de la dépression, comme l'autodépréciation, la culpabilité, la péjoration de l'avenir.

2.3. Évolution de la maladie et « moments dépressifs » ?

En parallèle de ces aspects sémiologiques qui sont le plus souvent transitoires et insuffisants en nombre et en intensité pour porter un diagnostic d'EDM, le patient souffrant d'AM est également confronté à plusieurs phases évolutives souvent associées à des manifestations dépressives. La phase initiale de la maladie où le contrôle alimentaire s'installe procure volontiers une certaine euphorie, ou permet le soulagement d'éléments dépressifs préexistants. Secondairement, en revanche, l'autonomisation des symptômes, l'augmentation de leur intensité, la lutte contre des pulsions boulimiques viennent fréquemment causer un épuisement physique et psychique pourvoyeur de symptômes de la lignée dépressive : anxiété, tristesse, autodépréciation, pessimisme. Ainsi, l'apparition secondaire de symptômes boulimiques, qui survient chez 50 % des patientes anorexiques restrictives [21], est une période associée à une augmentation du risque suicidaire chez ces patientes (OR = 14,88 [6,88–32,17]) [22]. En cas d'hospitalisation, peuvent émerger des affects dépressifs, devant l'impossibilité à appliquer les stratégies de contrôle du poids ou de l'anxiété (hyperactivité, rituels comportementaux) ou la privation de liberté et

la séparation physique et psychique au moins partielle d'avec la famille et le milieu de vie. En outre, les soins institutionnels et la renutrition créent une situation de passivation, où le sujet doit céder une part du contrôle sur son corps à une équipe soignante, avec pour conséquence un sentiment d'échec et de dévalorisation, de vacillement identitaire, renforcés par la crainte de la prise de poids [11]. L'abandon des comportements et des cognitions anorexiques confronte les patientes à des éprouvés intenses ou à un sentiment de vide menaçant [23]. Ces différents éléments, à la fois internes au sujet, liés au fonctionnement anorexique ou à sa prise en charge, s'intriquent pour expliquer une partie des « moments » dépressifs au cours de l'AM, contextuels et indépendants d'une pathologie thymique. Loin d'être systématiquement morbides, ils peuvent être de bon augure lorsqu'ils correspondent au deuil de la symptomatologie anorexique, et accompagnent le travail psychothérapeutique de « sevrage » de l'AM.

2.4. Une authentique comorbidité dépressive dans l'anorexie mentale

Cependant, au-delà des associations symptomatiques transitoires, le diagnostic syndromique d'EDM est significativement plus élevé chez les patients souffrant d'AM qu'en population générale, quels que soient le type d'AM (restrictive, anorexie-boulimie) et la phase de la maladie : c'est la plus fréquente comorbidité psychiatrique de l'AM [7,24]. La sévérité de cet EDM peut varier, réalisant au maximum un tableau mélancolique. La prévalence vie entière de la dépression chez ces patients est considérable puisqu'elle serait 2 à 4 fois plus élevée que chez les témoins [7], et qu'elle concernerait 58,9 % des patients dans une population de patients adolescents et adultes hospitalisés pour AM [25]. Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de problèmes méthodologiques qui interfèrent avec la mesure de la dépression et de la complexité du lien « AM-dépression » qui peuvent majorer sa fréquence. En effet, les critères diagnostiques de dépression utilisés (du DSM-III au DSM IV-TR) se réfèrent à des symptômes qui sont fréquents dans l'AM mais sont souvent aspécifiques d'une pathologie thymique, comme énoncé précédemment : leur validité diagnostique est faible au cours de l'AM, et conduit souvent à un surdiagnostic de dépression. À titre d'exemple, les symptômes de l'AM et de la dénutrition interfèrent avec 6 des 9 critères diagnostiques de l'EDM selon le DSM 5 (perte des intérêts, troubles du sommeil, troubles psychomoteurs, asthénie, dévalorisation, troubles de la concentration) [1]. De la même manière, les échelles d'hétéro-évaluation de la dépression comme la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) utilisent un certain nombre d'items litigieux concernant l'appétit, l'image du corps ou les troubles gastro-intestinaux et génitaux qui recourent pour partie la symptomatologie anorexique, générant un risque de surévaluation [26] de la symptomatologie dépressive ; il a également été montré une surévaluation des scores aux échelles d'auto-évaluation comme la Beck Depression Inventar (BDI) chez les patientes anorexiques [27], indépendamment de la présence d'un authentique syndrome dépressif. Enfin, la plupart des études de comorbidité entre AM et dépression ont été réalisées sur des populations de patientes anorexiques traitées dans des services spécialisés, sélectionnant de ce fait des patients présentant les troubles plus sévères, avec une plus grande fréquence de troubles psychiques comorbides. Cependant, au-delà de ces réserves méthodologiques, cette comorbidité a un impact notable puisqu'elle est un facteur péjoratif d'évolution de l'AM [28], un marqueur de risque de dépression ultérieure [11] et un facteur de risque suicidaire important (OR = 10,90 [5,06–23,48]) [22].

L'AM entretient donc des rapports étroits avec la dépression via des symptômes communs ou sous la forme d'une comorbidité. Cliniquement, il est d'ailleurs sûrement trop artificiel de

séparer ces deux situations, qui forment en réalité un continuum, un tableau composite, où cognitions anorexiques, dénutrition et dépression (au sens d'un trouble de l'humeur caractérisé) viennent se superposer. Il existe d'ailleurs une réelle synergie de gravité entre symptômes anorexiques et dépressifs : indépendamment de la dénutrition, plus les scores de sévérité de l'anorexie sont élevés, plus ceux de la dépression le sont [29].

3. Les antidépresseurs dans l'anorexie mentale : données de la littérature

La littérature scientifique n'est jamais parvenue à apporter un argument en faveur d'un traitement antidépresseur dans le contexte de l'AM [10]. Dans les années 1980, les études portant sur les antidépresseurs tricycliques ne retrouvent aucun effet sur la prise de poids. Avec l'apparition des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les résultats sont plus variables mais restent en défaveur de ces molécules : Kaye et al. [30] montrent une efficacité de la fluoxétine sur la prise de poids, la réduction des rechutes anorexiques et la dépression associée (évaluée par l'échelle HDRS), dans un essai randomisé contrôlé en double aveugle sur 35 patients, mais avec un important taux d'inobservance (62,5 % dans le groupe « traitement »). Ces résultats seront mentionnés dans différentes recommandations internationales, avant d'être désavoués par les données de Walsh et al. [31] dans un essai randomisé contrôlé en double aveugle sur une population plus importante (93 patients), ayant un état nutritionnel stable (IMC > 19) et avec une prise en charge psychothérapique structurée. Dans la même lignée, Fassino et al. [32] ont réalisé une étude ouverte sur 52 patients ambulatoires, ne montrent aucun effet du citalopram sur le poids, mais une tendance à l'amélioration des scores de dépression (à l'échelle BDI) : ce résultat prometteur doit être modéré par le fait qu'une amélioration similaire est retrouvée lors d'une prise en charge classique, globale mais non médicamenteuse [19]. Santonastaso et al. [33], en 2001, dans un essai randomisé contrôlé sur 22 patients ambulatoires, montrent un effet significatif de la sertraline sur la réduction des symptômes dépressifs, sans bénéfice sur le poids. Concernant spécifiquement les EDM comorbides, une étude prospective menée sur 145 patientes par Mischoulon et al. [11] montre qu'un traitement antidépresseur n'a eu d'influence ni sur la guérison de l'EDM, ni sur le nombre des rechutes dépressives à 12 ans. Cette étude comporte de certaines limites : le traitement AD n'est pas systématiquement prescrit au cours d'un EDM, les effectifs sont de faible taille, hétérogènes quant au diagnostic (AM et boulimie), et d'observance médiocre.

Les recommandations thérapeutiques internationales les plus récentes (l'American Psychiatric Association, la Haute Autorité de santé, le Australian and New Zealand College of Psychiatrists, le National Collaborating Centre for Mental Health britannique, la World Federation of Societies of Biological Psychiatry, le National Institute of Mental Health américain, et le groupe Cochrane) ne recommandent donc pas l'adjonction d'antidépresseurs dans le traitement de première ligne de l'AM. Dans le cas d'une comorbidité dépressive, l'APA [17], la HAS [34] et la WSBP [35] envisagent leur utilisation après renutrition, l'APA insistant sur la mauvaise efficacité de ces molécules chez les sujets dénutris : il s'agit là de recommandations fondées sur un consensus d'experts. En outre, ces textes mettent l'accent sur les effets secondaires potentiels des traitements antidépresseurs chez les patientes AM dénutries, et déconseillent donc fortement l'utilisation des AD tricycliques qui majorent le risque de trouble cardiaque dans cette population sujette aux troubles du rythme (dénutrition, hypokaliémie et allongement du QT) et des inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO).

Nous voyons donc se confronter des données de la littérature scientifique peu favorables aux traitements antidépresseurs dans le contexte général de l'AM (sans que l'indication spécifique de dépression n'ait été considérée) à une pratique clinique fondée sur un consensus d'experts, où l'évaluation individuelle conduit à une prescription fréquente de ces molécules.

Pour expliquer cette absence de preuve, il faut d'abord souligner la faiblesse des conclusions des études de pharmaco-épidémiologie sur l'usage des antidépresseurs dans l'AM : elles sont rétrospectives et/ou n'incluent qu'un faible nombre de patients. De plus, la population choisie est une population globale de patientes AM, sans sélectionner des sujets présentant spécifiquement une comorbidité (en l'occurrence, dépression) qui constituerait une cible connue et rationnelle d'un traitement par AD. Il s'agit là soit d'une faiblesse méthodologique importante (la population des essais n'est pas celle pour qui on attendrait un effet du traitement évalué), soit de la conception uniciste et erronée de l'AM comme un équivalent dépressif. Prolongeant cette confusion, le critère de jugement principal d'efficacité du traitement AD est toujours un critère pondéral : un critère de mesure de dépression serait plus adapté au traitement testé et à la question posée [36]. Enfin, dans la plupart de ces essais, l'absence de soins structurés et standardisés (ambulatoire, hospitalier, psychothérapeutique) adjoints au traitement médicamenteux est à déplorer : dans le cadre de l'AM, l'évaluation d'un traitement médicamenteux ne peut se concevoir qu'au sein d'une prise en charge globale. La mise en place de tels essais est finalement difficile, avec des taux de perdus de vue de plus de 50 % [36] et une durée de suivi nécessairement longue [37].

4. Proposition d'une approche thérapeutique raisonnée de la dépression au cours de l'anorexie mentale

La pratique clinique semble cependant en faveur d'une telle prescription dans plus de la moitié des cas. À l'admission dans un centre spécialisé, le traitement AD n'est maintenu que dans la moitié des cas, mais est introduit chez 25 % des patients non traités [6] : cela témoigne d'un traitement initial à la fois excessif pour certains patients et insuffisant pour d'autres. Cinq hypothèses peuvent expliquer cette fréquence élevée de prescription :

- une comorbidité : la prescription serait alors fidèle aux recommandations établies par consensus d'expert ;
- une prescription fondée sur des données favorables au traitement AD dans l'anorexie, non actualisées et provenant d'études aujourd'hui remises en cause ;
- une prescription « du désespoir » face à des pathologies difficiles à soigner ;
- une prescription inutile face à un diagnostic erroné d'EDM ;
- l'indication d'un traitement antidépresseur pour une autre comorbidité, par exemple anxieuse ou boulimique.

4.1. Éléments sémiologiques évocateurs d'un EDM comorbide

Compte tenu de la fréquence et de l'impact potentiel d'un EDM (risque suicidaire, péjoration de l'évolution), toute évaluation globale des patients souffrant d'AM doit inclure une investigation systématique de cette comorbidité. En effet, si une renutrition est souvent suffisante pour voir s'amender significativement une partie du cortège des éléments dépressifs [4], celle-ci ne traitera pas un EDM caractérisé, qui nécessitera parfois un traitement AD. Le diagnostic d'EDM chez les patients AM n'est pas aisé et ne fait l'objet d'aucun consensus. C'est pourquoi nous proposons une démarche d'évaluation, fondée sur des éléments diachroniques et synchroniques (incluant des données d'anamnèse familiale et individuelle,

la symptomatologie psychique et l'état physique), afin de tenter d'identifier les sujets qui pourraient bénéficier d'un traitement AD.

Les premiers éléments à prendre en compte dans cette évaluation sont les antécédents familiaux de trouble thymique. En effet, leur fréquence est particulièrement élevée dans l'AM : estimée autour 15 %, elle est du même ordre que celle retrouvée dans les populations de sujets dépressifs [38]. Ces troubles de l'humeur sont à la fois un facteur de risque de trouble du comportement alimentaire (TCA) (OR = 1,57 [1,32–1,86]) [39] mais aussi de dépression chez les descendants, ce qui accrédi terait pour certains l'hypothèse de facteurs héréditaires communs [40]. Il existe donc une association à travers les générations entre AM et trouble de l'humeur, et un antécédent avéré de trouble thymique chez les ascendants représente un élément d'alerte quant à l'existence d'un EDM comorbide chez le patient.

Il est également utile de considérer la chronologie d'apparition du tableau dépressif (symptômes et syndromes) relativement à l'AM. Cet aspect chronologique a été peu exploré dans les études épidémiologiques, alors qu'il reflète des situations dont la signification clinique n'est pas comparable :

- apparition de la dépression antérieure au début de l'AM (pour 25 % [41] à 30,1 % [29] des sujets) : un antécédent d'EDM est un facteur de risque d'apparition d'une AM (OR = 4,70 [1,97–11,19]) [42] et il diminue les chances de guérison de cette AM (OR = 0,17 [0,03–0,89]) [43]. Il date parfois de plusieurs mois ou années et a été spontanément résolutif, mais précède souvent directement le TCA. On peut d'ailleurs noter un effet curatif de la dénutrition sur la dépression : certains auteurs ont d'ailleurs fait l'hypothèse que la restriction alimentaire, via la déplétion aiguë en tryptophane, aurait un effet anxiolytique adaptatif sur une humeur dysphorique dans cette population [44]. En tout état de cause, cet antécédent de dépression, à une période où ni le tableau anorexique ni la dénutrition ne sont présents, est à notre sens un élément important en faveur d'une pathologie thymique franche et doit faire discuter un traitement par antidépresseur : il est le témoin de l'intrication physiologique et psychopathologique des mécanismes dépressifs et anorexiques chez ces patientes. Il n'est pas exceptionnel, dans notre expérience, que l'EDM qui s'était partiellement atténué avec l'instauration de l'AM resurgisse à l'amendement de la symptomatologie anorexique, ou qu'à l'inverse la renutrition ne soit possible qu'après la rémission de l'épisode dépressif ;
- apparition concomitante à l'épisode d'AM : c'est la période de l'AM durant laquelle les causes des manifestations dépressives sont les plus variées. Le plus souvent les symptômes dépressifs sont en lien avec l'intensité de la dénutrition ou l'apparition de symptômes boulimiques. La discrimination entre la survenue d'un véritable EDM ou des conséquences de la dénutrition, des soins imposés ou de la chronicité de l'AM est difficile, et l'épreuve de la renutrition ainsi qu'une analyse sémiologique et anamnétique fines aideront au diagnostic ;
- apparition à l'issue de la période d'AM : à cette période, les biais diagnostiques constitués par la dénutrition et les symptômes anorexiques sont éloignés, et la survenue d'un EDM (notamment en présence d'antécédents personnels ou familiaux) sera plus aisément différenciée d'un mouvement thymique réactionnel et passager, fréquemment contemporain de l'abandon des conduites anorexiques. Cette occurrence n'est pas rare, particulièrement dans le post-partum [45].

Il s'agit enfin de distinguer parmi les symptômes dépressifs rencontrés au cours de l'AM ceux qui signifieraient plus particulièrement un EDM, justifiant d'un traitement médicamenteux. Comme exposé précédemment, la dénutrition et le mode de fonctionnement anorexique produisent des manifestations de la lignée

dépressive. Ces éléments sont fréquents et non spécifiques d'un EDM comorbide : il ne faut donc pas se fonder sur leur présence pour le diagnostic d'EDM et d'un traitement antidépresseur. Il existe cependant des éléments sémiologiques plus spécifiques, qui sont hautement évocateurs d'une dépression associée. Parmi eux, on doit citer l'insomnie matinale (à différencier des difficultés d'endormissement) [46], les idées suicidaires et les gestes suicidaires [20], la variation diurne des symptômes dépressifs et la sévérité de cette variation, le sentiment de culpabilité (en dehors des considérations sur l'alimentation et le poids), le ralentissement psychomoteur (en dehors de la dénutrition profonde) ou la douleur morale [23].

4.2. Stratégie thérapeutique

On peut alors dégager 3 grandes situations cliniques (Fig. 1) au sein du tableau composite que constitue l'occurrence dépressive au cours de l'AM :

- d'un côté du spectre se situent les situations d'urgence thérapeutique du fait d'un tableau dépressif sévère associé à l'AM : la mélancolie ou l'EDM avec idées suicidaires menaçantes constituent des indications de traitement antidépresseur rapide en milieu hospitalier. Le traitement sera toujours associé à une renutrition et à la surveillance particulière des paramètres biologiques de tolérance (fonction rénale, hépatique, cardiaque) ;
- de l'autre côté du spectre, les symptômes dépressifs isolés et aspécifiques, liés à l'anorexie et à la dénutrition composant un tableau incomplet de syndrome dépressif relèvent d'une restauration nutritionnelle, qui suffira à les améliorer, de la même manière que les manifestations anxio-dépressives dues à l'évolution du cours de la maladie et à sa prise en charge constitueront un des axes du travail psychothérapique. Un traitement antidépresseur ne procurera pas de bénéfice dans ces situations ;
- entre ces deux pôles se trouvent la majorité des situations : les tableaux mixtes, où se mêlent les symptômes thymiques de sous-alimentation, ceux de la réaction aux soins et quelques éléments caractéristiques de la dépression caractérisée (décrits plus haut). Dans ces cas, s'il est légitime d'agir dans un premier temps sur l'état nutritionnel, l'apparition, l'aggravation ou la persistance de signes dépressifs spécifiques après renutrition, associés aux éléments d'anamnèse individuelle et familiale, formeront un faisceau d'arguments forts en faveur d'un EDM comorbide et donc du traitement par AD. Un recul de 6 semaines d'apports nutritionnels corrects est proposé par Woodside et Staab. [24] pour pouvoir juger de la régression des symptômes dépressifs liés à la malnutrition et décider de l'indication d'un traitement antidépresseur ;
- enfin, il existe d'autres indications potentielles d'un traitement antidépresseur au cours de l'AM. Les comorbidités anxieuses nécessitent elles aussi une analyse sémiologique méthodique, car leur intrication avec l'AM recèle les mêmes écueils que les comorbidités dépressives dont il est sujet ici. Par ailleurs, les manifestations boulimiques peuvent justifier d'un traitement par fluoxétine.

La question d'un traitement antidépresseur peut alors être soulevée. Dans la situation de l'AM, en l'absence de donnée fiable issue d'essais cliniques adaptés, on se réfère au cadre général des recommandations de la dépression de l'adolescent : on rappelle qu'une psychothérapie est indiquée en première intention et qu'un traitement médicamenteux n'est envisagé qu'en cas d'EDM sévère ou d'inefficacité de la psychothérapie [47]. Par ailleurs, en l'absence de donnée probante concernant une cible neuropharmacologique dans l'anorexie mentale, la question du choix de la molécule se pose alors moins en termes d'indication que de « non contre-indication » : le rapport bénéfice-risque doit être évalué

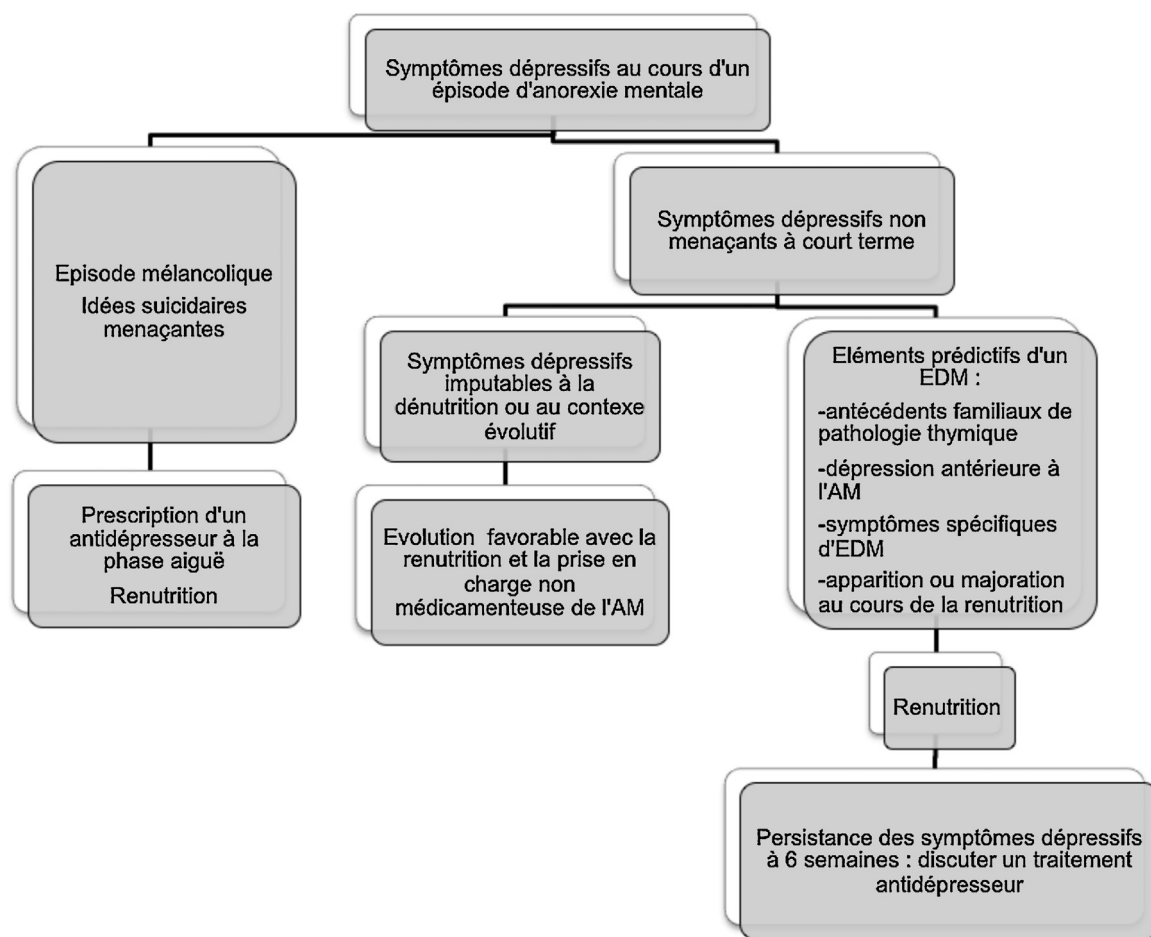


Fig. 1. Proposition de schéma thérapeutique pour les manifestations dépressives dans l'anorexie mentale de l'adolescent.

compte tenu des symptômes et complications dus à la dénutrition (risque de complications cardiaques, hépatiques et rénales). Ce rapport est très largement en défaveur des antidépresseurs tricycliques et IMAO, et on leur préfère un ISRS après un bilan standard du terrain somatique [34] comprenant de manière systématique un ECG (pour l'évaluation du risque de trouble du rythme et de la conduction cardiaque). Les ISRSNa et les autres antidépresseurs sont envisagés en seconde intention. En population adulte, cette prescription est réalisée selon les recommandations en vigueur, tandis que dans une population pédo-psychiatrique, elle est fréquemment faite hors AMM, comme dans 89 % des prescriptions d'antidépresseurs en pédiatrie [48], ce qui doit faire l'objet d'une explication à l'adolescent et à ses représentants légaux. L'augmentation du risque de fracture ostéoporotique sous antidépresseurs ISRS [49] nécessite une particulière surveillance de l'ostéodensitométrie chez les patientes AM à risque de déminéralisation osseuse. Enfin le maniement des antidépresseurs chez l'adolescent dépressif justifie une vigilance particulière concernant le risque suicidaire [50]. On choisit la posologie utilisée couramment chez l'adolescent, hormis les cas de dénutrition sévère accompagnée d'insuffisance rénale ou hépatique [24] ou la posologie initiale sera basse, puis augmentée en fonction de la tolérance clinique et biologique. La question de l'absorption effective et de l'observance doit être posée, en particulier chez les patientes souffrant d'anorexie avec conduites de purge et notamment en cas d'inefficacité thérapeutique : beaucoup de ces patientes craignent une prise de poids induite par ces médicaments ; il est utile de les informer que ce n'est pas l'objectif de la prescription et que cette prise de poids est généralement négligeable dans cette population.

5. Conclusion

L'AM et la dépression sont fréquemment associées, sans relation causale identifiée, dans un tableau composite mêlant symptômes dépressifs dus à la dénutrition ou au contexte évolutif de la maladie, et authentique EDM comorbide. Cette intrication physiologique et psychopathologique rend difficile la discrimination des différents éléments dépressifs, d'autant plus que cette association est fluctuante au cours du temps, et variable d'un sujet à l'autre. Dans la pratique clinique, il existe un consensus en faveur de l'utilisation des AD chez certaines patientes anorexiques déprimées, malgré l'absence de données de la littérature appuyant cette pratique. Cet état de fait peut être expliqué en partie par la difficulté de réaliser des essais dans cette population et par la complexité du diagnostic différentiel entre AM et EDM. Nous proposons un arbre décisionnel pour guider le clinicien face à ces situations.

Il doit dans un premier temps effectuer un examen clinique à la recherche d'éléments transversaux et longitudinaux orientant vers le diagnostic d'EDM et faisant envisager la prescription d'antidépresseurs. Cette éventuelle prescription doit toujours être associée au traitement de référence de l'AM [34] : suivi multifocal somatique, psychiatrique et psychothérapique (individuel et familial), ambulatoire et/ou hospitalier selon la sévérité clinique. La dimension dépressive dans l'anorexie mentale est une cible thérapeutique centrale, tant pour la prise en charge aiguë du TCA que pour la réduction de la mortalité suicidaire. Elle implique un suivi attentif au long cours et une surveillance des récurrences thymiques ultérieures (notamment la dépression du post-partum ou l'évolution vers un trouble bipolaire). Compte tenu du manque

d'évaluation de cette stratégie thérapeutique, on peut souhaiter la mise en place d'études évaluant plus finement l'efficacité spécifique de ces traitements sur la population de sujets souffrant d'AM et présentant un EDM, qui est la population cible chez qui on attend le bénéfice d'une telle prescription. Enfin, la question des comorbidités anxieuses, très fréquentes dans l'AM [24], ainsi que celle des manifestations boulimiques, n'entraient pas dans le cadre de notre présente réflexion, mais ces troubles peuvent également justifier d'un traitement par antidépresseur selon les indications classiquement décrites, et avec des précautions similaires à celles évoquées ici en ce qui concerne leur intrication complexe avec l'AM.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed Washington, D.C. USA: American Psychiatric Association; 2013.
- [2] Roux H, Chapelon E, Godart N. Épidémiologie de l'anorexie mentale : revue de la littérature. *Encéphale* 2013;39(2):85–93.
- [3] Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19(4):389–94.
- [4] Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, et al. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2007;61(3):348–58.
- [5] Steinhausen H-C. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* 2002;159(8):1284–93.
- [6] Rabot M [Mémoire dans le cadre de l'obtention du Diplôme Inter-Universitaire de Psychopharmacologie générale et spécialisée] Quels médicaments sont utilisés dans l'anorexie mentale ? De la théorie à la pratique quotidienne : résultats préliminaires. Université Pierre-et-Marie-Curie Paris VI; 2013.
- [7] Godart N, Perdereau F, Rein Z, et al. Comorbidity studies of eating disorders and mood disorders. Critical review of the literature. *J Affect Disord* 2007;1–3:37–49.
- [8] Godart N, Flament MF, Perdereau F, et al. Comorbidity between eating disorders and anxiety disorders: a review. *Int J Eat Disord* 2002;32(3):253–70.
- [9] Fazeli PK, Calder GL, Miller KK, et al. Psychotropic medication use in anorexia nervosa between 1997 and 2009. *Int J Eat Disord* 2012;45(8):970–6.
- [10] Bulik CM, Berkman ND, Brownley KA, et al. Anorexia nervosa treatment: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Eat Disord* 2007;40(4):310–20.
- [11] Mischoulon D, Eddy KT, Keshaviah A, et al. Depression and eating disorders: treatment and course. *J Affect Disord* 2011;130(3):470–7.
- [12] Hudson JI, Pope HG, Jonas JM, et al. Phenomenologic relationship of eating disorders to major affective disorder. *Psychiatry Res* 1983;9(4):345–54.
- [13] Mattar L, Huas C, Duclos J, et al. Relationship between malnutrition and depression or anxiety in Anorexia Nervosa: a critical review of the literature. *J Affect Disord* 2011;132(3):311–8.
- [14] Casper RC. Depression and eating disorders. *Depress Anxiety* 1998;8(Suppl. 1):96–104.
- [15] Johnson-Sabine EC, Wood KH, Wakeling A. Mood changes in bulimia nervosa. *Br J Psychiatry* 1984;145:512–6.
- [16] Keys A, Brožek J, Henschel A, Mickelsen O, et al. The Biology of Human Starvation. Minneapolis, USA: University of Minnesota Press; 1950.
- [17] APA Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Comprehensive Guidelines and Guideline Watches. 1st ed. Arlington, USA: American Psychiatric Association; 2006.
- [18] Gauthier C, Hassler C, Mattar L, et al. Symptoms of depression and anxiety in anorexia nervosa: links with plasma tryptophan and serotonin metabolism. *Psychoneuroendocrinology* 2014;39:170–8.
- [19] Mattar L, Huas C, EVHAN group. Relationship between affective symptoms and malnutrition severity in severe Anorexia Nervosa. *PloS One* 2012;7(11):e49380.
- [20] Laessle RG, Schweiger U, Pirke KM. Depression as a correlate of starvation in patients with eating disorders. *Biol Psychiatry* 1988;23(7):719–25.
- [21] Casper RC, Eckert ED, Halmi KA, et al. Bulimia. Its incidence and clinical importance in patients with anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(9):1030–5.
- [22] Foulon C, Guefi JD, Kipman A, et al. Switching to the bingeing/purging subtype of anorexia nervosa is frequently associated with suicidal attempts. *Eur Psychiatry* 2007;22(8):513–9.
- [23] Mourout L [Thèse d'Exercice pour le Doctorat en Médecine.] Doit-on traiter la dépression dans l'anorexie mentale ? Étude prospective sur les critères de prescription d'un traitement antidépresseur lors de l'hospitalisation de patientes anorexiques à l'adolescence. France: Université Claude-Bernard Lyon I; 2000.
- [24] Woodsides BD, Staab R. Management of psychiatric comorbidity in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *CNS Drugs* 2006;20(8):655–63.
- [25] Naab S, Schlegel S, Korte A, et al. Effectiveness of a multimodal inpatient treatment for adolescents with anorexia nervosa in comparison with adults: an analysis of a specialized inpatient setting: treatment of adolescent and adult anorexics. *Eat Weight Disord* 2013;18(2):167–73.
- [26] Guilbaud O. Troubles anxio-dépressifs et état nutritionnel dans l'anorexie mentale. Lettre scientifique de l'Institut français de la nutrition; 2009. p. 136.
- [27] Kennedy SH, Kaplan AS, Garfinkel PE, et al. Depression in anorexia nervosa and bulimia nervosa: discriminating depressive symptoms and episodes. *J Psychosom Res* 1994;38(7):773–82.
- [28] Halvorsen I, Andersen A, Heyerdahl S. Good outcome of adolescent onset anorexia nervosa after systematic treatment. Intermediate to long-term follow-up of a representative county-sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13(5):295–306.
- [29] Radon L [Mémoire de Master 2 Recherche en Psychologie.] Évolution de la dépression 13 ans après une hospitalisation pour anorexie mentale : lien avec l'état clinique et les antécédents familiaux de dépression. France: Université Paris V Descartes; 2014.
- [30] Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE, et al. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2001;49(7):644–52.
- [31] Walsh BT, Kaplan AS, Attia E, et al. Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(22):2605–12.
- [32] Fassino S, Leombruni P, Daga G, et al. Efficacy of citalopram in anorexia nervosa: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12(5):453–9.
- [33] Santonastaso P, Friederici S, Favaro A. Sertraline in the treatment of restricting anorexia nervosa: an open controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11(2):143–50.
- [34] Haute Autorité de santé. Anorexie mentale : prise en charge. Recommandations de bonne pratique. Haute Autorité de santé, France. <http://www.has-sante.fr>.
- [35] Aigner M, Treasure J, Kaye W, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry* 2011;12(6):400–43.
- [36] Crow SJ, Mitchell JE, Roerig JD, et al. What potential role is there for medication treatment in anorexia nervosa? *Int J Eat Disord* 2009;42(1):1–8.
- [37] Lock J, Brandt H, Woodsides B, et al. Challenges in conducting a multi-site randomized clinical trial comparing treatments for adolescent anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2012;45(2):202–13.
- [38] Perdereau F, Faucher S, Wallier J, et al. Family history of anxiety and mood disorders in anorexia nervosa: review of the literature. *Eat Weight Disord* 2008;13(1):1–13.
- [39] Bould H, Koupil I, Dalman C, et al. Parental mental illness and eating disorders in offspring: Parent Mental Illness, Offspring Eating Disorders. *Int J Eat Disord* 2014.
- [40] Wade TD, Bulik CM, Neale M, et al. Anorexia nervosa and major depression: shared genetic and environmental risk factors. *Am J Psychiatry* 2000;157(3):469–71.
- [41] Smith C, Feldman SS, Nasserbakht A, et al. Psychological characteristics and DSM-III-R diagnoses at 6-year follow-up of adolescent anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32(6):1237–45.
- [42] Sihvola E, Keski-Rahkonen A, Dick DM, et al. Prospective associations of early-onset Axis I disorders with developing eating disorders. *Compr Psychiatry* 2009;50(1):20–5.
- [43] Keski-Rahkonen A, Raevuori A, Bulik CM, et al. Factors associated with recovery from anorexia nervosa: a population-based study. *Int J Eat Disord* 2014;47(2):117–23.
- [44] Kaye WH, Barbarich NC, Putnam K, et al. Anxiolytic effects of acute tryptophan depletion in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2003;33(3):257–67 [discussion 268–70].
- [45] Hoffman ER, Zerwas SC, Bulik CM. Reproductive issues in anorexia nervosa. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2011;6(4):403–14.
- [46] Piran N, Kennedy S, Garfinkel PE, et al. Affective disturbance in eating disorders. *J Nerv Ment Dis* 1985;173(7):395–400.
- [47] Antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé; 2005.
- [48] Winterfeld U, Le Heuzey M-F, Acquaviva E, et al. Psychotropic medication use in the child and adolescent psychiatry wards of a French hospital. *Pharm World Sci* 2008;30(5):600–4.
- [49] Verdel BM, Souverein PC, Egberts TCG, et al. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. *Bone* 2010;47(3):604–9.
- [50] Purper-Ouakil D, Cohen D, Flament M-F. Les antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent : mise au point des données d'efficacité et de tolérance. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2012;60(1):20–9.