HAL
open science

Anorexie mentale prépubère et familles : approches génétique et environnementale. Une étude observationnelle auprès d'une cohorte de 17 patientes et de leurs parents

Béatrice Safrano-Adenet

To cite this version:

Béatrice Safrano-Adenet. Anorexie mentale prépubère et familles : approches génétique et environnementale. Une étude observationnelle auprès d'une cohorte de 17 patientes et de leurs parents. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01062866

HAL Id: dumas-01062866

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062866v1

Submitted on 10 Sep 2014

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.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014 N° 3027

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 16 mai 2014 par

Madame Béatrice SAFRANO-ADENET
Née le 5 janvier 1983 à Pointe-à-Pitre

ANOREXIE MENTALE PREPUBERE ET FAMILLES : APPROCHES GENETIQUE ET ENVIRONNEMENTALE

Une étude observationnelle auprès d'une cohorte
de 17 patientes et de leurs parents

Directeur de thèse

Madame le Docteur Anne GAÏFFAS

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD	Président
Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE	Juge
Monsieur le Professeur Pascal BARAT	Juge
Madame le Docteur Stéphanie BIOULAC	Juge
Monsieur le Docteur David MISDRAHI	Juge

Rapporteur

Monsieur le Professeur Louis JEHEL

Remerciements

A notre rapporteur,

Monsieur le Professeur Louis JEHEL,

Docteur en Médecine, Psychiatre, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier et Chef du service de Psychiatrie et Psychologie médicale, Psychotraumatologie et Addictologie à l'*Hôpital Pierre-Zobda-Quitman, Martinique*.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de cette thèse et vous nous permettez aujourd'hui de la soutenir. Nous vous remercions du temps consacré et de l'intérêt porté à ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de toute notre reconnaissance.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE,

Docteur en Médecine, Psychiatre, Professeur des Universités, Chercheur, Praticien Hospitalier et Coordonateur du Centre expert de la dépression résistante Région Aquitaine (CERPAD), Pôle de psychiatrie générale et Universitaire (3/4/7), *Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*.

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail. En acceptant d'être membre de ce jury, vous nous permettez de vous transmettre toute notre admiration pour votre enseignement dispensé au cours de notre DES et votre rigueur clinique. Ces qualités ont positivement influencé notre manière d'aborder la psychiatrie et notre pratique clinique.

Monsieur le Professeur Pascal BARAT,

Docteur en Médecine, Pédiatre, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier et Chef du service Endocrinologie et diabétologie pédiatrique, *Hôpital des enfants, CHU Pellegrin,*

Bordeaux.

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de juger ce travail. Votre regard de somaticien concernant cette pathologie à la frontière de nos deux disciplines donne un intérêt tout particulier à votre jugement.

Madame le Docteur Stéphanie BIOULAC,

Docteur en Médecine, Psychiatre, Docteur en neurosciences, Praticien Hospitalier, Pôle Universitaire de Pédopsychiatrie, *Centre Hospitalier Charles Perrens,* Responsable du Service Universitaire d'Hospitalisation pour Enfants et Adolescents, *Centre Jean Abadie, CHU, Bordeaux*.

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail. Nous sommes particulièrement attentif à votre jugement du fait de votre grande expérience de l'anorexie mentale de l'enfant et du préadolescent. Nous gardons un excellent souvenir de nos différents passages, trop brefs, dans votre service lors de nos semestres au sein du Pôle. Vos qualités humaines et votre professionnalisme sont pour nous un exemple.

Monsieur le Docteur David MISDRAHI,

Docteur en Médecine, Psychiatre, Praticien Hospitalier, Responsable de l'Unité Lescure 2, Pôle de Psychiatrie générale et Universitaire (3/4/7), *Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*.

Vous nous faites l'honneur et le plaisir de juger ce travail. L'intérêt que vous y avez porté, et les conseils que vous nous avez apportés dans les premiers temps de sa rédaction nous ont été très utiles. Nous avons beaucoup apprécié de travailler à vos côtés lors de notre passage dans votre service. Votre bienveillance, votre bonne humeur, mais surtout votre grand sens clinique ont parfois fait vaciller nos certitudes concernant notre orientation en pédopsychiatrie. Ce travail nous donne l'occasion de vous remercier et de vous exprimer mon admiration.

A notre directeur de thèse,

Madame le Docteur Anne GAÏFFAS

Docteur en Médecine, Psychiatre, Praticien Hospitalier, Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant de l'Adolescent, *Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*.

Chère directrice, sois assurée de toute ma reconnaissance pour ta confiance, ton soutien, mais surtout ta patience témoignés tout au long de ce travail de thèse. Tes qualités humaines et cliniques nous ont permis d'acquérir une véritable compétence en matière de trouble du comportement alimentaire de l'enfant. Je t'exprime ici toute ma gratitude pour tout le temps que tu auras su consacrer à ce travail et pour avoir toujours su me rassurer et m'encourager dans mes nombreux moments de doute.

A notre président,

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD

Docteur en Médecine, Psychiatre, Professeur des Universités, Coordinateur Régional du DES de Psychiatrie, Praticien Hospitalier, Chef du Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, *Centre Hospitalier Charles Perrens*, Bordeaux.

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de présider notre jury de thèse. Veuillez nous permettre de vous exprimer toute notre reconnaissance pour votre enseignement et votre accompagnement au cours de notre internat. Votre bienveillance et vos qualités humaines ont su confirmer notre intérêt initial pour la pédopsychiatrie. Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez témoignée au cours de nos différents semestres au sein de votre pôle. Nous vous remercions également pour votre contribution à ce travail, vos conseils avisés et vos encouragements répétés dans les moments difficiles.

Aux équipes qui m'ont accueilli durant ces quatre années d'internat.

Merci à l'équipe de la consultation spécialisée en TCA du CCS de l'Hôpital Charles Perrens. Anne, Christelle et Christine, merci de m'avoir accueillie durant ces quelques mois avec beaucoup de bienveillance et d'avoir su m'intégrer comme un membre à part entière de votre équipe.

Merci au Dr Emmanuel AUGEREAU et à l'équipe de Service G04 du Centre Hospitalier des Pyrénées pour m'avoir accompagnée dans mes premiers pas d'interne en psychiatrie. Merci Emmanuel pour ton encadrement et pour avoir su, dès le début de mon internat, me confirmer dans une vision pragmatique et scientifique de la psychiatrie mais aussi pour avoir su aiguiser mon intérêt pour les thérapies cognitives et comportementales.

Merci au Docteur Yves Le Loher et son équipe du Centre de crise pour adolescents du Centre hospitalier des Pyrénées. Merci Yves pour la confiance que tu m'auras témoignée dès le départ, malgré mon peu d'expérience.

Merci au Docteur Laurent Glenisson et l'équipe de l'Unité intersectorielle de Gérontopsychiatrie du Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte du Centre hospitalier Charles Perrens.

Merci au Docteur Nicole Nathou et l'équipe de Psychiatrie Adulte G04 du Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre/ Abymes. Vous avez su confirmer ma volonté de rentrer exercer mon art sur mon île natale. Apporter ma contribution à l'amélioration de l'offre de soins en Guadeloupe est désormais ma priorité.

Je remercie tout particulièrement l'équipe de l'Unité ambulatoire pour les jeunes enfants et le Docteur Véronique TAUZIET. Merci de m'avoir accompagnée et ménagée durant ma grossesse ; votre bienveillance a rendu cette expérience d'autant plus agréable. Véronique, tu m'auras permis de m'ouvrir à l'approche psychodynamique. Ta pertinence clinique et ta bienveillance envers les familles ont positivement influencé ma pratique de la psychiatrie de l'enfant.

Merci aux Docteurs Misdrahi, Ferrière et Lacouture et l'équipe de l'Unité Lescure 2 du Centre hospitalier Charles Perrens. Merci pour ces six mois de coopération qui m'ont confirmés que l'on pouvait allier travail efficace et bonne humeur.

Merci au Docteur Jean Campmas et les équipes des CSMI de Blanquefort et de Bordeaux Nord. Un remerciement particulier à Noëlle, Françoise, Marie-Anne et Francine pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et vos encouragements.

A toutes les familles qui ont accepté de participer à mon étude.

A mes proches,

A tous les membres de ma famille et de ma belle-famille pour leur soutien et leur confiance indéfectible.

A toutes les femmes de ma vie, "fanm doubout", exemples de réussite et de droiture, qui m'ont permis de devenir la femme et la mère que je suis aujourd'hui. Merci à mes tantes, Eliane, Claudie, Josy, Cosette, ma belle-mère adorée Katia et mes cousines Valérie et Astrid, qui ont assuré l'intérim auprès de mon fils avec brio durant ces semaines d'éloignement. Un remerciement particulier à Jacqueline Cachemire Thôle, mère spirituelle qui m'aura transmis l'amour de la danse et de la tradition de mon pays.

A mon grand-père, Marcel, mon protecteur de toujours et ma grand-mère, Roméa, qui m'a toujours accompagnée dans mon cœur.

Merci à "mes Pionet", pour nos longues conversations téléphoniques, bientôt de vive voix, notre complicité et nos fous rires. C'est avec confiance que vous participez à l'éducation de notre fils et c'est un bonheur de partager avec vous l'arrivée prochaine de votre petite puce.

A mon cousin Kény, je suis persuadée que tu sauras guider mon fils et lui donner des conseils précieux pour qu'il grandisse en sagesse.

A mes belles-cousines devenues si proches, Emilie, Johanna, Marjorie, Gaëlle.

A mes témoins, Margot, Marie-Noëlle, Paméla et mon cher cousin Patrice. Vous m'avez accompagnée dans ce nouveau moment important de ma vie. Ma Margounette, notre prochain éloignement géographique ne me fait en rien craindre pour l'intensité de notre amitié.

A mes amies de toujours, Odile, Laurence, Jovenka, Annie-Claude, Nicole et Sindy, Laura;

l'amour de la danse nous a rapproché et donné lieu à une amitié fraternelle. Je suis fière de voir les femmes et les mères que vous êtes devenues.

A mes amis médecins "Antillais et fiers de l'être" et leurs familles, certains déjà rentrés au pays que je vais bientôt retrouver, d'autres que je quitte en partant de Bordeaux: Peggy, Didier, Maya, Yannis, Clément.

A mes amis psychiatres, Julien, Mathieu, Clarisse, Cécile, et bien d'autres… Nos aventures paloises nous ont rapproché et ont conduit à des amitiés sincères ; merci pour tous ces bons moments. Merci à mes co-thésardes préférées pour avoir su rendre plus supportable le stress des derniers moments. Ma bichette, je suis sure que notre amitié survivra à l'éloignement.

A tous mes petits protégés: Nora, Ines, Kwési, Mehdi, Yannick, Maelys, Nina, Kimani, Mooné, Loanne, Louanne, Raphaël, Isia, Nahuel, et tous les autres.

A mes amours

A ma mère, Nicole. Merci pour tous tes sacrifices et ton amour sans limite. Tu as su me transmettre tes valeurs et tes qualités humaines mais surtout ton souci de l'autre et l'amour des enfants. Merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir toujours respecté mes choix.

A mon mari, mon partenaire, mon co-équipier, Axel. Nos retrouvailles ont été une véritable bénédiction. Merci pour ta patience, ton soutien sans faille et le courage dont tu as fait preuve pour garder notre fils aussi heureux et épanoui en mon absence. Ta participation active à ce travail de thèse aura été décisive.

A mon trésor, mon « Loulou-coco », mon Tim-Tim d'amour, ma plus grande réussite. Pour tout le courage dont tu as fait preuve du haut de tes « 1 an » au cours de ces 77 jours d'éloignement. Je m'émerveille chaque jour de tes progrès et de ta vivacité.

Table des matières

INTRODUCTION 14

I. ANOREXIE MENTALE PREPUBERE : PRESENTATION CLINIQUE 16

I.1. HISTORIQUE : L'ANOREXIE MENTALE AU FIL DES SIECLES – EVOLUTION DU MODELE DE COMPREHENSION 16
I.1.1. LA « PREHISTOIRE » DE L'ANOREXIE MENTALE 16
I.1.2. DU XVIIE AU XIXE SIECLE : EMERGENCE DE L'ANOREXIE MENTALE COMME ENTITE NOSOGRAPHIQUE 17
I.1.3. XXE SIECLE : EVOLUTION DU MODELE THEORIQUE 18
I.1.3.1. Le modèle psychanalytique 18
I.1.3.2. Le modèle organiciste : neurologique et endocrinien 19
I.1.3.3. Le modèle psychosomatique 20
I.1.3.4. Le modèle familial systémique 20
I.1.3.5. Le modèle développemental 21
I.1.3.6. Le modèle cognitif et comportemental 21
I.1.4. L'ANOREXIE MENTALE PREPUBERE 23
I.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE L'ANOREXIE MENTALE PREPUBERE 26
I.2.1. INCIDENCE 26
I.2.2. PREVALENCE 29
I.2.3. TAUX DE MORTALITE 30
I.3. CRITERES DIAGNOSTIQUES DE L'ANOREXIE MENTALE CHEZ L'ENFANT 33
I.3.1. L'ANOREXIE MENTALE DANS LES CLASSIFICATIONS INTERNATIONALES 33
I.3.1.1. CIM-10 33
I.3.1.2. DSM IV-TR 34
I.3.1.3. Les avancées du DSM-5 34
I.3.2. L'ANOREXIE MENTALE DANS LES CLASSIFICATIONS SPECIFIQUES DE L'ENFANT 38
I.3.2.1. Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent 38
I.3.2.2. Classification Great Ormond Street Hospital (GOSH) 39
I.3.2.3. Classification de Chatoor et Surles 40
I.4. OUTILS D'EVALUATION DE L'ANOREXIE MENTALE CHEZ L'ENFANT 43
I.4.1. ENTRETIENS STRUCTURES ET SEMI-STRUCTURES 43
I.4.2. AUTO-QUESTIONNAIRES 44
I.5. DIAGNOSTIC POSITIF ET SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE DE L'ANOREXIE MENTALE 46
I.5.1. DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE NORMAL AU TROUBLE 46
I.5.2. ASPECTS SEMIOLOGIQUES DE L'ANOREXIE MENTALE PREPUBERE 46
I.5.2.1. La triade symptomatique 47
I.5.2.2. Les symptômes alimentaires 49
I.5.2.3. Les préoccupations corporelles ou pondérales 50
I.5.2.4. Comportements compensatoires 50
I.5.2.5. Crises de boulimie 51
I.5.2.6. Aspects cognitifs 51
I.5.2.7. Aspects affectifs 53
I.5.2.8. L'anorexie mentale prépubère chez le garçon 54
I.6. COMORBIDITES PSYCHIATRIQUES 56
I.6.1. TROUBLES ANXIEUX 56
I.6.1.1. Troubles de l'humeur 57
I.6.1.2. Abus/dépendances de substances psychoactives 57
I.6.1.3. Tempérament et trouble de la personnalité 58
I.7. COMPLICATIONS SOMATIQUES 59
I.7.1.1. Complications à court et moyen termes 59
I.7.1.2. Complications à long terme 60
I.8. EXAMENS PARACLINIQUES 63

I.8.1. BILAN BIOLOGIQUE 63
I.8.2. EXPLORATIONS METABOLIQUES ET ENDOCRINIENNES 63
I.8.3. AUTRES EXPLORATIONS SOMATIQUES 64
I.9. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 67
I.9.1. LES CAUSES ORGANIQUES A ELIMINER 67
I.9.2. LES CAUSES PSYCHIATRIQUES A ELIMINER 67
I.10. PRISE EN CHARGE 69
I.10.1. PRISE EN CHARGE SOMATIQUE ET NUTRITIONNELLE 69
I.10.2. PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE 72
I.10.2.1. Les traitements psychotropes 72
I.10.2.2. Traitements substitutifs des complications somatiques 74
I.10.3. PRISE EN CHARGE PSYCHOTHERAPEUTIQUE 75
I.10.3.1. L'approche familiale 75
I.10.3.2. Psychothérapie individuelle 75
I.10.3.3. Psychothérapie de groupe 77
I.10.4. PRISE EN CHARGE PSYCHO-SOCIALE 77

II. APPROCHES FAMILIALES DANS LE MODELE ETIOPATHOGENIQUE DE L'AM PREPUBERE 81

II.1. APPROCHE ENVIRONNEMENTALE 82
II.1.1. LE MODELE ATTACHEMENTISTE APPLIQUE AUX TCA 82
II.1.1.1. Théorie de l'attachement 82
II.1.1.2. Attachement et anorexie mentale 84
II.1.2. LES MODELES FAMILIAUX SYSTEMIQUES 86
II.1.2.1. Notion de causalité familiale 86
II.1.2.2. Facteurs familiaux prédictifs du devenir 88
II.1.2.3. Facteurs familiaux dans l'anorexie mentale prépubère 89
II.1.3. MODELE COGNITIVO-COMPORTEMENTAL 90
II.1.3.1. Paradigme d'apprentissage opérant 90
II.1.3.2. Paradigme d'apprentissage social 90
II.2. APPROCHE GENETIQUE 93
II.2.1. QUELQUES CONCEPTS DE PSYCHIATRIE GENETIQUE 93
II.2.2. ÉTUDES FAMILIALES 94
II.2.2.1. Études d'agrégation familiale 94
II.2.2.2. Études de jumeaux 95
II.2.2.3. Études d'adoption 99
II.2.2.4. Limites du phénotype et endophénotypes de l'AM 100
II.2.3. ETUDES DE GENETIQUE MOLECULAIRE 104
II.2.3.1. Bases neuro-biologiques de la génétique moléculaire 104
II.2.3.2. Centres régulateurs de la faim et neuropeptides orexigènes et anorexigènes 104
II.2.3.3. Facteurs hormonaux impliqués dans la régulation à long terme du bilan énergétique 105
II.2.3.4. Les études de liaison 107
II.2.3.5. Les études d'association 108
II.2.3.6. Les études pangénomiques 110
II.3. APPROCHE EPIGENETIQUE ET INTERACTION GENE-ENVIRONNEMENT 115
II.3.1. BASES THEORIQUES DE L'EPIGENETIQUE 115
II.3.2. APPLICATIONS AUX RECHERCHES SUR L'ANOREXIE MENTALE 115
II.3.3. UN EXEMPLE D'INTERACTION GENE-ENVIRONNEMENT : LE CYCLE DE RISQUE DE L'AM 117

III. ÉTUDE CLINIQUE 120

III.1. JUSTIFICATIF DE L'ETUDE 120
III.2. METHODE 122
III.2.1. POPULATION 122
III.2.1.1. Lieu de recrutement 122

III.2.1.2. Critères d'inclusion de la population cible 122
III.2.1.3. Critères d'exclusion 122
III.2.1.4. Effectif 123
III.2.2. DEROULEMENT DE L'ETUDE 123
III.2.3. DONNEES DE LA POPULATION 124
III.2.4. OUTILS D'EVALUATION DES PARENTS 124
III.2.4.1. Questionnaire semi-structuré 124
III.2.4.2. EAT-40 125
III.2.4.3. MINI 125
III.2.5. ANALYSE STATISTIQUE 125
III.3. RESULTATS 127
III.3.1. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION CIBLE 127
III.3.1.1. Données démographiques 127
III.3.1.2. Données cliniques 127
III.3.2. ANALYSE DESCRIPTIVE DES PARENTS 129
III.3.2.1. Données démographiques des parents 129
III.3.2.2. Données cliniques des parents 131
III.3.3. ANALYSE DES CORRELATIONS ENTRE LES VARIABLES QUANTITATIVES 136
III.3.4. ANALYSE DES DONNEES EN FONCTION DE L'EXISTENCE DE DIFFICULTES ALIMENTAIRES PRECOCES CHEZ LES PATIENTES 138
III.4. DISCUSSION 140

CONCLUSION 147

BIBLIOGRAPHIE 149

ANNEXES 167

ANNEXE A. INDEX DES FIGURES 168
ANNEXE B. INDEX DES TABLEAUX 169
ANNEXE C. CLASSIFICATION DE TANNER 170
ANNEXE D. EAT-40 171
ANNEXE E. QUESTIONNAIRE PERE ET MERE 174
ANNEXE F. ARBRE DIAGNOSTIQUE DE L'ANOREXIE MENTALE 178
ANNEXE G. SERMENT D'HIPPOCRATE ..... ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

Glossaire

ADN	Acide désoxyribonucléique.
AM	Anorexie mentale.
APA	*American Psychiatric Association*, Association Américaine de Psychiatrie.
ARFID	*Avoidant/restrictive food intake disorder*, « trouble évitement/restriction de la prise alimentaire ». Item du DSM-5.
BN	Boulimie nerveuse.
CFTMEA	Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent.
CIM	Classification internationale des maladies (en anglais *International Classification of Diseases*, ICD) développée par l'OMS.
DAP	Difficultés alimentaires précoces.
DSM	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, « Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ». Classification des troubles mentaux développée par l'APA.
DZ	Dizygote.
EAT-40	*Eating Attitudes Test*.
CGAS	*Candidate gene association studies*, études d'association de gènes candidats.
EBM	*Evidence-Based Medicine*. Traductions françaises multiples, « médecine fondée sur des éléments probants », « médecine fondée sur les faits », etc.
ECG	Électrocardiogramme.
EDM	Épisode dépressif majeur.
EDNOS	*Eating disorders not otherwise specified*, « troubles du comportement alimentaire non spécifiés ». Item du DSM.
GCAN	*Genetic Consortium for Anorexia Nervosa*, Consortium de génétique pour l'anorexie mentale.
GOSH	Classification *Great Ormond Street Hospital* établie par Lask *et al*. (1992).
GWAS	*Genome wide association studies*, études d'association pangénomiques.
hGH	*Human growth hormone*, hormone de croissance.
IGF-1	*Insulin-like growth factor-1*, autrefois appelé somatomédine.
IMC	Indice de masse corporelle (kg/m^2), grandeur permettant d'évaluer la corpulence d'un individu. Également appelé indice de Quetelet en référence à son inventeur, le belge Adolphe Quetelet (1796-1874).

ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.
MEBS	*Minnesota Eating Behavior Survey*. Outil d'évaluation des TCA chez l'enfant de plus de 11 ans et l'adulte, autrefois appelé *Minnesota Eating Disorders Inventory* (M-EDI) du fait de sa dérivation de l'EDI.
MINI	*Mini International Neuropsychiatric Interview*. Outil d'évaluation des troubles psychiatriques principaux.
MZ	Monozygote.
NEDC	Nutrition entérale à débit constant.
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
SMR	*Standardized mortality ratio*, taux standardisé de mortalité.
SNP	*Single polymorphism nucleotide*, polymorphisme nucléotidique simple.
SRI	Syndrome de renutrition inappropriée.
TAG	Trouble anxieux généralisé.
TCA	Trouble du comportement alimentaire.
TCC	Thérapie cognitive et comportementale.
TOC	Trouble obsessionnel-compulsif.
VMH	*Ventromedial hypothalamus*, le plus souvent dénommé *ventromedial nucleus*, noyau ventro-médian de l'hypothalamus.

Introduction

L'anorexie mentale (AM), en anglais *anorexia nervosa*, est une maladie profondément complexe qui ravage à la fois le corps et l'esprit. Les sujets présentant ce trouble du comportement alimentaire (TCA) sont incapables de maintenir un poids du corps normal, et tombent souvent bien en dessous de 85 % de leur poids idéal. Malgré l'aggravation de la cachexie, ils continuent à être obsédés par la prise de poids, sont insatisfaits par la forme qu'ils perçoivent de leur corps, et s'engagent dans un cortège de comportements destinés à perpétuer la perte de poids.

Il s'agit d'une pathologie grave puisqu'elle présente, avec les troubles liés à l'abus de substance, le taux de mortalité le plus élevé de tous les troubles mentaux (1).

Longtemps considérée comme une pathologie féminine de la puberté (pic d'incidence entre 15 et 19 ans), on sait désormais que l'anorexie mentale peut tout autant concerner les hommes, les femmes plus âgées, et de manière plus préoccupante les enfants et les pré-adolescents qui, encore en pleine croissance, ne parviennent plus à augmenter leur poids et bien souvent leur taille. Le trouble a ainsi été plus souvent exploré dans les populations jeunes ces dernières années, et bien que cela reste une pathologie relativement rare, il semble de plus en plus fréquents dans cette tranche d'âge – quel que soit le pays ou la culture. Ce phénomène est corrélé à la pratique clinique, avec la constatation d'un rajeunissement manifeste des files-actives des consultations spécialisées en TCA.

L'anorexie mentale prépubère questionne quant aux mécanismes qui conduisent des enfants si jeunes à s'inscrire dans de tels comportements et à présenter une telle détermination dans la quête de la minceur. Or, ces vingt dernières années, avec l'avènement du modèle bio-psycho-social pour la compréhension des troubles psychiatriques, de nombreuses avancées ont été faites concernant le modèle étiopathogénique. A l'origine, l'anorexie mentale était uniquement vue comme le résultat de facteurs sociaux et culturels et non comme un trouble développemental ou biologique (2). Un siècle après la formalisation du concept psychiatrique par Lasègue en 1873, ce trouble était encore communément admis comme une névrose féminine, non-spécifique, induite par un environnement familial dysfonctionnel. Si l'on ne peut pas nier le poids des facteurs familiaux, depuis les années 1990, les résultats convergents des études familiales et de jumeaux amènent à supposer une forte composante génétique dans le développement du trouble. Cependant, les connaissances en matière de génétique de l'anorexie mentale sont encore ténues et les résultats des études souvent contradictoires.

Il nous semblait donc important de faire le point sur l'état des connaissances à ce sujet au moyen d'une revue de la littérature à partir de **PubMed**[1] et **PsycINFO**[2], puis de confronter les données théoriques à l'observation d'une population clinique de 17 patientes ayant présenté une anorexie mentale à début pré- ou péripubertaire (avec aménorrhée primaire). Dans cette optique, nous nous sommes intéressés aux antécédents psychopathologiques de leurs parents (père et mère), tant pour les comportements alimentaires que pour les comorbidités psychiatriques classiquement surreprésentées dans les familles de ce type de patientes.

Notre questionnement initial était de savoir si, au delà d'une symptomatologie clinique somme toute assez proche entre les formes pré- et postpubère, on retrouvait des différences concernant le poids de l'héritabilité et des facteurs psychopathologiques familiaux sous-jacents pour les formes à début précoce. Notre réflexion s'est donc articulée autour des problématiques suivantes :

- Les facteurs familiaux sont-ils plus importants dans l'anorexie prépubère (plus forte agrégation familiale), tant sur le plan génétique que sur le plan environnemental ?
- Comment s'articulent ces facteurs familiaux dans les formes à début précoce, c'est-à-dire quelle est la part attendue des facteurs familiaux environnementaux et génétiques dans le modèle de vulnérabilité de l'anorexie mentale pour cette classe d'âge ?

Notre population d'étude a également ouvert notre réflexion sur la possibilité de sous-types diagnostiques au sein même de cette population prépubère, sous-tendus par des spécificités psychopathologiques familiales.

Le but était de déterminer si l'anorexie mentale prépubère ne se différencie de l'anorexie mentale de l'adolescent et de l'adulte que par l'âge de début ou si elle doit être considérée comme un sous-groupe distinct d'anorexie mentale, lui même subdivisé en plusieurs sous-catégories, avec les spécificités qui en découlent au niveau de la prise en charge de ces jeunes patients.

---

[1] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
[2] http://www.apa.org/psycinfo/

I. Anorexie mentale prépubère : présentation clinique

I.1. Historique : l'anorexie mentale au fil des siècles – évolution du modèle de compréhension

I.1.1. La « préhistoire » de l'anorexie mentale

De nombreuses publications, comme celle de Bemporad JR. (3), rapportent que le jeûne volontaire est un phénomène fréquemment et précocement décrit au cours de l'Histoire. Plusieurs descriptions médicales historiques permettent de reconnaître ce que, de nos jours, on considèrerait comme « anorexie mentale ». Ce fait remet en cause l'idée communément admise que les troubles du comportement alimentaire seraient le résultat de la pression sociale du monde occidental moderne, puisqu'ils sont décrits à diverses époques et dans diverses cultures.

La restriction alimentaire volontaire n'a pas toujours été identifiée comme un symptôme d'un trouble psychiatrique. Les ouvrages anthropologiques font ainsi état de pratiques de jeûnes intenses sous-tendues de croyances de diverses natures (4).

Dans les récits de la Grèce et de l'ancienne Égypte, qu'il s'agisse d'un acte de pénitence et de purification, ou d'une supplication pour influencer les puissances supérieures, le jeûne apparaît, de par la privation volontaire d'une source de plaisir, comme une preuve de dévotion aux Dieux (5).

Dans les religions orientales (Jaïnisme, Hindouisme), le jeûne est prolongé, souvent jusqu'à la mort, signe d'une abstraction totale à un monde matériel perçu comme diabolique et sous-tendu par l'idée d'un contrôle ascétique du corps.

Les premiers temps du Christianisme, marqués par la crainte d'une fin du monde proche, popularisent cette doctrine ascétique, incarnée par de célèbres ermites comme Hilarion de Gaza, ou son maître Saint Antoine. Ces individus, en majorité des hommes, considèrent le jeune extrême comme un ultime rejet de toute attache matérielle. Selon leur doctrine, la faim, comme tout besoin ou désir corporel, est une source diabolique contre laquelle il convient de résister à tout prix pour préserver la pureté et l'immortalité de l'âme.

A l'inverse, au cours du Moyen Âge, la possession démoniaque est plusieurs fois rapportée comme une explication aux conduites anorexiques chez des jeunes filles, alors traitées par des séances d'exorcisme. Saint Prosper d'Aquitaine rapporte à ce sujet le cas d'une jeune fille qui, possédée par le Diable, ne s'était pas nourrie pendant soixante-dix jours (5).

I.1.2. Du XVIIe au XIXe siècle : émergence de l'anorexie mentale comme entité nosographique

Les premières descriptions médicales historiques de cas de restriction alimentaire sans lien avec des croyances religieuses remontent au XIe siècle. Ainsi, Avicenne, philosophe, écrivain, médecin et scientifique persan, rapportait dès lors un tableau clinique d'anorexie survenant dans un contexte dépressif (6).

Cependant, c'est Richard Morton, un médecin londonien, qui est généralement reconnu comme le premier à avoir fait une description clinique détaillée de l'anorexie mentale en 1689. Il y fait référence sous l'appellation de « phtisie nerveuse » ou « consomption nerveuse » dans son œuvre maîtresse *« Phthisiologia, seu Exercitationes de Phtisi »* (7), causée selon lui par la tristesse et les préoccupations anxieuses. La jeune femme de 20 ans qu'il décrit alors, « *Mister Duke's daughter* », et qui décèdera en quelques mois malgré des consultations régulières, présentait un état de maigreur extrême résultat de deux années de restriction alimentaire, associée à une hyperactivité physique et intellectuelle. Ce qui est moins connu, c'est que dans ce même ouvrage, il fait également la première description d'un cas d'anorexie mentale chez un jeune homme, fils d'un de ses amis pasteur, qui présentait « un état total de perte d'appétit, occasionné par le fait qu'il étudiait trop, et par les passions de son esprit ».

Dans la deuxième partie du XIXe siècle, la conception psychiatrique de l'anorexie mentale se formalise avec les descriptions psychopathologiques du français Ernest-Charles Lasègue, en avril 1873 (8), et de l'anglais Sir William Withey Gull, en octobre 1873 (9). « *L'anorexie hystérique de la jeune fille* » décrite par Lasègue à partir de huit cas et « *l'apepsia hysterica* » décrit par Gull font référence à l'hystérie et à un trouble dépressif pour catégoriser cette variété pathologique de restriction alimentaire. Parmi les symptômes rapportés par les patientes figuraient les maux de tête, les dégoûts alimentaires et les peurs des douleurs postprandiales. Leurs descriptions cliniques restent encore d'actualité, mettant en évidence l'origine psychique de l'affection.

En réalité, une légère antériorité des travaux français devrait être officiellement reconnue, puisque c'est en 1860 que Louis-Victor Marcé publie dans les *Annales médicopsychologiques* une « note sur une forme de délire hypocondriaque consécutive aux dyspepsies et caractérisée

principalement par le refus des aliments ». C'est la première description clinique de l'anorexie mentale mais aussi le début de la prescription de l'isolement pour ces patientes (10).
L'expression « anorexie mentale » elle-même est employée initialement par Huchard en 1883, qu'il différencie de « l'anorexie gastrique », dont l'origine est un désordre physiologique. Celle d'*anorexia nervosa* sera préférée par les auteurs anglo-saxons.
Dans cette lignée, Déjérine, en 1885, propose une définition de l'anorexie mentale : « un sujet est atteint d'anorexie mentale quand, sous l'influence de représentations mentales, il prend le dégoût de toute espèce d'alimentation et parvient à inhiber en lui toute sensation de faim ».

I.1.3. XXe siècle : évolution du modèle théorique

I.1.3.1. Le modèle psychanalytique

A la fin du XIXe siècle, l'anorexie mentale est bien considérée comme d'origine psychologique. Toutefois la plupart des auteurs ne la reconnaissent pas comme une pathologie individualisée, mais plutôt à rattacher à d'autres entités nosographiques connues. Ainsi, l'anorexie mentale était pour Charcot intimement rattachée à l'hystérie, et dès 1885, il insiste sur l'intérêt thérapeutique d'une séparation avec le milieu familial.
Freud lui-même (11), en 1893, fait le parallèle entre anorexie mentale et névrose, la décrivant comme une forme de conversion hystérique, avec une interprétation du dégoût alimentaire comme un refoulement de l'érotisme oral. En 1895, il propose une autre interprétation, comparant alors l'anorexie mentale à la mélancolie jusqu'à en faire une forme de mélancolie qualifiée de « névrose narcissique » chez des sujets à sexualité encore « inachevée ».
En 1908, Janet différencie « anorexie mentale hystérique » (restriction alimentaire secondaire aux réactions corporelles et aux vomissements spontanés) et « anorexie mentale obsessionnelle » (obsession de la honte du corps, l'embonpoint représentant une chose immorale) (12).
Par ailleurs, Karl Abraham en 1920 accorde une importance nouvelle au sadisme oral dans l'anorexie. Pour lui, dans l'anorexie mentale, la zone génitale est abandonnée en tant que source de plaisir, au profit du plaisir anal et oral.
Une de ses élèves, Mélanie Klein, s'intéresse dans les années 1940 au rôle des fantasmes sadiques de dévoration chez ces patientes (13). Selon elle, « l'attitude du nourrisson à l'égard de la nourriture est liée fondamentalement à sa relation avec sa mère. A la racine de beaucoup de difficultés à l'égard des aliments nouveaux se trouve la crainte de la persécution, crainte d'être dévoré ou empoisonné par le sein mauvais de la mère ». A cette angoisse de

persécution vient s'ajouter une angoisse dépressive par crainte d'avoir détruit l'objet aimé par dévoration.

Les premiers travaux des psychanalystes mettent ainsi en exergue dans la pathologie alimentaire restrictive, l'évitement de la sexualité génitale et des fantasmes inconscients de fécondation orale ou d'incorporation anale.

Par la suite, ce sont les « vicissitudes de la relation d'objet » qui ont principalement été décrites, avec un surinvestissement de la maîtrise et des relations d'emprise. Ainsi selon Brusset, « il y a dans l'anorexie mentale une organisation mégalomaniaque défensive du corps, où se concentre le besoin de maîtrise, dans une identification à la toute puissance maternelle » (12).

Une modification importante des perspectives de l'approche psychanalytique date du Symposium de Göttingen en 1965 (14). Les principales conclusions de cette rencontre internationale, résumées par Decobert (15), sont les suivantes : « l'anorexie mentale essentielle exprime une incapacité d'assurer le rôle sexuel génital et d'intégrer les transformations de la puberté. Le conflit principal se situe au niveau du corps (grande nouveauté) et non au niveau de la fonction alimentaire ; la structure de l'anorexie mentale est différente de celle d'une névrose classique. »

En France, la pensée psychanalytique contemporaine a été récemment schématisée dans les derniers ouvrages de Brusset, Jeammet ou Raimbault (12,16,17).

Dans l'ouvrage de Brusset, *Psychopathologie de l'anorexie mentale* (12), la thèse principale avancée par l'auteur est que l'anorexie mentale doit être située dans ses rapports avec la boulimie nerveuse « qu'il y ait ou non passage à l'acte boulimique ». Certaines similitudes avec les conduites toxicomaniaques l'amènent à « faire entrer anorexie et boulimie dans le cadre trans-nosographique des addictions ». Les symptômes servent de rempart contre la perte d'identité avec au centre de cette problématique « les défaillances des régulations narcissiques et du rapport à l'objet ».

Ultérieurement, Philippe Jeammet puis Maurice Corcos (18), défendront également l'idée du lien entre les TCA et les conduites de dépendance, comme d'autres psychanalystes l'avaient déjà pressenti depuis les années 1930.

I.1.3.2. Le modèle organiciste : neurologique et endocrinien

Avec les découvertes endocrinologiques du début du XXe siècle, les chercheurs s'orientent vers une étiologie hormonale de l'anorexie mentale, en lien avec les phénomènes pubertaires.

Regis, en 1895, fait un rapprochement entre anorexie mentale et puberté et évoque l'existence d'une étiologie ovarienne.
Les travaux de Simmonds en 1914 sur la cachexie hypophysaire conduisent à l'hypothèse d'un syndrome de déficience endocrinienne pour expliquer les symptômes d'anorexie mentale, voulant en faire ainsi une pathologie organique. Cette hypothèse sera remise en cause par les travaux de Sheehan en 1937 sur la nécrose antéhypophysaire ischémique du post-partum, établissant le diagnostic différentiel entre la dénutrition de l'anorexie mentale et la cachexie d'origine hormonale.
Des hypothèses neurologiques centrales, essentiellement hypothalamiques, ont ensuite été évoquées (travaux de l'Hermitte ou de Guillaume*)* mais, dès les années 1950, on assiste à un retour massif à des conceptions psychologiques de l'anorexie mentale.

I.1.3.3. Le modèle psychosomatique

Le terme psychosomatique, né dans la seconde moitié du XIXe siècle, désigne l'intrication de facteurs psychologiques dans l'étiopathogénie des maladies à expression somatique. Cette conception de la pathologie est notamment développée par Delay en 1949.
Certains auteurs ont récemment abordé cette compréhension psychosomatique de la maladie. Ainsi, pour Corcos en 2000 (19), dans les troubles du comportement alimentaire, « le corps est le lieu de décharges pulsionnelles inorganisées, et devient la dernière protection contre l'effondrement psychique ». En d'autres termes, le système de relation à l'égard de l'objet est associé à une répression plus ou moins importante des affects, qui va s'exprimer au niveau somatique par des symptômes divers.

I.1.3.4. Le modèle familial systémique

Selon la théorie de système, la famille peut être considérée comme une unité systémique humaine, avec des modes de fonctionnement relativement stables, dépendant de l'interaction dynamique des participants entre eux et avec leur environnement. L'appartenance à un système permet la satisfaction des besoins individuels fondamentaux, mais paradoxalement, implique aussi la limitation de certaines facultés propres à l'individu.
Dans ce contexte, un symptôme, tel que l'anorexie mentale, n'est plus envisagé comme la propriété d'un individu, mais comme une caractéristique résultant des expériences interactionnelles répétées. Le symptôme prend alors valeur de signal faisant état d'un dysfonctionnement du « système familial », du fait de règles inadéquates. Le système doit alors trouver un nouvel équilibre entre la continuité et le changement, pour permettre la

résolution du symptôme. Ainsi, Mara Selvini-Palazzoli, thérapeute familiale et psychanalyste, décrit l'anorexie mentale en 1963 dans son ouvrage « *Anoressia mentale* » comme, avant tout, une lutte contre l'impulsion boulimique. A partir des travaux de Mélanie Klein, elle qualifie la pathologie de psychose mono-symptomatique, avançant la notion de « paranoïa interpersonnelle », intermédiaire entre la position schizoparanoïde et la position dépressive de Klein, en référence à une image du corps vécue comme une persécution. Les modifications corporelles de l'adolescence aboutiraient ainsi à un clivage du Moi en un « Moi corporel mauvais » et un « idéal du Moi asexué ». Selvini-Palazzoli reprend ainsi la notion de pathologie préœdipienne liée à la relation pathologique avec le mauvais objet maternel primaire incorporé, qui s'exprime par une mise à l'écart du corps après des relations d'objet précoce perturbées – principalement la relation à la mère. En effet, pour l'auteur, le sentiment d'impuissance éprouvé par l'enfant lors des premières interactions mère-enfant, conduirait au refoulement du mauvais objet incorporé. Le corps de la patiente avec une anorexie mentale représente tout entier le mauvais objet, par fusion totale avec le corps de la mère (objet incorporé) dans ses mauvais aspects. Cette théorie, reprise par Cailleen en 1978, souligne l'importance du contexte relationnel et surtout familial dans la survenue de l'anorexie mentale.

I.1.3.5. Le modèle développemental

Hilde Bruch, entre 1975 et 1979, développe une théorie présentant l'anorexie mentale comme une perturbation de l'image du corps par perturbation de la perception intéroceptive (20,21). Cette théorie se base sur des troubles des interactions précoces entre la mère et l'enfant. Le nourrisson, ayant reçu de sa mère des réponses inadaptées à ses besoins physiologiques par négligence, sollicitude excessive ou inhibition, n'apprend pas la différence entre la faim et les autres sources d'inconfort. Il apprend ainsi à répondre aux sensations et besoins corporels envahissants de sa mère plutôt qu'aux siens propres car celle-ci n'aura pas su les identifier. Il en résulte l'idée d'un rejet du corps comme nécessité de rejeter la mère. En ce sens, Bruch place ce trouble de l'image du corps dans la lignée des troubles psychotiques, par perturbation du sens de l'identité, mais l'en différencie par l'existence dans l'anorexie mentale d'un désir d'autonomisation.

I.1.3.6. Le modèle cognitif et comportemental

Le modèle comportemental, reposant sur les travaux de Pavlov et Skinner autour du conditionnement opérant, a connu un fort engouement il y a plusieurs dizaines d'années.

Selon ce modèle, les troubles des conduites alimentaires relèveraient de conduites apprises, poursuivies en raison de renforcements extérieurs. Ainsi dans l'anorexie mentale, l'approbation par l'entourage des premières restrictions ou de la perte de poids initiale, souvent valorisées, constitueraient un renforcement positif conduisant à la poursuite de ces comportements.

Ces modèles semblent cependant assez réducteurs, d'où l'orientation actuelle vers des modèles intégrant les aspects cognitifs. Ces derniers insistent notamment sur les variables qui initient ou maintiennent les conduites anorexiques (22). Ces troubles seraient ainsi sous-tendus par un ensemble caractéristique de croyances associées au désir de contrôler le poids et l'alimentation. Le rôle des pensées dysfonctionnelles dans l'évolution du trouble est généralement reconnu (23).

Dans l'anorexie mentale, le postulat sous-jacent à la mise en œuvre de ces schémas cognitifs dysfonctionnels repose sur l'idée que l'estime de soi est déterminée par le poids et la forme corporelle.

Les schémas cognitifs dysfonctionnels constituent des biais cognitifs dans le traitement de l'information, responsables de renforcements contingents de l'idée originelle.

Les distorsions cognitives classiquement retrouvées dans l'anorexie mentale sont l' « abstraction sélective », la « sur-généralisation » voire la « dramatisation », ou encore la « pensée magique ».

Le besoin de contrôle de l'alimentation et de l'apparence rend compte en grande partie du sentiment d'inefficacité et du perfectionnisme de ces patientes, en lien étroit avec une faible estime de soi.

On considère par ailleurs que le maintien du trouble fait intervenir des mécanismes de rétrocontrôle :

- restriction alimentaire renforcée par le sentiment de maîtrise et le succès initial ;
- comportements de restriction favorisés par la dénutrition elle-même et la perception erronée de l'image du corps.

Différents modèles ont été proposés pour rendre compte de l'articulation entre les facteurs environnementaux, émotionnels et cognitifs.

Selon le modèle de Williamson il existe trois entités spécifiques aux conduites anorexiques :

- une perturbation de la perception de l'image du corps ;
- une peur de perdre le contrôle du poids ;
- une préoccupation marquée pour l'apparence corporelle.

Pour Fairburn *et al*. (24), chez ces patientes, on retrouve une tendance à surévaluer l'importance du poids, de la forme corporelle et de l'alimentation au détriment des autres aspects constitutifs de l'estime de soi que peuvent être les relations interpersonnelles, le travail, les capacités artistiques ou encore les relations familiales.

I.1.4. L'anorexie mentale prépubère

Ce n'est que vingt ans après Lasègue et Gull que William J. Collins, en 1894, décrit le premier cas d'anorexie prépubère chez une fillette de 7 ans et demi qui maigrit par refus de nourriture (25).

D'autres cas sont publiés par la suite, comme celui rapporté par Marshall, un an plus tard : un cas fatal d'amaigrissement chez une fillette de 11 ans ne présentant aucune lésion explicative.

Ces différents cas rapportés interrogent sur les difficultés de spécification du caractère prépubère, et les incertitudes diagnostiques entre anorexie et autres troubles alimentaires de l'enfant. Il faudra attendre les années 1960 pour que des études de plus grande ampleur apportent des précisions sur les spécificités de l'anorexie mentale apparaissant à un âge prépubère (26,27).

La revue de la littérature d'Irwin en 1984 (28), portant sur 23 séries de cas, rapportait un total de 893 cas d'anorexie mentale dont 49 % concernant des patients de moins de 13 ans. Parmi ceux ci, 29 sujets avaient entre 8 et 11 ans, donc probablement prépubères. Cette revue souligne la rareté du trouble mais aussi les spécificités cliniques par rapport aux anorexiques postpubères, notamment l'intensité de la détérioration physique et la précocité des symptômes dépressifs.

Dans l'étude de Jacobs et Isaacs en 1986 (29) comparant 20 cas d'anorexie mentale prépubère, 20 cas d'anorexie mentale postpubère et 20 cas de névrotiques prépubères, il apparaît que les patients avec une anorexie mentale prépubère ont plus d'antécédents personnels et familiaux de troubles alimentaires de la petite enfance que les deux autres groupes. Ces auteurs soulèvent notamment la question des facteurs étiopathogéniques de cette maladie, que l'on affirmait jusqu'alors en rapport avec le processus pubertaire.

En France, Jeammet, dès 1982 dans son article « *Les maigreurs psychogènes et l'anorexie mentale* » paru dans la Revue du praticien, différencie les formes immédiatement prépubères comparables aux formes cliniques de l'adolescent et les formes strictement prépubertaires (8-10 ans) dont le déclenchement semble indépendant de la puberté et qui s'accompagnent d'un arrêt de croissance (30).

En 1988, Goodman *et al*. rappellent les trois sous-groupes de l'anorexie mentale prépubère décrits par Sargent (31). Dans le premier groupe, antérieurement décrit par Pugliese *et al*. (32), les enfants présentaient une petite taille du fait d'une restriction alimentaire sévère liée à la peur de devenir obèse ; leur faible prise de poids leur permettant de maintenir une immaturité physique et psychologique. Le second groupe, le plus semblable aux anorexiques postpubères, désignait principalement des jeunes filles prépubères âgées de 10 à 12 ans, mais avec une « pseudo-précocité » psychologique les conduisant à s'engager dans des comportements manifestement plus typiques d'adolescentes pubères de 14 ans. Leurs parents encourageaient leur comportement « pseudo-adolescent » plutôt que des comportements plus adaptés à leur âge. Le troisième groupe concernait autant de filles que de garçons avec plus de fragilités psychologiques, une plus faible estime de soi, avec des épisodes psychotiques occasionnels.

Malgré les multiples tentatives des cliniciens de mieux définir ce trouble chez l'enfant prépubère sur les 30 dernières décennies, l'analyse des cas de la littérature récente paraît de plus en plus difficile car les publications rapportent des cas « à début précoce », des cas « de l'enfance » , avec le plus souvent uniquement une définition par l'âge (début des troubles avant ou après 13 ans par exemple) et sans précision sur le statut pubertaire exact avec, au mieux, une définition selon l'existence ou non de règles (33,34).

À l'avenir, une définition précise du cadre de ce trouble chez le sujet jeune, apparaît indispensable afin de mieux comprendre cette population et d'améliorer sa prise en charge.

Résumé

Si la restriction alimentaire volontaire a été décrite depuis les temps les plus anciens avec une connotation mystique et religieuse, l'anorexie mentale telle qu'on la connaît aujourd'hui a été illustrée pour la première fois au XVIIe siècle par la description de Richard Morton. C'est cependant Lasègue, en 1873, et Gull, en 1874, qui sont considérés comme les pères de cette pathologie d'un point de vue psycho-pathologique et leurs observations cliniques restent aujourd'hui tout à fait actuelles.

Les travaux sur les différentes théories explicatives : psychanalytique, psychosomatique, systémique, développementale, cognitivo-comportementale, ont connu leur apogée au cours du XXe siècle avec un engouement variable en fonction de l'avancée des connaissances théoriques et cliniques.

Or, si les bases théoriques sont spécifiques à chaque courant, il en ressort un socle commun : l'importance du contexte environnemental, donc du milieu familial et des interactions précoces, dans l'émergence et l'entretien du trouble, notamment chez les plus jeunes.

La description de cas où les symptômes anorexiques apparaissent avant la puberté est également ancienne, comme en témoignent les travaux de Collins en 1894. Cela a permis de revenir sur l'hypothèse selon laquelle il s'agissait d'une pathologie typique de l'adolescence dans les sociétés occidentales modernes. Il faudra toutefois attendre les années 1980 pour que des études de plus grande ampleur apportent des précisions sur les spécificités cliniques du trouble chez les plus jeunes patients.

Cependant, même les plus récentes études publiées posent encore la question du cadre diagnostique, et soulignent la nécessité pour la communauté scientifique de s'accorder sur une définition précise de l'anorexie mentale chez l'enfant prépubère, afin d'améliorer la prise en charge dans les centres spécialisés et d'apporter à ces enfants et à leur famille une aide précoce et adaptée.

I.2. Épidémiologie de l'anorexie mentale prépubère

L'analyse de l'évolution de l'anorexie mentale au fil du temps est malaisée du fait d'une grande disparité méthodologique des études épidémiologiques (35). La faible prévalence du trouble en population générale, combinée au déni fréquent des patients et à leur évitement du système de soins, compliquent l'obtention de données épidémiologiques fiables. De plus, les études épidémiologiques emploient souvent des méthodologies différentes, se centrant sur des populations différentes, dans des pays et des cultures différents. La situation concernant les sujets prépubères est encore moins claire du fait de difficultés méthodologiques encore plus manifestes. Les difficultés de catégorisation des troubles du comportement alimentaire durant l'enfance posent un premier problème : en effet, les classifications internationales ne permettent pas de prendre en compte les spécificités diagnostiques dans cette tranche d'âge, avec pour risque de sous-estimer la fréquence du trouble si l'on tient uniquement compte de ces critères. Le deuxième problème tient en la rareté des études chez les enfants de moins de 13 ans (36,37).

I.2.1. Incidence

En épidémiologie, le taux d'incidence rapporte le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée – *population incidente* – à la population dont sont issus les cas (pendant cette même période) – *population cible*. Il est un des critères les plus importants pour évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une pathologie et est généralement exprimé en ratio pour 100 000 personnes par an.

L'augmentation de l'incidence de l'anorexie mentale sur les dernières décennies a été souvent discutée, avec des questionnements concernant une éventuelle épidémie moderne (38). Or, ce taux varie considérablement selon les études en fonction de la méthodologie, rendant ainsi toute approche globale difficile. Il apparaît cependant que le taux d'incidence de l'anorexie mentale a progressivement augmenté jusqu'aux années 1970, mais serait depuis globalement stable aux alentours de 8 pour 100 000 personnes par an en population générale (39). Si la prédominance féminine est constante (environ 9 femmes pour 1 homme), il apparaît que les patients présentent un âge de début du trouble plus précoce, avec une augmentation de la proportion des patients âgés de 15 à 19 ans et en particulier chez les jeunes femmes [270 cas pour 100 000 personnes par an selon l'étude néerlandaise de Keski-Rahkonen *et al*. (40)]. Le

constat de la forte disparité entre les taux retrouvés en fonction de la population d'étude[3] est intéressant, car il souligne la probable sous-estimation des cas si l'on considère uniquement les chiffres obtenus parmi les sujets pris en charge. En effet, il est probable que de nombreuses situations cliniques échappent au système de soins, ce qui remet l'accent sur l'intérêt des études communautaires puisque ces individus ne seraient pas atteints d'une symptomatologie moins sévère ou invalidante que ceux demandeurs de soins (40).

Concernant l'anorexie mentale prépubère, ce taux semble en augmentation et on considère que 8 % des cas d'anorexie mentale débuteraient avant 10 ans. Les taux d'incidence rapportés par les médecins généralistes et les pédiatres sont particulièrement importants car ils sont les premiers à repérer les symptômes et donc à évoquer le diagnostic. Récemment, trois études ont utilisé un système national de surveillance pédiatrique au Canada (41), en Australie (42) et dans les îles Britanniques (43), afin d'identifier les nouveaux cas de troubles alimentaires diagnostiqués par les pédiatres.

Dans l'étude Pinhas *et al*. (41), le taux d'incidence global pour les conduites alimentaires restrictives précoces était de 2,6 pour 100 000 personnes par an ($IC_{95\,\%} = [2{,}1\ ;\ 3{,}2]$) chez des enfants âgés de 5 à 12 ans. Le taux d'incidence le plus faible de 0,4 cas pour 100 000 personnes par an ($IC_{95\,\%} = [0{,}1\ ;\ 1{,}1]$) était observé chez des garçons âgés de 5 à 9 ans, alors que le taux d'incidence chez les filles du même âge était de 1,3 cas pour 100 000 personnes par an ($IC_{95\,\%} = [0{,}7\ ;\ 2{,}3]$). Le plus fort taux d'incidence, observé chez des filles âgées de 10 à 12 ans, était de 9,4 cas pour 100 000 personnes par an ($IC_{95\,\%} = [7{,}2\ ;\ 12{,}2]$), alors que l'incidence chez les garçons du même âge était de 1,3 cas pour 100 000 personnes par an ($IC_{95\,\%} = [0{,}5\ ;\ 2{,}5]$).

Il semble donc qu'une autre spécificité épidémiologique chez le pré-adolescent concerne le sex-ratio. Dans cette étude où l'âge moyen était de 11,0 ans et où 62 % des enfants présentaient les critères diagnostiques pour l'anorexie mentale, il était de 6,1 (138 filles pour 22 garçons).

L'étude de Madden *et al*. (42), portant sur 101 enfants de 5 à 13 ans présentant un trouble du comportement alimentaire précoce, hospitalisés ou non, a conduit à des résultats comparables. Un patient sur 4 était un garçon, l'âge moyen étant de 12,2 ans (allant de 5,5 à 13,9 ans). Ici, le taux d'incidence annuel pour les TCA précoces était de 1,4 pour 100 000 enfants âgés de 5

[3] Sujets recrutés en population générale, consultant à l'hôpital toutes spécialités confondues, ou consultant en cabinets de généralistes.

à 13 ans ($IC_{95\,\%} = [1{,}1\,;\ 1{,}7]$). En considérant uniquement les patients hospitalisés (78 % des enfants), ce taux était en moyenne de 1,1 pour 100 000 ($IC_{95\,\%} = [0{,}9\,;\ 1{,}3]$). Parmi ces patients hospitalisés, seulement 37 % pourraient être classés dans l'anorexie mentale selon les critères du DSM-IV, alors que 61 % d'entre eux présentaient des complications de malnutrition pouvant engager le pronostic vital (hypothermie, hypotension, bradycardie). Ceci souligne non seulement l'inadéquation de ces critères pour les enfants, mais aussi la fréquente sévérité du trouble à cet âge.

La troisième étude de Nicholls *et al*. (43) estimait le taux d'incidence global pour les TCA à 3,01 pour 100 000 personnes par an ($IC_{95\,\%} = [2{,}6\,;\ 3{,}5]$). Non seulement le taux d'incidence augmentait avec l'âge, mais il doublait entre les 11-12 ans et les 12-13 ans, passant de 4,46 pour 100 000 ($IC_{95\,\%} = [3{,}12\,;\ 6{,}17]$) à 9,51 pour 100 000 ($IC_{95\,\%} = [7{,}5\,;\ 11{,}9]$).

Dans cette étude, 76 % des individus présentaient les critères de l'AM (taux d'incidence global 1,09 pour 100 000 personnes par an), et parmi les 208 individus identifiés, 82 % étaient des filles et 18 % des garçons.

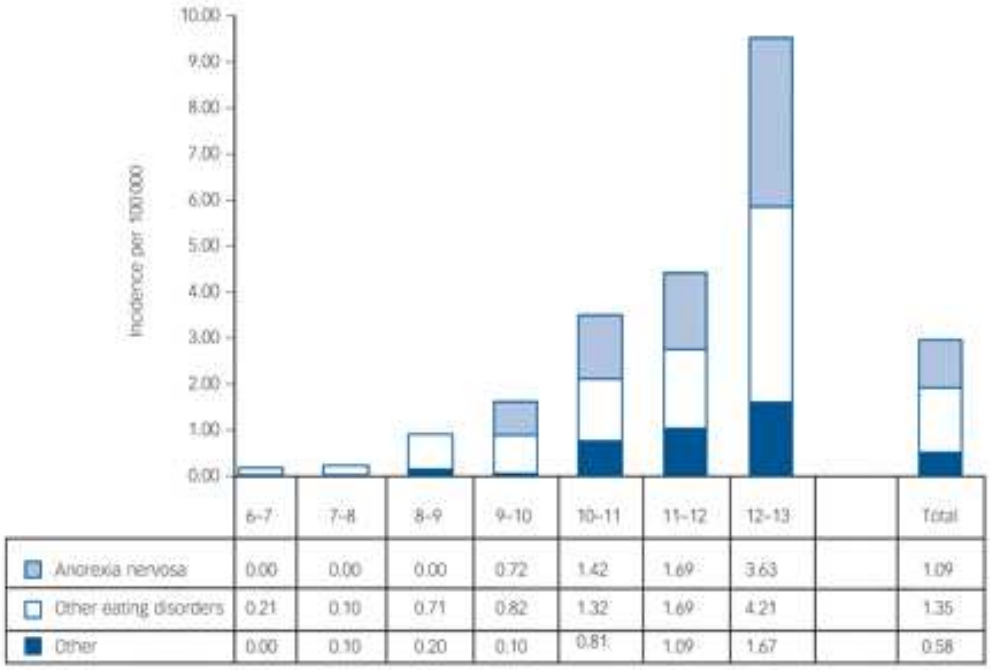


Figure 1 – Incidence en fonction de l'âge de début et du diagnostic selon Nicholls *et al.* (43)

I.2.2. Prévalence

La prévalence d'une maladie dans une population est la probabilité qu'un individu tiré au hasard ait cette maladie. Autrement dit, c'est la proportion d'individus de la population, généralement donnée en pourcentage, qui présente cette maladie. La prévalence est la mesure épidémiologique la plus utile pour la planification du soin dans les établissements de santé, puisqu'elle indique la demande de soins.

La prévalence vie entière de l'AM a été évaluée dans trois grandes études de cohorte basées sur des populations de jumelles. Selon l'étude suisse de Bulik *et al*.(44), elle était de 1,2 % ; selon une étude australienne de Wade *et al*. (45), elle était de 1,9 % (2,4 % en incluant les jeunes femmes ne présentant pas d'aménorrhée) ; enfin, de 2,2 % dans l'étude communautaire finlandaise de Keski-Rahkonen *et al*. (40).

La revue de la littérature de Hoek, parue en 2006 (46), confirme les taux qu'il avait annoncés en 2003 (39), à savoir une prévalence de l'AM pour des populations âgées de 11 à 35 ans, variant de 0 à 0,9 %. La prévalence moyenne était de 0,3 % chez les jeunes femmes, avec les chiffres les plus élevés retrouvés chez les patientes entre 15 et 19 ans. Comme attendu, la prévalence de l'AM est significativement plus élevée chez les jeunes femmes que chez les hommes. Raevori *et al*. (47), à partir de la même cohorte de jumeaux finlandais que Keski-Rahkonen *et al*., et Hudson *et al*. (48) retrouvent respectivement une prévalence chez les hommes de 0,24 et 0,3 %. En réalité, il semble que l'AM soit plus fréquente chez l'homme que ce que nous pensions jusqu'alors : le trouble reste encore probablement souvent sous-diagnostiqué pour le sexe masculin (49).

Chez les plus jeunes, en population générale, la prévalence des troubles du comportement alimentaire (anorexie et boulimie) varie, pouvant aller de 0,2 à 0,6 % selon les études. Dans la majorité d'entre elles, la tranche d'âge étudiée se situe entre 10 et 14 ans, mais enfant et adolescent ne sont jamais distingués selon le statut pubertaire.

Certaines recherches font spécifiquement appel à des outils d'évaluation du TCA chez l'enfant comme le *Eating Attitudes Test for Children* (EAT-Ch). Ainsi une étude parue en 2004 (50), menée en population générale aux États-Unis chez 2279 filles de 10 à 14 ans, retrouvait une prévalence de TCA de 10,5 % (définie par un score au EAT-Ch > 20). La prévalence ici était donc 10 fois plus élevée que celle retrouvée en utilisant les classifications internationales. Cette différence pourrait être expliquée par la spécificité de la population étudiée (origine géographique, tranche d'âge), mais aussi par le fait que cette étude

dimensionnelle prenait en compte tous les types de TCA sans distinction et non exclusivement l'anorexie mentale. Cela confirme la forte représentation dans cette tranche d'âge de TCA non catégorisés dans les classifications internationales et souligne bien l'intérêt de développer des classifications spécifiques à l'enfant.

I.2.3. Taux de mortalité

L'anorexie mentale est une pathologie grave puisque les conduites restrictives peuvent conduire à la mort, soit dans les suites d'une complication somatique, soit par suicide – en particulier dans les formes chroniques évoluant depuis plus de trois ans. Ainsi, dans la méta-analyse de Harris et Barraclough concernant l'excès de mortalité dans les années 1990 pour les pathologies mentales, elle présentait, avec les abus de substances, le plus fort risque de mort prématurée (1). Pourtant, les comptes rendus de décès ne rapportent que rarement l'AM comme étiologie principale (38).

Le taux brut de mortalité**,** en anglais *Crude Mortality Rate, CMR*, est un indice calculé en rapportant les décès enregistrés dans la population à l'effectif de cette population pendant une période donnée (généralement une année). Dans les études, la mortalité est très souvent exprimée seulement sous forme de CMR, ce qui est peu informatif compte tenu de l'hétérogénéité des cohortes suivies.

Le taux standardisé de mortalité, aussi appelé taux comparatif de mortalité, en anglais *standardized mortality ratio* (SMR), est utilisé pour comparer la mortalité entre deux populations qui ont des structures démographiques différentes. Il s'agit du rapport des décès observés dans la population cible sur les décès attendus dans la population d'origine. La standardisation enlève l'effet des écarts en âge (ou de toute autre variable confusionnelle influant sur le taux de mortalité) entre les populations.

La méta-analyse de Nielsen *et al.* en 2001 concernant le SMR pour l'AM (51) retrouvait un taux moyen de 9,6 ($IC_{95\,\%} = [7{,}8\,;\ 11{,}5]$) dans les études avec un suivi de 6 à 12 ans et de 3,7 ($IC_{95\,\%} = [2{,}8\,;\ 4{,}7]$) dans les études avec 10 à 40 ans de suivi. Il semble donc que la mortalité soit plus élevée dans les dix premières années de suivi, et moindre ensuite.

En 2006, une étude Suisse de Lindblad *et al.* (52) retrouvait un taux de mortalité significativement plus élevé chez les patientes hospitalisées pour AM entre 1977 et 1981 que chez celles hospitalisées entre 1987 et 1991 (4,4 % contre 1,2 %). Selon les auteurs, cette diminution serait probablement due à l'ouverture d'unités de soins spécialisées dans les

troubles du comportement alimentaire et donc à l'amélioration de la qualité de la prise en charge pour ces patientes.

La plus récente méta-analyse a été publiée en 2011 et concernait 36 études (53). Le taux de mortalité brut pondéré pour l'AM était de 5,1 morts pour 1000 personnes par an ($IC_{95\,\%} = [3{,}99\ ;\ 6{,}14]$), autrement dit 5,1 % par décennie. Le taux standardisé de mortalité était par ailleurs de 5,86 ($IC_{95\,\%} = [4{,}17\ ;\ 8{,}26]$) pour une période de suivi moyenne de 14,2 ans.

Les complications somatiques de la dénutrition comptent pour plus de la moitié des décès (54 % selon Sullivan (54)) et selon les études, 20 à 27 % des patients présentant une AM meurt à la suite d'un suicide (53,54).

Aucune étude spécifique pour l'enfant n'a été retrouvée concernant l'implication de l'anorexie mentale dans le décès prématuré d'individus de cette tranche d'âge. Toutefois, il est admis que chez les plus jeunes patients comme chez l'adulte, les complications somatiques devancent le suicide comme principales causes de décès (54). D'autre part, il semble que la mortalité soit moins élevée en cas de prise en charge précoce chez les sujets soignés avant 20 ans (55) et si la première hospitalisation est plus longue. Cependant, on pourrait penser que les écueils diagnostiques induisent une fois encore une sous-estimation des taux et certaines études, comme l'étude suédoise de Hjern *et al*. (56) portant sur des adolescents et des jeunes adultes, âgés de 10 à 26 ans et hospitalisés pour AM, retrouvent une surmortalité significative de ces sujets, en comparaison à la population générale (4,5 % contre 0,9 %).

Résumé

Les limitations méthodologiques concernant les études épidémiologiques des TCA compliquent la généralisation de leurs résultats.

Le taux d'incidence de l'anorexie mentale peut cependant être estimé en moyenne à 8 pour 100 000 personnes par an en population générale. Ce taux a eu tendance à augmenter au cours du siècle dernier jusqu'aux années 1970, mais depuis il reste globalement stable *(39)*.

Par contre, on assiste à un rajeunissement de la population de patients concernés, avec un âge de début du trouble globalement plus précoce. Ainsi, la tranche d'âge la plus atteinte concerne les femmes âgées de 15 à 19 ans, pour lesquelles le taux d'incidence a significativement augmenté entre 1935 et 1999 *(57)* et est estimé à 20 pour 100 000 par an.

Les récentes études chez les enfants de moins de 13 ans soulignent l'augmentation de l'incidence des TCA chez l'enfant, et en particulier de l'anorexie mentale, sur les deux dernières décennies *(58)*, mais ceci pourrait être simplement expliqué par un meilleur dépistage et une sensibilisation accrue au problème des TCA pour cette tranche d'âge. On retrouve ainsi des taux d'incidence variant de 1,4 à 3 pour 100 000 personnes par an en fonction des études, avec un pic pour les 10-13 ans estimé à 9 pour 100 000 personne par an. Cependant, la majorité des études ne dissocie pas clairement enfants et adolescents, et la distinction est rarement faite par rapport à leur statut pubertaire.

Le taux de prévalence pour l'anorexie mentale chez les jeunes femmes est en moyenne de 0,9 % ; mais seule une minorité des patients présentant un trouble du comportement alimentaire consulte dans les centres de santé mentale, d'où l'intérêt des études communautaires pour des données épidémiologiques plus fiables.

Chez les sujets prépubères, le taux de prévalence varie de 0,2 à 0,6 % selon les études.

En revanche, une spécificité épidémiologique indéniable pour ces jeunes patients est le sex-ratio. Loin du ratio de 9 femmes pour 1 homme couramment admis pour l'anorexie mentale postpubère, on estime dans l'anorexie mentale prépubère que 19 à 30 % des cas concernent des garçons.

L'anorexie mentale reste donc un trouble rare en population générale, et d'autant plus chez l'enfant, mais elle n'en est pas moins une pathologie grave, avec notamment le plus fort taux de mortalité de toutes les pathologies psychiatriques (SMR entre 5 et 10 selon les études).

Il convient donc de savoir poser ce diagnostic de manière précoce afin de limiter les répercussions somatiques de la dénutrition, en particulier chez l'enfant pour lequel le trouble est souvent d'emblée sévère.

I.3. Critères diagnostiques de l'anorexie mentale chez l'enfant

I.3.1. L'anorexie mentale dans les classifications internationales

Les versions successives de la classification américaine, *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* (DSM), et celle de l'organisation mondiale de la santé, *Classification internationale des maladies* (CIM), ont été progressivement adaptées à l'évolution des connaissances en matière de TCA. Leur utilisation dans les études cliniques permet aux chercheurs de s'accorder sur la définition des troubles et conduit à une meilleure comparabilité des données. Ceci est d'autant plus pertinent pour les troubles rares comme l'anorexie mentale, où les échantillons généralement de petite taille confèrent aux études une faible puissance statistique. On distingue au sein de ces classifications les troubles de l'alimentation de la première et deuxième enfance, ainsi que les autres troubles du comportement alimentaire plus spécifiques de l'adulte et de l'adolescent, parmi lesquels l'anorexie mentale. Cependant, ces critères diagnostiques ont été établis à partir de populations adultes ou adolescentes et sont difficilement applicables aux plus jeunes, en particulier pour l'anorexie mentale où l'aménorrhée a longtemps tenu une place centrale dans le diagnostic. Les versions les plus récentes (DSM-5, DSM-IV-TR et CIM 10) se sont toutefois adaptées pour faire face à l'évolution des connaissances en matière de TCA chez l'enfant.

I.3.1.1. CIM-10

La *Classification Internationale des Maladies*, dixième version (CIM-10) (59) est une classification publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) .

Au sein de cette classification, il existe deux catégories diagnostiques spécifiques du nourrisson et de l'enfant : « trouble de l'alimentation du nourrisson et de l'enfant » (dont le mérycisme, F98.2) et « pica du nourrisson et de l'enfant » (F98.3). Les huit autres catégories diagnostiques de TCA comprennent l' « anorexie mentale » (F50.0), l' « anorexie mentale atypique » (F50.1), la « boulimie » (F50.2), la « boulimie atypique » (F50.3), la « suralimentation associée à d'autres difficultés psychologiques » (F50.4), les « vomissements associés à d'autres difficultés psychologiques » (F50.5), les « autres troubles alimentaires » (F50.8) et les « troubles alimentaires non spécifiés ».

En 2000, une étude de Nicholls *et al*. (60) s'est intéressée à la validité des classifications les plus souvent utilisées en matière de TCA pour poser un diagnostic précoce. Cette étude s'est

focalisée sur la fidélité inter-juge à partir d'un coefficient *kappa*, selon des valeurs prédéfinies : $\kappa = 0$ (nulle) ; $0{,}01 \leq \kappa \leq 0{,}20$ (négligeable) ; $0{,}21 \leq \kappa \leq 0{,}40$ (faible) ; $0{,}41 \leq \kappa \leq 0{,}60$ (modérée) ; $0{,}61 \leq \kappa \leq 0{,}80$ (importante) ; $0{,}81 \leq \kappa \leq 1$ (parfaite). L'utilisation de la CIM-10 pour catégoriser le trouble chez l'enfant montrait que la majorité de ceux pour lesquels un diagnostic de TCA était porté par un pédopsychiatre (35,9 à 44,3 %) était classée dans la catégorie « autres troubles alimentaires », « trouble alimentaire non spécifié », ou ne pouvaient être classés. Or ces diagnostics sont des diagnostics d'exclusion, très peu informatifs sur le type de symptômes, et regroupent probablement un nombre important de sous-groupes de patients distincts. D'autre part, en s'intéressant à la fidélité inter-juge de cette classification dans les TCA de l'enfant, on retrouvait une corrélation faible avec un coefficient de corrélation $\kappa = 0{,}357$.

I.3.1.2. DSM IV-TR

Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), a été développé par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA). Il s'agit d'un système de classification catégoriel selon lequel les diagnostics psychiatriques reposent sur l'identification clinique de syndromes et leur articulation en cinq axes, dans une approche statistique et quantitative. Les critères de la 4ème version Texte révisé, datant de 1993 (61), servent en général de référence pour le diagnostic positif d'AM dans les études les plus récentes car ils sont facilement applicables à la recherche.

Encore une fois, l'étude de Nicholls *et al*. (60) nous montre que selon cette classification, 44,4 à 58 % des enfants, soit près de 1 enfant sur 2 pour lesquels un TCA était diagnostiqué par un spécialiste, étaient à classer dans la catégorie des TCA non spécifiés et 7,4 à 14,8 % de ces patients ne correspondaient à aucune des catégories. En revanche, le coefficient *kappa*, évaluant la fidélité inter-juge, était ici plus important ($\kappa = 0{,}636$). Les catégories du DSM-IV sont donc encore moins informatives que la CIM-10, aucune ne rendant suffisamment compte des spécificités de l'enfant concernant les TCA (cf. Tableau 1).

I.3.1.3. Les avancées du DSM-5

La cinquième édition du DSM (DSM-5)**,** parue en Mai 2013, semble désormais plus adaptée aux TCA de l'enfant (62). Elle permettra peut-être d'évaluer leur prévalence avec plus de précision et de mieux déterminer leurs priorités thérapeutiques.

L'objectif principal des modifications apportées aux catégories diagnostiques pour les TCA était de diminuer la fréquence du diagnostic EDNOS (*eating disorders not otherwise specified*).

Les deux changements majeurs concernent :

- la reconnaissance de l'hyperphagie boulimique comme trouble spécifique ;
- le changement de nomination de la catégorie « trouble de l'alimentation de la première ou de la deuxième enfance » en « trouble évitement/restriction de la prise alimentaire », en anglais "*avoidant/restrictive food intake disorder*" (ARFID) [307.59 (F50.8)].

Deux raisons justifient la notification de cette nouvelle catégorie. D'abord, le diagnostic de trouble de l'alimentation de la première et de la deuxième enfance était rarement utilisé. Ensuite, de nombreux individus, prioritairement des enfants et des adolescents, mais pas exclusivement, présentaient une restriction alimentaire associée à des problèmes physiologiques et psycho-sociaux, sans pour autant présenter les critères d'un trouble alimentaire selon le DSM-IV (63) [évitement de l'alimentation solide et développement de problèmes nutritionnels significatifs après un épisode de désordre gastro-intestinal accompagné de vomissements ou une sélectivité tellement extrême et durable qu'elle conduit à des problèmes cliniquement significatifs (64)].

Concernant l'anorexie mentale, les critères sont désormais les suivants :

A- Restriction de la prise énergétique menant à un poids significativement bas compte tenu de l'âge, du sexe, de la trajectoire développementale et de la santé physique. *Un poids significativement bas* est défini par un poids inférieur au poids minimum normal pour l'âge et pour la taille, ou chez les enfants et les adolescents, inférieur au poids minimum attendu.

L'expression « refus de maintenir le poids » est donc éliminée, puisque possiblement péjorative du fait qu'elle implique une certaine intentionnalité.

B- Peur intense de prendre du poids ou de devenir gros, ou persistance de comportements qui interfèrent avec la prise de poids, alors que le poids est inférieur à la normale.

Cette précision concernant les comportements interférant avec la prise de poids est pertinente car de nombreux patients ne rapportaient pas cette peur de prendre du poids (65).

C- Altération de la perception du poids ou de la forme de son propre corps, influence excessive du poids ou de la forme corporelle sur l'estime de soi, ou déni de la gravité de la maigreur actuelle.

Le critère D, « aménorrhée », ne fait plus partie des critères du DSM-5 devant la fréquence des cas avec activité menstruelle ponctuelle. Ce critère était également difficilement applicable aux jeunes filles avant leurs premières règles, aux femmes avec une contraception orale ou post-ménopausées et aux hommes (66).

Tableau 1 – Comparaison des critères diagnostiques de l'anorexie mentale : DSM-IV et CIM-10 (67)

	DSM-IV [307.1]	CIM-10 [50.0]
Poids	– Refus de maintenir le poids corporel au niveau ou au dessus d'un poids minimum normal pour l'âge et pour la taille (p. ex., perte de poids conduisant au maintien du poids à moins de 85 % du poids attendu). OU – Incapacité à prendre du poids pendant la période de croissance conduisant à un poids inférieur à 85 % du poids attendu.	– Poids corporel inférieur à la normale de 15 % (perte de poids ou poids normal jamais atteint). – Indice de Masse Corporelle de Quetelet inférieur ou égal à 17,5 kg/m^2. OU – Chez les patients prépubères, prise de poids inférieure à celle escomptée pendant la période de croissance.
Phobies / comportements associés	– Peur intense de prendre du poids ou de devenir gros, alors que le poids est inférieur à la normale.* *Le DSM-IV différencie deux types comportementaux : – Restrictif (« *Restricting* ») = le sujet n'a pas, de manière régulière, présenté de crises de boulimie ni recouru aux vomissements provoqués ou à la prise de purgatifs (c.-à-d. laxatifs, diurétiques, lavements) – Avec crises de boulimie / vomissements ou prise de purgatifs (« *Binge-eating / purging* ») = le sujet a, de manière régulière, présenté des crises de boulimie et / ou recouru aux vomissements provoqués ou à la prise de purgatifs	– Perte de poids provoquée par le sujet par le biais d'un évitement des « aliments qui font grossir ». ET – Au moins une des manifestations suivantes : vomissements provoqués, utilisation de laxatifs, pratique excessive d'exercices physiques, utilisation de « coupe-faim » ou de diurétiques.
Perception corporelle	– Altération de la perception du poids ou de la forme de son propre corps. – Influence excessive du poids ou de la forme corporelle sur l'estime de soi. OU – Déni de la gravité de la maigreur actuelle.	– Psychopathologie spécifique consistant en une perturbation de l'image du corps associée à l'intrusion d'une idée surinvestie : la peur de grossir. ET – Le sujet s'impose une limite de poids inférieure à la normale, à ne pas dépasser.
Aménorrhée / fluctuations hormonales	– Chez les femmes postpubères, aménorrhée c'est-à-dire absence d'au moins trois cycles menstruels consécutifs (il y a aménorrhée si les règles ne surviennent qu'après administration d'hormones, par exemple œstrogènes).	– Présence d'un trouble endocrinien diffus de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique avec aménorrhée chez la femme (des saignements vaginaux peuvent toutefois persister sous thérapie hormonale substitutive, le plus souvent prise dans un but contraceptif), perte d'intérêt sexuel et impuissance chez l'homme. – Le trouble peut s'accompagner d'un taux élevé d'hormone de croissance ou de cortisol, de modifications du métabolisme périphérique de l'hormone thyroïdienne et d'anomalies de sécrétion d'insuline.
Développement pubertaire	Non spécifié	– Quand le trouble débute avant la puberté, les manifestations de cette dernière sont retardées ou stoppées (arrêt de la croissance ; chez les filles, absences de développement des seins et aménorrhée primaire ; chez les garçons, absence de développement des organes génitaux). Après la guérison, la puberté se déroule souvent normalement ; les règles n'apparaissent toutefois que tardivement.

I.3.2. L'anorexie mentale dans les classifications spécifiques de l'enfant

Les critères des classifications internationales étant rarement directement applicables dans l'anorexie mentale prépubère, les équipes ont été amenées à élaborer des critères spécifiques, mais empiriques.

I.3.2.1. Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent

La classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA), établie en 1987 sous la direction du pédopsychiatre Roger Misès (68), avait pour but, à l'origine, de proposer un système de recueil de données cliniques facilement utilisable par les cliniciens, car elle respectait les modalités de raisonnement du diagnostic en pédopsychiatrie.
Les qualités de la CFTMEA et sa bonne congruence avec la démarche diagnostique en pédopsychiatrie ont valu à cette classification d'être largement utilisée en France, mais aussi dans de nombreux pays européens, seule ou en association avec la CIM-10.
Elle est la seule classification de référence en pédopsychiatrie pour les autorités de santé françaises, et a reçu le soutien du centre collaborateur de l'OMS ainsi que l'agrément de la Fédération française de psychiatrie. Elle est cependant très peu utilisée dans les études cliniques.
La CFTMEA R-2012, cinquième révision de cette classification, a pour originalité de mettre en valeur les spécificités de la pédopsychiatrie française mais aussi d'établir la correspondance avec la Classification internationale des maladies (CIM-10) et son transcodage. Elle prend en compte des repères à la fois catégoriels et dimensionnels.
Cette classification se décline comme suit concernant l'anorexie mentale :

7.10 CIM-10 : F50.0	**<u>Anorexie mentale</u>** Trouble caractérisé par une perte de poids intentionnelle, induite et maintenue par le patient. Il survient habituellement chez une adolescente ou une jeune femme, mais il peut également survenir chez un adolescent ou un jeune homme, tout comme chez un enfant proche de la puberté. Le trouble est associé à la peur de grossir et d'être atteint dans son aspect corporel. Les sujets s'imposent un faible poids. Il existe habituellement une dénutrition de gravité variable s'accompagnant de modifications endocriniennes et métaboliques secondaires et de perturbations des fonctions physiologiques, aménorrhée notamment.
7.100	Anorexie mentale restrictive
7.101	Anorexie mentale boulimique

Sont exclus :

- les refus d'alimentation appartenant à un délire (Cat 1) ;
- les phobies alimentaires (2.2) ;
- les restrictions alimentaires avec ou sans vomissement, isolées et ne comportant pas en particulier le déni de la maigreur, la peur de grossir et le désir de minceur (2.01).

7.**11** CIM-10 : F 50.1	**Anorexie mentale atypique** Trouble qui comporte certaines caractéristiques de l'anorexie mentale, mais dont le tableau clinique est incomplet. Par exemple : l'un des symptômes, telle une aménorrhée ou la peur de grossir, peut manquer alors qu'il existe une perte de poids nette et un comportement visant à réduire le poids.

Est exclue la perte de poids associée à un trouble somatique.

La CFTMEA prend en compte des aspects propres à l'enfance et à l'adolescence qui sont absents ou peu développés dans les classifications généralistes CIM-10 et DSM-IV-TR. Cependant, elle ne différencie pas non plus la forme prépubère de l'anorexie mentale de sa forme adolescente ou du jeune adulte. Deux équipes ont tenté de pallier ces insuffisances :

I.3.2.2. Classification Great Ormond Street Hospital (GOSH)

Établie par l'équipe Londonienne du Pr Lask et du Dr Bryant-Waugh (69), elle concerne des enfants entre 8 et 14 ans. La catégorisation est essentiellement liée au degré de développement cognitif de l'enfant. Par contre, la borne supérieure d'âge, définie à 14 ans, ne tient pas compte du statut pubertaire.

Certaines catégories définies ne font pas l'objet d'une liste de critères. Il s'agit plutôt de catégories liées à une augmentation des apports : *binge eating*, hyper-alimentation compulsive, hyperphagie, hyper-alimentation associée à une pathologie organique.

D'autres catégories font l'objet d'une liste précise de critères diagnostiques et sont pour la plupart des TCA restrictifs : anorexie mentale *(anorexia nervosa),* évitement alimentaire émotionnel *(food avoidance emotional disorder),* alimentation sélective (*selective eating*), restriction alimentaire (*restrictive eating*), refus alimentaire (*food refusal*), dysphagie fonctionnelle (*functional dysphagia*), syndrome de refus global (*pervasive refusal syndrome*), perte d'appétit secondaire à une dépression (*appetite loss secondary to depression*).

Dans cette classification, le diagnostic d'anorexie mentale requiert l'existence :

- d'une volonté de perdre du poids par le biais d'un évitement alimentaire, de vomissements provoqués, d'un exercice physique intensif ou d'un abus de laxatifs ;
- des cognitions anormales concernant le poids ou les formes corporelles ;

- des préoccupations morbides autour du poids, des formes corporelles, de l'alimentation ou des repas.

L'intérêt de cette classification est qu'il s'agit d'hypothèses nosographiques basées sur l'expérience clinique de l'équipe de Lask et d'autres auteurs (notamment pour la catégorie évitement alimentaire émotionnel). La catégorie AM, si elle se distingue des autres TCA de l'enfant, est très proche de l'anorexie mentale de l'adolescent et de l'adulte.

Pour cette classification, l'étude de Nicholls *et al*. (60) retrouve une fidélité inter-juge supérieure à celle des classifications internationales avec un coefficient $\kappa = 0{,}88$. La classification GOSH est également plus informative puisque le pourcentage de patients n'appartenant à aucune catégorie clinique passe de l'ordre de 7 à 15 % avec les classifications internationales à un ordre de 3 à 5 %.

I.3.2.3. Classification de Chatoor et Surles

Le Pr Chatoor dirige un service de psychiatrie à Washington aux États-Unis, spécialisé dans la prise en charge des nourrissons et des jeunes enfants. Sa classification s'intéresse au lien entre les TCA du nourrisson ou du jeune enfant et les TCA de la période prépubère (70), mais elle distingue nettement l'anorexie mentale selon qu'elle débute avant 3 ans, ou plus tard dans l'enfance. Les différentes catégories ont été validées en 2003 lors d'une réunion d'experts américains (*National task force*).

On distingue trois groupes en fonction de l'âge de début des troubles :

- troubles débutant dans la petite enfance et qui persistent dans l'enfance : anorexie infantile (*infantile anorexia*) et dégoût de l'alimentation (*sensory food aversions*) ;
- troubles de début précoce de TCA : anorexie mentale (*anorexia nervosa*) et boulimie (*bulimia nervosa*) ;
- troubles débutant à n'importe quel âge : troubles de l'alimentation post-traumatiques (*post traumatic feeding disorder*).

- <u>Anorexie infantile</u>

Les critères diagnostiques retenus sont :

- début de la restriction alimentaire avant l'âge de 3 ans ;
- refus de manger des apports de nourriture suffisants pendant au moins 1 mois ;
- absence de communication des signaux de faim, manque d'intérêt pour la nourriture avec, en revanche, intérêt montré pour les interactions avec les personnes qui s'occupent de lui ;

- croissance faible depuis l'enfance ;
- restriction alimentaire ne suivant pas un événement traumatique ;
- absence de pathologie somatique ou développementale.

Cette catégorie semble concerner les filles comme les garçons. Chatoor la rattache à une perturbation des phénomènes de séparation-individuation (70). Le trouble débuterait le plus souvent entre 9 et 18 mois, notamment lors de la diversification alimentaire avec le passage à l'alimentation à la cuillère.

Des troubles des interactions précoces mère-nourrisson ont fréquemment été rapportés pour ces patients (71). On pourrait en effet retrouver moins de réciprocité dans la dyade mère-enfant, plus de conflits, ou encore une lutte de la mère pour avoir le contrôle. Les mères se décrivent elles-mêmes plus souvent comme émotives, dépendantes, irrégulières dans leur alimentation et leur sommeil (70,72). Les enfants, en grandissant, verbalisent leur désintérêt pour l'alimentation, celle-ci restant très dépendante du contexte affectif et de l'entourage.

Selon Chatoor, ces troubles seraient associés plus tardivement à des conséquences sur la constitution de l'image corporelle de ces enfants, mais aucun travail spécifique n'a encore été réalisé.

- <u>Anorexie mentale</u>

Les critères retenus sont ceux de la classification DSM-IV, modifiés pour être adaptés à l'enfant :

- refus de maintenir le poids au niveau ou au-dessus du poids minimal pour l'âge et la taille (défaut de gain de poids escompté pendant la période de croissance, entraînant un poids inférieur à 85 % de celui attendu) ;
- peur intense de prendre du poids ou de devenir gros, même si le patient est maigre ;
- perturbation de la façon dont l'enfant perçoit son poids et sa silhouette. Déni de la maigreur.

Cette catégorie se rapproche donc de l'anorexie de l'adolescent et de l'adulte dans ses différents aspects psychopathologiques et s'apparente à la catégorie anorexie mentale de Lask (GOSH). Néanmoins Chatoor insiste sur les spécificités de cette classe d'âge :

- la fréquence de la restriction hydrique ;
- un ratio de garçons supérieur dans cette classe d'âge en comparaison des adultes et des adolescents ;
- la forte comorbidité et le lien étroit et complexe entre anorexie mentale et dépression à cet âge.

Au final, la principale différence entre la classification GOSH et la classification de Chatoor réside dans la mise en perspective des différentes catégories par rapport à la petite enfance et l'adolescence. Si Chatoor attache une importance particulière aux liens avec la petite enfance, Lask oppose les TCA de l'enfant prépubère, ayant une psychopathologie commune avec ceux de l'adolescent, aux autres TCA plus spécifiques de l'enfance.

Résumé

Si les classifications internationales (CIM et DSM) permettent de définir les TCA dès l'adolescence et les troubles alimentaires spécifiques du nourrisson et de la petite enfance, la tranche d'âge située entre les deux a longtemps pâti d'une catégorisation diagnostique imprécise, rendant difficilement interprétables les différentes enquêtes épidémiologiques. La majorité des études utilisant les critères diagnostiques des classifications internationales sous-estime probablement la fréquence des TCA spécifiques comme l'anorexie mentale chez l'enfant, catégorisant le plus souvent leurs troubles alimentaires comme troubles non spécifiés (EDNOS).

Aussi, le développement de classifications spécifiques, comme la Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA), la classification *Great Ormond Street Hospital* (GOSH) et la classification de Chatoor et Surles, a permis une meilleure appréhension des TCA de l'enfant.

La modification des critères du DSM-5 pour les TCA rend aussi compte de la prise de conscience générale de la spécificité des TCA chez l'enfant, mais aussi de l'existence d'authentiques cas d'anorexie mentale avant la puberté, qu'il est nécessaire de ne plus méconnaître. C'est pourquoi les modifications des critères de l'AM, ainsi que la nouvelle catégorie « *avoidant/restrictive food intake disorder* », devraient réduire la proportion de sujets anciennement catégorisés dans les « troubles du comportement alimentaire non spécifiés », et améliorer la prise en charge – nécessairement spécifique – de ces jeunes patients dans les unités spécialisées.

I.4. Outils d'évaluation de l'anorexie mentale chez l'enfant

L'évaluation clinique des sujets prépubères, en pleine croissance, s'articule autour de deux axes principaux, l'état somatique et l'état psycho-affectif. L'évaluation psycho-affective repose sur des entretiens qui doivent être sécurisants et empathiques afin d'instaurer une alliance thérapeutique de bonne qualité avec l'enfant et ses parents.

Chez les enfants et les pré-adolescents, il existe des difficultés inhérentes à ce groupe d'âge pour une évaluation fiable de la psychopathologie. En effet, il peut être difficile pour l'enfant de décrire ses pensées et ses comportements ; aussi les informations doivent être recueillies avec soin, et des outils psychométriques adaptés à l'âge peuvent aider au diagnostic. Or, ces outils sont rares et l'évaluation standardisée souvent complexe en période prépubertaire.

On peut schématiquement différencier les échelles d'évaluation des troubles du comportement alimentaire en deux catégories : les entretiens structurés et semi-structurés, et les auto-questionnaires. Ces méthodes d'évaluation sont souvent utilisées chez l'adulte et le grand adolescent mais, pour la plupart, ne sont pas validées chez l'enfant. De plus, elles ne permettent pas en l'état une évaluation chez les plus jeunes, puisque le phrasé et le format ne tiennent pas compte des capacités cognitives et du stade développemental de l'enfant. Certaines adaptations pour les enfants et les pré-adolescents existent, rarement traduites en français.

I.4.1. Entretiens structurés et semi-structurés

- <u>Child Eating Disorder Examination (ChEDE)</u>

Chez l'adulte, le *Eating Disorder Examination* actuellement dans sa seizième version (EDE 16.0) (73,74) est considéré comme le « *Gold Standard* » pour l'évaluation psychopathologique des patients présentant un trouble des conduites alimentaires. Il s'agit d'un entretien semi-structuré initialement mis au point par Fairburn et Cooper auprès d'une population adulte. Il permet une bonne discrimination entre les sujets souffrant de TCA et les témoins et constitue donc un bon outil de dépistage des TCA dans les populations cliniques et non cliniques.

La version développée chez l'enfant par Bryant-Waught *et al*. (75) vise essentiellement à rendre les questions plus accessibles aux plus jeunes. L'adaptation majeure concerne la manière de présenter les deux items évaluant les préoccupations excessives concernant le

poids et l'apparence physique, concept particulièrement difficile à appréhender pour les plus jeunes (76).

Une étude sur la fiabilité et la validité de l'échelle dans sa version initiale a été menée auprès de 16 enfants âgés de 7 à 14 ans ; 11 enfants avaient un diagnostic d'anorexie mentale ; les 5 autres, un diagnostic de trouble du comportement alimentaire non spécifié. Cet entretien discriminerait l'anorexie mentale de l'alimentation sélective et de l'évitement alimentaire émotionnel. La consistance interne est élevée et la fiabilité test-retest est de 0,91 (77).

I.4.2. Auto-questionnaires

- Children's Eating Attitudes Test (ChEAT)

Le *Eating Attitudes Test* (EAT) de D.M. Garner et P.E. Garfinkle est un auto-questionnaire largement utilisé afin d'identifier les symptômes de TCA. La version originale (78) comporte 40 items (EAT-40) et a été conçue afin de dépister l'anorexie mentale. Une seconde version, plus courte, à 26 items, a été élaborée à partir des données de l'analyse factorielle de l'EAT-40 en éliminant les items n'affectant pas significativement les corrélations entre EAT-40 et EAT-26. Ces deux versions sont utiles pour évaluer les symptômes de troubles du comportement alimentaire, mais elles ne constituent pas des instruments diagnostiques.

La version enfant/pré-adolescent de l'EAT (ChEAT) de Maloney, McGuire et Daniels est un auto-questionnaire destiné aux jeunes de 8 à 13 ans (79). Elle comprend 26 items, de type Lickert en six points, tirés de la version abrégée de l'EAT pour adulte et a été validée en population générale. Les termes de la version adulte ont, là encore, été adaptés pour qu'ils soient compréhensibles pour les enfants à partir de 8 ans. La passation est rapide (environ 30 minutes). Ses qualités métrologiques ont été estimées bonnes et les coefficients *alpha* de la consistance interne et la fidélité test-retest sont respectivement de 0,76 et 0,81.

Il existe une version validée en français.

- Eating Disorders Inventory for children (EDI-C)

L'inventaire des troubles alimentaires, actuellement dans sa deuxième version (EDI-2), a été développé par Garner en 1991 (80). Il comprend 91 items, cotés selon un format Lickert en six points, qui évaluent 11 dimensions. Une des études de validation a porté sur une population âgée de 12 à 18 ans. En langue anglaise, les qualités métrologiques sont satisfaisantes, surtout pour la validité des critères car les 11 échelles différencient les sujets contrôles des sujets souffrant de troubles des conduites alimentaires. Il ne semble toutefois pas bien adapté pour l'évaluation de l'anorexie mentale chez les garçons.

L'EDI-C, version reformulée pour les enfants et les adolescents, a gardé deux tiers des items identiques à la version adulte. En dépit de son utilisation en Europe, les qualités métrologiques de l'EDI-C n'ont pour l'instant pas fait l'objet de publications.
Une récente étude comparative entre l'EDI-2 et l'EDI-C, menée par Eklund *et al*. (81) en population non clinique (898 enfants âgés de 9 à 16 ans), indique l'intérêt d'une échelle à cinq dimensions (plutôt que les 11 initiales) : recherche de la minceur, instabilité affective, estime de soi, boulimie, peur de la maturité, en supprimant 27 items.

- Kids' Eating Disorders Survey (KEDS)

Cet auto-questionnaire proposé par Childress *et al*. (82,83) comporte 14 items et des silhouettes de garçons et de filles. Validée en population générale au sein d'un groupe de 3175 collégiens âgés de 10 à 14 ans (1610 filles et 1565 garçons), sa fiabilité test-retest s'est avérée élevée (0,83) mais il n'existe pas encore de version validée en français.

Résumé

Chez les enfants et les pré-adolescents, il existe des difficultés inhérentes à ce groupe d'âge pour évaluer de façon fiable la psychopathologie des TCA. Les informations doivent donc être recueillies avec soin en utilisant des moyens de mesure appropriés à l'âge, mais les outils d'évaluation pour les TCA de l'adulte sont encore rarement validés chez l'enfant, rendant complexe l'évaluation standardisée des troubles du comportement alimentaire à début très précoce. L'hétéro-évaluation standardisée avec le *Child version of the Eating Disorder Examination* (ChEDE), qui est un entretien semi-structuré, ou les auto-questionnaires comme le *Child version for Eating Attitudes test* (Ch-EAT), le *Eating Disorder Inventory for Children* (EDI-C) ou le *Kids' Eating Disorder Survey* (KEDS) sont des méthodes pertinentes pour affiner l'évaluation clinique des symptômes alimentaires chez l'enfant. De plus, ces outils peuvent être des médiateurs utiles pour développer l'alliance thérapeutique avec les patients, en leur proposant un support d'expression.
Enfin, la standardisation de l'évaluation des patients est essentielle à la recherche, car elle permet une meilleure comparabilité des groupes cliniques dans les études. Le développement de ces outils pourrait améliorer la puissance statistique des méta-analyses et donc améliorer le niveau de connaissance clinique en matière d'anorexie mentale prépubère.

I.5. Diagnostic positif et symptomatologie clinique de l'anorexie mentale

I.5.1. Du comportement alimentaire normal au trouble

L'acte de s'alimenter comprend trois dimensions primaires :

- la dimension biologique, définie par les apports énergétiques et nutritionnels ;
- la dimension psychologique, l'apaisement de la tension liée à la faim et le plaisir éprouvé à manger ;
- la dimension socioculturelle, dont résultent des comportements alimentaires fortement conditionnés par les pratiques familiales et culturelles.

Ainsi, selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), un comportement alimentaire « normal » correspond à la satisfaction de besoins physiologiques, psychiques et relationnels permettant le bon fonctionnement de l'organisme sur le plan de l'activité tant physique qu'intellectuelle. Pourtant il peut être altéré par de nombreuses causes :

- soit dans les suites d'une maladie organique (par exemple, anorexie dans les suites d'un cancer) ;
- soit dans le cadre d'une maladie mentale (par exemple, délire de persécution avec crainte d'empoisonnement).

On parle de trouble du comportement alimentaire proprement dit lorsque les perturbations constatées ne sont pas secondaires à un autre diagnostic psychiatrique ou somatique.

On recherche :

- une alimentation qualitativement ou quantitativement distincte des autres individus de même âge et même culture ;
- un retentissement négatif sur la santé physique et mentale de l'individu concerné ;
- une problématique personnelle qui n'a pas pu être gérée par d'autres moyens (ce qui différencie ces individus des ascètes, qui font le choix d'apprendre à vivre avec le minimum de recours aux substances matérielles).

I.5.2. Aspects sémiologiques de l'anorexie mentale prépubère

Le trouble a été pour la première fois décrit dans les années 1960 par Lesser *et al.*(84). Dans l'anorexie mentale du sujet prépubère, on retrouve les caractéristiques cliniques classiques définies par les classifications internationales, mais celles-ci souffrent d'imprécision clinique pour les sujets les plus jeunes.

I.5.2.1. La triade symptomatique

L'anorexie mentale est classiquement définie, du point de vue clinique, par la présentation symptomatique stéréotypée et nécessairement évocatrice, qualifiée de « triade des trois A » de Lasègue, décrite dès 1873, et celle ci s'applique également à l'enfant.

L'Anorexie désigne l'ensemble des conduites de restriction alimentaire volontaire. Si étymologiquement le terme d' « anorexie » renvoie à une perte d'appétit, il s'agit plus en réalité d'une « lutte active contre la sensation de faim », du moins initialement, à la fois source de honte et de culpabilité pour les patients, mais aussi souvent positivement investie et activement recherchée comme indice d'une capacité de maîtrise du corps et de ses besoins (85). Cependant, progressivement, les mécanismes biologiques régulant la faim et la satiété se dérèglent et la sensation de faim peut disparaître. Cette restriction alimentaire est sous-tendue par une peur panique de prendre du poids et un désir de maigrir malgré le poids déjà inférieur à la normale.

Comme chez les patients postpubères, la restriction alimentaire peut avoir débuté par un régime, mais elle s'installe le plus souvent lors de périodes de transition, comme un changement d'établissement, un déménagement ou lors de la perte réelle ou symbolique d'une figure d'attachement. La restriction est variable mais constante, et toujours aggravative, se systématisant par une éviction alimentaire progressive en fonction de la valeur énergétique des aliments, de leur aspect mais aussi des modes en matière de diététique et des représentations de l'individu, avec l'intention de plus en plus affirmée de perdre du poids.

L'Amaigrissement est souvent rapidement important chez l'enfant, rendant le début de l'anorexie mentale du sujet jeune souvent moins insidieux qu'à l'adolescence (86). En effet, la faible masse grasse des enfants rend l'amaigrissement très vite visible : le poids peut chuter au rythme accéléré d'un kilogramme par semaine dans les premiers temps et peut atteindre une perte de 30 à 40 % du poids initial, menaçant le pronostic vital même du sujet (29). Il faut dire que la brutalité et l'intensité de l'amaigrissement sont des facteurs de mauvais pronostic car plus la perte de poids est rapide, moins elle est tolérée sur le plan physique, avec un risque accru de bradycardies, d'hypotensions, d'hypothermie entre autres conséquences. Chez certains enfants, il faut savoir se méfier devant une absence de prise de poids prolongée, car la poursuite de la croissance, au moins initialement, peut également aboutir à une situation de

maigreur importante. Ceci conduit à un délai souvent plus court pour les jeunes patients entre le début du trouble et la présentation à une consultation spécialisée (86).
Un indice de masse corporel (IMC) de Quetelet[4] inférieur au 10e percentile chez l'enfant et l'adolescent est considéré comme pathologique (87).
L'attitude du sujet anorexique vis-à-vis de son poids est très caractéristique. Les pesées sont régulières, souvent pluriquotidiennes, notamment postprandiales avec un sentiment de fierté exacerbé à chaque perte de poids et un sentiment de colère, de culpabilité et d'angoisse dans le cas contraire.
Fréquemment, l'état de maigreur patent est dénié par le patient, qui ne s'inquiète de la perte de poids que pour la trouver insuffisante, avec une dysmorphophobie fréquente notamment au niveau des cuisses et des fesses. La maigreur est fréquemment dissimulée par le port de vêtements amples. Toutefois on assiste de plus en plus à une augmentation du nombre de jeunes filles exhibant leurs formes décharnées par leurs choix vestimentaires, mais également virtuellement, par la publication de photographies sur des blogs ou des forums dédiés (mouvement « pro-ana »).

L'Aménorrhée est généralement primaire si l'anorexie mentale survient en période péripubertaire. Codaccioni *et al*. en 1991 (88) soulignent le rôle de la perte de poids dans le déterminisme des altérations de la fonction gonadotrope expliquant l'aménorrhée, avec le retour ou la stagnation à un profil hormonal prépubertaire. Pourtant il ne peut être tenu pour exclusif, et d'autres études soutiennent l'influence des facteurs psychologiques et du stress sur la régulation hypothalamo-hypophyso-surrénalienne, qui peuvent intervenir indépendamment des effets de la dénutrition. Pour preuve, son installation dans près d'un tiers des cas avant un amaigrissement conséquent chez l'adulte (89), ainsi que sa persistance, dans de nombreux cas, plusieurs mois après le retour à un poids normal (90) (aménorrhée persistante 6 à 12 mois après le retour à un poids normal dans 13 à 30 % des cas selon les études).
Les jeunes filles perçoivent et rapportent rarement cette absence de règles comme problématique ; certaines la vivant, de même que la disparition des formes féminines, comme un soulagement. Les préoccupations concernant le retentissement fonctionnel de l'absence de règles sur la fertilité ne sont généralement formulées que chez les patientes plus âgées.

[4] Selon la formule $IMC = Poids_{kg} / (Taille_m)^2$.

I.5.2.2. Les symptômes alimentaires

La forme restrictive pure est la règle à cet âge (91) ; les formes avec vomissements d'emblée sont très rares mais possibles, et elles font craindre une évolution défavorable. Avec la diminution des quantités ingérées apparaissent des conduites de tri très envahissantes, appelées conduites de sélection. Par contre, le choix des aliments est parfois surprenant, car ces enfants peuvent accepter de manger des produits sucrés ou gras, mais toujours en quantité restreinte. Ils ne sont pas systématiquement vigilants quant à la teneur calorique des aliments, même si certains peuvent se révéler être de vrais experts du décompte des calories ; par conséquent, les parents peuvent avoir du mal à repérer cette restriction progressive et paradoxale. En réalité, le jeune enfant porte surtout attention à la « lourdeur » qu'il perçoit en fin de repas, qui lui fait suspecter et craindre une prise de poids.

Les conduites alimentaires sont rigides : les enfants imposent des repas à horaires fixes, choisissent les aliments de la famille, refusent d'aller au restaurant et les repas à la cantine sont impossibles. Plus le sujet est jeune, plus le contrôle et la tyrannie familiale sont majeurs, entravant la lutte contre l'anorexie. Les repas sont alors forcément l'enjeu de conflits familiaux, où se mêlent inquiétude, exaspération, menaces, chantage et attitudes de défi.

Des rituels et un ensemble de comportements évocateurs durant les repas, ayant pour but de contenir l'anxiété liée à la prise alimentaire, s'associent aux conduites de restriction : pesée minutieuse des portions alimentaires ; tri des aliments dans l'assiette ; fractionnement des aliments en portions minuscules ; dissimulation de nourriture ; lenteur à l'ingestion ou à l'inverse prise rapide et quasi-automatisée ; aliments consommés sans ordre logique au cours du repas ; consommation excessive de condiments (poivre, moutarde, épices) ou de plats brûlants ; etc. Ils sont le plus souvent rapportés par les proches et témoignent du caractère envahissant des pensées liées à la peur de grossir.

Les rituels et ruminations ont tendance à s'accentuer avec la gravité de la dénutrition. De fait, des observations similaires ont pu être constatées chez des personnes sans trouble du comportement alimentaire exposées à des privations alimentaires (guerre, famine ou régimes très restrictifs), montrant que ce type de modifications psychiques et comportementales sont secondaires à tout type de restriction alimentaire.

La restriction hydrique pendant et en dehors des repas est fréquente chez l'enfant ; elle constitue une des différences majeures avec les symptômes de l'adolescent. Contrairement à ces derniers qui comprennent rapidement l'intérêt de se remplir d'eau pour accélérer la sensation de satiété ou manipuler les pesées, l'enfant ne semble plus percevoir la soif ou

pense que l'eau fait grossir. En fait les enfants sont sensibles aux perceptions corporelles de remplissage, d'où l'évitement des apports liquidiens et un risque accru de déshydratation.

I.5.2.3. Les préoccupations corporelles ou pondérales

Lors du premier épisode, les enfants verbalisent rarement leurs préoccupations pondérales, et leurs préoccupations corporelles concernent essentiellement la sphère oro-digestive (92) : ils se plaignent de nausées, de douleurs abdominales ou de dysphagie avec difficultés à avaler, mais rarement de leurs formes ou de leur aspect physique. On peut penser que lorsque ces enfants débutent leur restriction alimentaire, l'amaigrissement n'est pas forcément un objectif. Ce n'est que plus tard, quand le trouble est vraiment installé ou en cours de traitement que ces angoisses sont éventuellement exprimées. Dans certains cas, cependant, on peut retrouver une symptomatologie et des préoccupations identiques à celles de l'adolescent et de l'adulte, avec des inquiétudes exprimées d'emblée quant à leur poids, mais alors avec des mots d'enfants.

I.5.2.4. Comportements compensatoires

Ils sont mis en œuvre pour limiter la prise de poids en cas d'ingestion alimentaire jugée excessive. L'hyperactivité physique est le comportement compensatoire quasiment exclusivement rapporté chez les jeunes patients. Lorsqu'elle existe, elle peut atteindre une intensité sévère, comme peuvent en témoigner des lésions cutanées consécutives à la réalisation forcenée d'exercice musculaire, ou des lésions ostéo-ligamentaires (fractures de fatigue, entorses à répétition). Cette hyperactivité s'impose aux enfants sans qu'ils en perçoivent forcément le sens et est rarement justifiée par l'idée d'une consommation accrue de calories. Certains patients, et particulièrement les plus jeunes, expérimentent une impossibilité de contrôler ce comportement, notamment à un stade avancé de la maladie. Elle s'apparente alors à l'hyperactivité incessante observée en laboratoire chez des animaux privés de nourriture (85). Dans le cours évolutif de la maladie, cette hyperactivité a toutefois tendance à diminuer à mesure que la cachexie s'installe, l'épuisement physique et les malaises limitant l'activité physique.

A la phase initiale de restriction pure peuvent succéder des comportements plus complexes et sophistiqués de la stratégie de contrôle du poids comme les vomissements postprandiaux et autres conduites de purge (laxatifs, diurétiques), pouvant même évoluer, à terme, vers une boulimie nerveuse.

I.5.2.5. Crises de boulimie

L'apparition de comportements boulimiques peut émailler l'évolution de l'anorexie restrictive (50 à 64 % des cas chez les adolescents et les adultes) bien que ceux-ci restent assez rares chez l'enfant prépubère. Par ailleurs, même en l'absence d'expression comportementale, ils font partie du vécu des patients. Ainsi on considère que plus les conduites de restriction sont sévères, plus le risque de développer des comportements boulimiques est important (93).
Il s'agit de pulsions impérieuses à manger massivement, en dehors de toute sensation de faim. On retrouve dans la séquence comportementale de la crise typique les critères proposés par Goodman pour caractériser les addictions (94), en l'occurrence comportementales :

- impossibilité de résister à l'impulsion de faire une crise ;
- sensation croissante de tension précédant son début ;
- plaisir ou soulagement éprouvé pendant la crise ;
- sentiment de perdre le contrôle.

Avec le temps, les crises peuvent perdre leur dimension impulsive et devenir plus ritualisées, s'inscrivant dans le fonctionnement habituel de la journée, sans que le patient cherche même à les empêcher.

I.5.2.6. Aspects cognitifs

Le déni du trouble est un mécanisme de défense fréquent, du moins au début de l'évolution : déni de la maigreur, déni de la gravité de l'état de santé, déni des troubles du comportement alimentaire, déni de toute souffrance psychique.
Chez les personnes présentant une AM, l'estime de soi est très fortement dépendante de l'image du corps (95), or celle ci est très souvent altérée, avec des préoccupations exagérées concernant certaines parties du corps et une insatisfaction corporelle à l'origine d'un mal-être significatif (96). Le trouble de l'image du corps est intimement lié à la peur intense de grossir et peut aller jusqu'à la dysmorphophobie. Paradoxalement, cette perception est d'autant plus altérée que la dénutrition est marquée et ce symptôme persiste généralement bien après la disparition des conduites restrictives.
Souvent, il n'est pas reconnu par les patients, qui nient même parfois leur peur de prendre du poids (65) .

L'hyperactivité que l'on retrouve au niveau physique concerne également l'investissement excessif dans les activités intellectuelles. On rapporte classiquement un hyperinvestissement

dans le travail scolaire et un perfectionnisme très affirmé chez l'enfant. La performance intellectuelle est recherchée et accomplie de façon machinale, sans qu'elle génère pour autant du plaisir. Elle se remarque surtout dans les domaines qui mobilisent la mémoire et le savoir, et peu dans les domaines nécessitant de l'imagination et de la créativité. Cet hyperinvestissement intellectuel est soutenu par des mécanismes de défense obsessionnels tels que l'intellectualisation, l'isolation et la rationalisation, fréquemment retrouvés. Il est souvent prétexte à un isolement social, et au refus des démarches thérapeutiques « qui font perdre du temps ».
L'hyperactivité, physique comme intellectuelle, a pour fonction un évitement de la pensée et une valeur défensive contre les émotions ; elle contribue à restaurer un narcissisme fragile. Dans les premiers temps, elle permet également de faire illusion sur un « dynamisme » et participe à la revendication de la normalité auprès de l'entourage, qui l'interprète longtemps comme un signe de bonne santé.

Dès 1962, Bruch souligne le profil sociocognitif particulier des sujets anorexiques (20,21) : un style concret lié à des difficultés d'abstraction. Contrairement à une idée reçue, ces sujets ne semblent pas avoir de performances intellectuelles supérieures à celles de la population générale, que ce soit à la phase aigüe de la maladie (lorsque la dénutrition est très sévère) ou après recouvrement d'un poids normal. Les études concernant les fonctions cognitives et exécutives chez les sujets anorexiques ont montré qu'en réalité, les classiques notions cliniques de perfectionnisme, de rigidité et de comportements ritualisés observées chez ces sujets semblaient qualitativement corrélées à la défaillance de deux dimensions particulièrement vulnérables : l'attention et la flexibilité mentale (97).
Concernant les plus jeunes sujets anorexiques, les données cognitives sont encore insuffisantes pour déterminer s'ils présentent un profil cognitif identique à celui de l'adulte ou non. Cependant, nous savons que :

- plus la forme est précoce, moins bonne sera l'évolution du trouble ;
- l'anxiété prémorbide n'est pas négligeable, notamment concernant la phobie sociale et les TOC ;
- la rigidité psychique semble plus marquée, témoignant d'un plus haut degré de perfectionnisme que les patients pubères (91).

Une autre particularité des patients AM est le mode de pensée dichotomique. La lutte permanente contre la tentation d'aliments « interdits » les rend sensibles au moindre échec,

car tout écart ou transgression alimentaire est potentiellement menaçant, du fait du risque de déclencher une crise d'hyperphagie incontrôlée. Ces personnes rapportent souvent l'impression d'être scindées en deux parties, et ce à différents niveaux : le corps distinct de l'esprit, l'esprit lui même comportant deux voix qui s'opposent (« ange » et « démon »). Le conflit intérieur presque permanent entraîne des conséquences négatives sur l'humeur de la personne qui s'ajoutent à celles produites par la dénutrition, comme l'irritabilité accrue et la perte de motivation (98).

I.5.2.7. Aspects affectifs

Le sentiment d'infériorité et le manque de confiance en soi sont des plaintes fréquemment rapportées par les patients. Ces manifestations sont particulièrement criantes lorsque sont en jeu les relations interpersonnelles. La difficulté à être en confiance avec l'autre peut apparaître précocement, dès la petite enfance, ou se révéler avec la maladie, les patients s'isolant progressivement et n'ayant plus avec leurs pairs que des échanges de mauvaise qualité, rapides et superficiels. Ce désinvestissement social peut aller jusqu'à une vraie phobie sociale. A contrario, cette réduction progressive des investissements relationnels conduit à une forme de dépendance ou d'agrippement aux parents, inhabituelle au début de l'adolescence.

Une étude menée par Bydlowski *et al*. en 2002 (99) souligne le déficit du traitement émotionnel et la fréquence de l'alexithymie chez les patients AM.
L'**alexithymie** correspond à un déficit cognitivo-affectif caractérisé par une difficulté à identifier les émotions et les distinguer des sensations, mais aussi par une difficulté à communiquer ses émotions. Ce comportement s'apparenterait à celui du tout jeune enfant, pour lequel le traitement cognitif complexe des émotions ne peut se faire, les émotions ayant une forme d'expression essentiellement somatique. « L'apparition d'une émotion serait comprise comme l'expression d'une détresse somatique, ce qui expliquerait, en partie, comment le recours à l'alimentation ou au jeûne représenterait une tentative de réduction de l'intensité d'une émotion vécue. » (98).
Ceci explique que les jeunes sujets AM, en plus de difficultés d'abstraction inhérentes à l'âge, présentent souvent des difficultés encore plus marquées à identifier les sensations telles que la faim, la satiété ou la soif, et qu'ils peinent à différencier les sensations physiques des émotions sous jacentes, qu'ils parviennent difficilement à décrire.

I.5.2.8. L'anorexie mentale prépubère chez le garçon

Comme nous l'avons souligné dans le chapitre I.2, la proportion de garçons est plus importante dans les TCA à début précoce ; on estime que 19 à 30 % des cas concernent des garçons (100), soit globalement 1 garçon sur 4.

Comme pour les formes féminines de TCA, c'est l'anorexie mentale qui a été le plus étudiée chez les hommes et ce, dès la première description du trouble par Morton en 1689 (7). Pourtant, la pertinence de ce syndrome chez le garçon n'est considérée comme incontestable que depuis une vingtaine d'années (101), ce qui a probablement conduit à sous-estimer la fréquence du trouble. Cela s'explique à la fois par la part diagnostique faite à l'aménorrhée, mais aussi par l'évolution supposée de l'anorexie mentale masculine, censée précéder l'éclosion d'une psychose.

L'évolution est le plus souvent longue et l'accès aux soins tardif, entre 1 et 3 ans après le début des troubles, mais il tend à diminuer dans les études plus récentes (102).

Sur le plan des antécédents, des attitudes de restriction alimentaire seraient d'avantage susceptibles d'apparaître chez de jeunes garçons en cas de pratique sportive intensive, de troubles de l'identité sexuelle ou de surcharge pondérale ou d'obésité prémorbide ayant entraîné des moqueries de la part des pairs (103).

Sur le plan alimentaire, les symptômes sont les mêmes dans les deux sexes. En revanche, les préoccupations corporelles sont différentes : elles concernent principalement la taille, la forme des muscles et les capacités sportives. Les garçons anorexiques sont imprégnés d'images masculines de sveltesse, obtenues à grand renfort de musculation et de pratique sportive, voire d'abus de stéroïdes.

Le stade d'état est semblable à celui décrit chez la fille mais avec une plus grande rareté des formes restrictives pures. Les principaux auteurs décrivent l'importance des vomissements et de la prise de laxatifs, de même que l'association de crises de boulimie à la symptomatologie anorexique dans 50 % des cas (102,104,105). Les jeunes garçons accordent une moindre importance aux activités intellectuelles et à la perte de poids, alors que l'hyperactivité physique est fréquente, et selon certaines études plus importante que chez les filles (104).

Sur le plan biologique, on observe une diminution de la testostérone et des anomalies de la production de l'hormone de croissance. Les troubles de l'érection et l'absence de libido sont alors considérés comme des équivalents de l'aménorrhée pour le diagnostic.

Une importante comorbidité psychiatrique est communément admise (troubles de l'humeur, troubles obsessionnels et consommation de toxiques) (106), mais la majorité des études conclut que les troubles psychotiques ne seraient pas plus fréquents au sein de cette population (104,107), contrairement à ce que l'on pensait jusqu'alors.

Le fait d'être un garçon ne constitue pas en soi un facteur de mauvais pronostic (108), mais ces jeunes seraient d'avantage affectés par les complications osseuses de la dénutrition (ostéoporose et ostéopénie).

Résumé

Chez l'enfant, comme chez les patients plus âgés, la restriction alimentaire s'installe généralement lors de périodes de transition (déménagement, changement d'établissement, perte d'une figure d'attachement).

La sémiologie de l'anorexie mentale est très proche de celle des patients plus âgés mais se distingue par la quasi-exclusivité de la forme restrictive pure et la sévérité du tableau clinique inaugural : amaigrissement rapide, du fait d'une faible masse grasse et d'une restriction alimentaire – à la fois qualitative et quantitative – sévère ; hyperactivité physique marquée ; perfectionnisme et rigidité cognitive plus importante. En revanche, les choix alimentaires peuvent parfois surprendre, car même si les quantités sont toujours restreintes, les enfants ne sont pas toujours vigilants quant à la teneur calorique des aliments. En effet, ils sont avant tout sensibles aux perceptions corporelles de remplissage, d'où une restriction hydrique fréquente, car ils associent la sensation de « lourdeur » à la prise de poids.

Certaines particularités sémiologiques sont retrouvées chez les garçons : on retrouve plus fréquemment des antécédents de surcharge pondérale, de pratique sportive intense ou de troubles de l'identité sexuelle. Concernant les préoccupations pondérales, une plus grande attention est portée au développement de la musculature qu'à la perte de poids. Les formes restrictives pures sont également beaucoup plus rares. Par contre, malgré des comorbidités psychiatriques fréquentes et contrairement à ce qui avait été longtemps avancé, l'AM chez le garçon n'est pas plus prédictive d'une évolution vers la psychose.

Il convient donc de prendre en charge le trouble de manière précoce chez l'enfant, car l'intensité des symptômes habituels peut mener à une généralisation des conduites de refus avec un risque accru de déshydratation et de complications somatiques graves.

I.6. Comorbidités psychiatriques

Une fois de plus, les études concernant les comorbidités psychiatriques spécifiquement chez les jeunes anorexiques sont encore rares. Toutefois les observations cliniques tendent vers une incidence élevée des autres troubles psychiatriques dans cette population (69,109,110). Il est donc essentiel de rechercher ces comorbidités dans l'anamnèse psychopathologique car l'évolution du trouble est supposée moins favorable quand il coexiste d'autres troubles psychiatriques.

I.6.1. Troubles anxieux

On retrouve chez les patients anorexiques une prévalence élevée des troubles anxieux et même en l'absence de trouble constitué, les ruminations autour de l'alimentation, du poids ou des formes corporelles prennent souvent une allure obsessionnelle (98). Les troubles anxieux sont généralement rapportés comme prémorbides au trouble alimentaire et les plus fréquents sont la phobie sociale et le trouble obsessionnel compulsif (TOC) (111).

Le TOC, comorbidité anxieuse la plus étudiée dans la littérature pour les TCA, est également le trouble anxieux le plus fréquent chez l'enfant anorexique prépubère. Ainsi un tiers de ces jeunes présenterait une symptomatologie obsessionnelle compulsive prémorbide (112).

Dans l'étude de Sallet *et al*. en 2010 (113), les sujets qui associaient un TOC et un trouble du comportement alimentaire avaient un début plus précoce de leur TOC (en moyenne 11,7 ± 0,78 ans). Chez les sujets avec une AM, les obsessions de contamination et les compulsions de lavage étaient les plus marquées, mais on retrouvait également des obsessions concernant le corps et l'alimentation. Au final, les auteurs rapportent que les TCA comorbides d'un TOC seraient plus sévères en termes de caractéristiques cliniques : scores plus élevés aux échelles de dépression et d'anxiété, âge plus précoce pour le début des compulsions, traitement psychiatrique antérieur et comportements suicidaires plus fréquents.

Des antécédents d'épisode traumatique sont souvent retrouvés chez les enfants présentant un TCA, et l'exploration d'un état de stress post-traumatique (ESPT) doit être systématique en cas de conduites restrictives sévères. Lipschitz *et al*. (114), dans une étude concernant 74 sujets âgés de 14,8 ± 1,6 ans présentant un état de stress post-traumatique, rapportaient une fréquence significativement plus élevée des TCA (25 %, contre 6 % dans la population contrôle sans ESPT). Les troubles alimentaires explorés étaient l'anorexie mentale et la boulimie nerveuse, mais il n'était pas précisé la fréquence respective de chacun des TCA.

En dépit de la rareté des données, on peut estimer qu'un tiers des enfants ayant vécu un traumatisme développerait un trouble du comportement alimentaire.

I.6.1.1. Troubles de l'humeur

La prévalence globale des troubles de l'humeur chez les sujets anorexiques apparaît considérable et semble plus de deux fois supérieure à celle observée dans la population générale [environ 23,9 % selon la *National Comorbidity Survey* (115)]. Les revues de littérature récentes concernant la comorbidité TCA / troubles de l'humeur mettent en évidence des résultats très hétérogènes, qui découlent de nombreuses limitations méthodologiques (116,117).

Le trouble de l'humeur le plus souvent étudié est l'épisode dépressif majeur (EDM) et dans toutes les études, il apparaît significativement plus fréquent dans l'anorexie mentale que chez les sujets témoins. Pourtant, l'interprétation de la comorbidité anorexie mentale / EDM est complexe. En effet, pour la plupart, les sujets inclus dans les études cliniques sont souvent très dénutris au moment de l'évaluation et on peut penser que nombre de symptômes dépressifs sont causés ou aggravés par cette dénutrition. Or l'impact de la dénutrition, comme biais de confusion possible, n'est quasiment jamais pris en compte dans les études. Cette probable surestimation de la prévalence des troubles dépressifs chez les patients dénutris est soutenue par une observation intéressante dans la revue de Godart *et al*. en 2007 (117) : la prévalence de dépression dans un groupe AM avec symptômes actuels était de 72,8 % (118), alors qu'elle était de 29 % dans un groupe d'AM revus 10 ans après l'épisode initial (119) et seulement 12 % après 17 à 44 années de suivi (120).

Aucune étude concernant la comorbidité avec les troubles de l'humeur n'a été spécifiquement menée dans l'AM prépubère. On observe cependant fréquemment des symptômes dépressifs en population clinique et ils sont souvent précoces, mais ceux-ci sont probablement majorés par la sévérité et la rapidité de la dénutrition à cet âge.

Il est intéressant de souligner que si l'on s'intéresse aux TCA chez les sujets présentant un épisode dépressif majeur, la restriction alimentaire est rare, les sujets tendant plutôt à avoir des conduites de consommation alimentaire excessive et à avoir un IMC plus élevé (121,122).

I.6.1.2. Abus/dépendances de substances psychoactives

Les TCA sont fréquemment associés aux conduites addictives chez l'adulte, mais la rareté des conduites de dépendance chez l'enfant et les pré-adolescents ne permet pas d'extrapoler complètement le résultat de ces études aux sujets les plus jeunes.

Cependant, il est reconnu que l'enfance et l'adolescence des femmes souffrant d'alcoolisme peuvent avoir été marquées par des TCA prémorbides, à l'inverse des hommes. Ainsi l'étude de Higuchi *et al*. rapporte une prévalence de 11 % de TCA prémorbide chez les femmes contre 0,2 % chez les hommes (123). Cependant des antécédents d'anorexie mentale sont beaucoup plus rarement retrouvés que la boulimie nerveuse.

I.6.1.3. Tempérament et trouble de la personnalité

Dans l'anorexie mentale restrictive pure, les estimations de la fréquence des troubles de la personnalité sont variables, mais les troubles de type anxieux craintifs dominent, à savoir les personnalités de type obsessionnel et, à un moindre degré, les personnalités évitantes ou dépendantes (98).

Chez les sujets anorexiques prépubères, une plus grande fréquence des traits obsessionnels est relevée, possiblement en lien avec la forte représentation masculine car chez les garçons jeunes, les caractéristiques obsessives-compulsives sont marquées (112).

Résumé

Les comorbidités psychiatriques sont fréquentes dans l'anorexie mentale prépubère, au premier rang desquelles l'épisode dépressif majeur et les troubles anxieux.

Les symptômes d'EDM peuvent être majorés par la dénutrition. Or cette variable est insuffisamment prise en compte dans les études évaluant les comorbidités de l'anorexie mentale, ce qui fait suspecter une surestimation de la prévalence du trouble dépressif chez les patients AM.

Les comorbidités anxieuses les plus fréquentes sont le trouble obsessionnel-compulsif et la phobie sociale, et les symptômes anxieux précèdent généralement l'émergence du trouble alimentaire. Plusieurs auteurs ont souligné la gravité de la comorbidité TOC/TCA, rapportant des TCA plus sévères en termes de caractéristiques cliniques dans ce cas : scores plus élevés aux échelles de dépression et anxiété, âge plus précoce pour le début des compulsions, traitement psychiatrique antérieur et comportements suicidaires plus fréquents.

Si l'on considère les personnalités prémorbides et les tempéraments, là encore, les traits obsessionnels dominent, possiblement en lien avec la forte proportion de garçons à cet âge, car ces traits sont souvent plus marqués dans la population masculine.

Les comorbidités psychiatriques doivent donc être systématiquement recherchées et prises en charge de manière adaptée car elles contribuent à la sévérité du tableau clinique et peuvent retarder l'amélioration du trouble du comportement alimentaire.

I.7. Complications somatiques

La forte intrication somato-psychiatrique de l'anorexie mentale rend essentielle une évaluation précoce des signes physiques associés. En effet, les complications somatiques consécutives à la dénutrition sont les premières à pouvoir engager le pronostic vital. Ceci justifie la nécessité de consultations régulières par les somaticiens (médecins généralistes ou pédiatres) dès l'annonce du diagnostic.

I.7.1.1. Complications à court et moyen termes

- Les signes cardio-vasculaires d'hypométabolisme

Ils doivent être recherchés en urgence (bradycardie, hypotension orthostatique, etc.) car les complications cardiaques constituent la première cause de décès dans l'anorexie mentale (124). La bradycardie se manifeste par de la fatigue, des palpitations, des difficultés respiratoires et peut aller jusqu'à l'arrêt cardiaque. Il faut également être particulièrement attentif aux autres troubles du rythme et de la conduction, avec une surveillance particulière des patientes présentant des vomissements car l'hypokaliémie peut entraîner un risque de mort subite par l'apparition de troubles du rythme supra-ventriculaires ou ventriculaires (extrasystoles, tachycardie ventriculaire, torsade de pointe, fibrillation ventriculaire) (125).
Chez certains patients, les épanchements péricardiques sont également possibles.
Le retentissement cardiaque de l'AM justifie la réalisation systématique d'un électrocardiogramme.

Le reste de l'examen physique s'attachera à rechercher :

- Des signes généraux

Anorexie, amaigrissement, asthénie ou hyperactivité, hypothermie avec frilosité.

- Des troubles trophiques

Lanugo voire hirsutisme, acrocyanose, hypercarotinémie (paumes des mains de couleur orangée), fonte musculaire et du panicule adipeux, ongles cassants et striés, cheveux fins, secs et cassants ; et en cas de vomissements provoqués, cals au niveau des doigts, hypertrophie des glandes parotides et érosion de l'émail dentaire.

- Des signes digestifs

Douleurs abdominales, constipation et ralentissement du transit, dégradation de l'état bucco-dentaire (lésions des commissures labiales, perlèche, altération de l'émail dentaire par l'acidité gastrique en cas de vomissement).

- Des signes neurologiques

Ralentissement du cours de la pensée avec diminution des capacités d'attention et de mémorisation.

I.7.1.2. Complications à long terme

- Retard de croissance

L'anorexie mentale prépubère s'accompagne classiquement d'un ralentissement de la croissance staturale. Ce ralentissement est variable mais peut être important en terme d'intensité (1 cm/an) ou de durée (1 à 4 ans) (126). La reprise pondérale est un élément fondamental pour le rattrapage statural, mais ce dernier est généralement retardé par rapport au rattrapage pondéral ; d'où l'intérêt d'une renutrition précoce et d'un gain pondéral suffisant, mais surtout prolongé et ininterrompu (127).

En revanche, selon la sévérité de la maladie, le rattrapage peut être incomplet, à l'origine d'un déficit statural définitif et d'une petite taille à l'âge adulte (128).

Des études prospectives ont été réalisées pour évaluer la taille finale à l'âge adulte de patientes ayant présenté un AM à début précoce, mais ces études portent généralement sur un nombre limité d'individus. L'effectif le plus important est retrouvé dans l'étude française de Rozé *et al*. parue en 2007 (128). Cette étude concernait 33 jeunes patientes dont le diagnostic avait été porté à l'âge médian de 11,8 ans, alors qu'elles étaient prépubères pour la plupart. L'évaluation de leur taille adulte à l'âge de 21 ans (soit après une durée moyenne d'évolution de la maladie d'environ 10 ans), a permis d'analyser les facteurs pronostiques de l'évolution staturale. Pour la plupart d'entre elles, les effets de la renutrition et de la reprise pondérale avaient été secondairement accompagnés d'une reprise de la croissance staturale avec une taille médiane de 165 cm (soit 2,5 cm au dessus de la taille cible parentale médiane). Cependant 13 patientes (36 %) avaient gardé une taille bien inférieure à leur taille cible (déficit médian de 3,9 cm par rapport à leur taille cible). La taille adulte, ainsi que la différence entre la taille adulte et la taille cible, étaient inversement corrélées à la durée d'hospitalisation, qui pourrait être considérée comme un reflet de la gravité de la maladie. Il est aussi intéressant de noter que dans cette population réexaminée en moyenne 10 ans après

le début du trouble, 40 % des patientes présentaient encore des symptômes de TCA au moment de l'étude, et que l'IMC médian était de -0,9 DS, ce qui pourrait également contribuer à l'absence de normalisation de l'évolution staturale.

- Retard pubertaire

Le statut ménarchal (aménorrhée primaire ou secondaire) et le stade pubertaire selon le score de Tanner doivent être systématiquement évalués chez les enfants et les adolescents (cf. ANNEXE C).

Les études portant sur l'évolution de la puberté des sujets ayant présenté une anorexie mentale prépubère montrent un retard de survenue de la ménarche de 2 à 3 ans par rapport à la population générale, encore une fois en lien avec l'état de dénutrition.

Reprenons les données de l'étude de Rozé *et al*., en nous intéressant cette fois à l'évolution de puberté (128) ; les 33 jeunes filles avait débuté leur trouble à un stade prépubertaire (55 %) ou en début de puberté (45 %). Dans le groupe de patientes, l'âge moyen de survenue de la ménarche était de 15,4 ans, soit significativement plus élevé que celui de leur mère (13,2 ans) ou que celui d'une population contrôle de même génération (12,8 ans). La ménarche était survenue spontanément chez 29 patientes et avait été déclenchée chez 4 patientes. Cette étude concluait, d'une part, que l'âge de la ménarche était significativement et indépendamment lié à l'âge de survenue de l'AM et à l'âge où l'IMC était le plus bas et, d'autre part, que la reprise de l'évolution pubertaire était retardée par rapport à la reprise de la croissance staturale.

A noter l'intérêt particulier accordé à l'échographie pelvienne par les équipes anglo-saxonnes, pour déterminer, grâce à l'évaluation morphologique des ovaires et de l'utérus, le poids de bonne santé pour ces très jeunes sujets (129).

- Ostéoporose / ostéopénie

Comme chez l'adulte, l'ostéopénie est positivement corrélée à la durée et à la sévérité de la maladie et est en lien avec la carence œstrogénique (130,131). La diminution de la densité osseuse résulte d'une diminution de l'action des ostéoblastes (donc de la formation osseuse), alors que l'activité des ostéoclastes est normale ou augmentée (résorption osseuse) (132).

L'acquisition de la masse osseuse pendant l'enfance, et de manière plus importante pendant l'adolescence au moment du pic de croissance pubertaire, est un facteur déterminant pour le contenu minéral osseux à l'âge adulte et donc pour le risque d'ostéoporose ultérieure. Pendant cette période, les principales hormones qui agissent en synergie sur la croissance et la composition corporelle sont l'hormone de croissance hGH (*human growth hormone*), l'IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*), les hormones thyroïdiennes, les stéroïdes sexuels, l'insuline, la

leptine, la ghréline et l'adiponectine. Les autres facteurs qui interviennent dans le déterminisme de l'acquisition de la masse osseuse sont des facteurs génétiques, l'activité physique, les apports en calcium et vitamine D et le statut nutritionnel du sujet (133). La perturbation des paramètres hormonaux chez l'enfant dénutri (hypo-œstrogénie, effondrement des taux d'IGF-1, augmentation du taux de cortisol) explique l'altération secondaire du capital osseux.

Bien que la densité minérale osseuse s'améliore au moins partiellement avec la renutrition et / ou la reprise d'un cycle menstruel spontané normal (131), les conséquences à long terme sur la composition corporelle quand cette affection survient dans l'enfance ne sont pas connues avec précision. Il est possible que le défaut d'acquisition du pic de masse osseuse pendant la puberté ait des conséquences irréversibles sur le contenu minéral osseux à l'âge adulte. Par exemple, une ostéopénie persistante au niveau du rachis lombaire est retrouvée chez près d'un tiers des patientes ayant présenté une anorexie mentale à l'adolescence.

Résumé

Le retentissement somatique de la dénutrition souvent important chez l'enfant rend d'emblée indispensable un examen physique détaillé par les pédiatres. L'hospitalisation doit ainsi parfois être envisagée dès l'annonce du diagnostic et en urgence, du fait d'un engagement du pronostic vital possible en cas de dénutrition sévère. Les complications cardiaques constituent la principale cause de décès dans l'anorexie mentale car le risque d'arrêt cardiaque à la suite d'une bradycardie sévère ou de mort subite par trouble du rythme ventriculaire et supra-ventriculaire (en particulier en cas de vomissement) est important.

Par ailleurs, le pronostic de l'AM prépubère est généralement plus sévère que dans les formes adolescentes de par les complications somatiques à long terme qu'elle génère. Les conséquences délétères et irréversibles sur la taille définitive à l'âge adulte sont particulièrement dommageables car elles peuvent encore plus dégrader une estime de soi déjà fragile. L'intensité du déficit statural à l'âge adulte est probablement liée à la sévérité et à la durée de la dénutrition, mais les mécanismes hormonaux sous-jacents restent peu clairs. Quoi qu'il en soit, lorsqu'une cassure de la courbe de croissance staturale est constatée, un suivi endocrinologique doit être organisé et mené sur le long terme.

Un autre enjeu majeur tient à l'arrêt du processus pubertaire, avec un retard fréquent de la ménarche même après restauration du poids et des conséquences possibles sur la fertilité à venir.

I.8. Examens paracliniques

Ces examens, complémentaires de l'examen physique, permettent d'évaluer l'état nutritionnel du patient et de vérifier l'absence de complications. Ce ne sont en aucun cas des éléments de diagnostic positif et ils restent souvent longtemps normaux.

I.8.1. Bilan biologique

- NFS : souvent normale, elle peut retrouver une leuco-neutropénie, une thrombopénie, une anémie hypochrome modérée ou sévère (carence martiale ou déficit en acide folique), une hyper-lymphocytose.
- Ionogramme sanguin : hypokaliémie en cas de vomissements, hyponatrémie en cas de potomanie ou de dénutrition sévère.
- Glycémie : normale le plus souvent. Cependant il faut noter que l'hypoglycémie est un facteur de mauvais pronostic. On peut également constater une intolérance aux glucides lors de la renutrition.
- Albuminémie : marqueur de l'état nutritionnel, elle est diminuée dans les dénutritions sévères.
- Calcémie et phosphorémie : en général normales mais pouvant être diminuées. L'hypophosphorémie peut s'aggraver lors de la phase initiale de la renutrition.
- Urée, créatininémie : afin d'éliminer une insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déshydratation.
- Bilirubine, Transaminases : leur taux peuvent être augmentés.
- Hypercholestérolémie : tardive (LDL).
- Protéine C réactive (CRP), Vitesse de sédimentation (VS), TSH : pour le diagnostic différentiel.

I.8.2. Explorations métaboliques et endocriniennes

Des anomalies métaboliques et hormonales purement fonctionnelles et réversibles, liées à la sévérité de la dénutrition, peuvent être retrouvées et expliquer certains signes cliniques (134).

Fonction thyréotrope : euthyroïdie clinique, hypothyroïdie périphérique	– Abaissement de T3 libre (triiodothyronine) : syndrome de T3 basse dû à la restriction en hydrates de carbones – TSH et T4 normales – Test à la TRH : réponse à la TSH diminuée
Fonction corticotrope : hypercortisolisme (inconstant)	– Cortisolémie augmentée – Cortisol libre urinaire augmenté – Perte du cycle nycthéméral du cortisol – ACTH normale mais test au CRF diminué – Testostérone plasmatique augmentée (expliquant le hirsutisme)
Fonction gonadotrope : dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire, régression de cette fonction à un stade prépubertaire, hypogonadisme central, aménorrhée	– Hypo-œstrogénie et perte du rétrocontrôle positif, diminution du taux de progestérone chez la fille – Diminution du taux de testostérone chez le garçon – LH et FSH sériques diminués – Disparition des pics spontanés de LH – Prolactinémie normale – Réceptivité ovarienne normale
Fonction somatotrope : retard de croissance	– Taux basal de GH normal ou augmenté secondaire au jeûne glucidique – IGF1 (*insulin-like growth factor-1*) basse (Somatomédines sécrétées par le foie), responsable du retard de croissance.
Autres : diminution de la masse grasse	– Diminution de la leptine (adipocytokine) – Augmentation de la ghréline (augmentant la sécrétion de la GH et l'adipogenèse) – Augmentation de l'adiponectine (corrélation négative avec le pourcentage de graisse viscérale)

I.8.3. Autres explorations somatiques

- <u>Cardiaques</u>

Lors de l'examen clinique, un électrocardiogramme sera réalisé de manière systématique. On peut y retrouver une bradycardie sinusale, une anomalie de la repolarisation (surtout un allongement de l'espace QT) et une arythmie.

Si une échocardiographie est réalisée, on peut retrouver des anomalies *a priori* sans conséquence sur le pronostic et qui disparaissent avec la reprise du poids.

- Osseuses

L'ostéoporose et l'ostéopénie pouvant se compliquer de fractures pathologiques, cela justifie la réalisation des examens suivants.

- Calcul de l'âge osseux selon la méthode de Greulich et Pyle. Cette méthode consiste à effectuer une radiographie du poignet et de la main gauche afin de la comparer à des images standard. L'évaluation de l'âge osseux permet de s'assurer des possibilités de croissance persistante.
- Ostéodensitométrie afin d'éliminer une complication ostéoporotique comme le risque élevé de fractures pathologiques, conséquence d'une perte de la densité osseuse.

- Neurologiques

Si elle n'est pas réalisée en routine chez les sujets anorexiques, les avancées en neuro-imagerie ont permis de mettre en évidence l'impact de la dénutrition sur les structures cérébrales. Or, une attention particulière doit être portée à l'atteinte neurologique chez les plus jeunes anorexiques (avant 15 ans), qu'il est important de considérer comme un sous-groupe neurobiologique distinct, puisque le cerveau n'atteint son volume maximal qu'à l'âge de 15 ans et que la maturité complète n'est atteinte qu'en toute fin d'adolescence.

Les premiers protocoles d'IRM structurelle ont ainsi montré que dans la phase aigüe de la maladie, les sujets anorexiques dénutris présentaient un élargissement des ventricules et une diminution du volume des substances blanche et grise (particulièrement au niveau du cortex cingulaire antérieur, de la glande pituitaire et de la région amygdalo-hippocampique). Les données concernant la réversibilité de ces altérations après renutrition sont discordantes (135) : si les volumes du LCR et de la substance blanche semblent se normaliser, la perte de matière grise tendrait à persister.

Les travaux de Lask *et al*. sur l'imagerie fonctionnelle (136), avec la tomographie par émission monophotonique (SPECT), soulignent dans trois cohortes de sujets âgés de 8 à 15,9 ans une hypoperfusion cérébrale unilatérale (préférentiellement le lobe temporal et plus souvent le coté gauche). Les variables dominance hémisphérique, statut nutritionnel, durée de la maladie et trouble de l'humeur étaient indépendantes de ces résultats.

L'exploration complémentaire des fonctions cognitives a également montré que l'hypoperfusion est corrélée de manière significative à une altération des aptitudes visuo-spatiales et de la mémoire visuelle complexe de travail, ainsi qu'à un accroissement du temps de traitement de l'information. Cette hypoperfusion est également corrélée à la sévérité du trouble et ne semble pas réversible après restauration pondérale. Il est donc possible que

l'hypoperfusion cérébrale, qui affecte deux tiers des sujets, soit un phénomène primaire, antérieur à la phase aigüe de l'AM, ou probablement un facteur de risque, à moins qu'il ne représente un sous-type neurodéveloppemental spécifique de l'AM.

De ces recherches découlent donc de nouvelles hypothèses étiopathogéniques. En effet, une dysfonction du lobe temporal laisse envisager une atteinte sous jacente de l'amygdale, structure considérée comme le centre intégrateur des sensations et des émotions. Ainsi Nunn *et al*. (137) proposent de remettre au centre du modèle neurobiologique de l'anorexie mentale, une dysfonction de l'insula.

Résumé

Les complications cardiaques constituant la première urgence vitale, un ECG doit être systématique dès l'évocation du diagnostic. Hormis un bilan biologique standard, aucun autre examen complémentaire n'est obligatoire et ils doivent être orientés par la clinique.

Cependant, chez l'enfant prépubère, on considère que la réalisation d'un bilan endocrinologique, incluant des dosages hormonaux (hormones sexuelles, hormones thyroïdiennes, cortisolémie, hormone de croissance et IGF-1), et la réalisation d'un âge osseux et d'une ostéodensitométrie, permettent d'évaluer le retentissement de la dénutrition sur le développement statural et pubertaire ; ils devraient être systématiques.

Sur le plan neurologique, si la plupart des anomalies neurologiques structurelles semblent secondaires à la dénutrition et en grande partie réversibles, les anomalies fonctionnelles trouvées chez deux tiers des patients avec AM, et notamment une hypoperfusion unilatérale, bien qu'elles soient corrélées à la sévérité du trouble, ne semblent pas réversibles. On pourrait donc penser qu'elles pourraient représenter une anomalie neurodéveloppementale préexistante. Cette découverte fondamentale ouvre ainsi une nouvelle voie de recherche pour le modèle étiopathogénique.

I.9. Diagnostic différentiel

Certaines affections organiques ou psychiatriques peuvent mimer un tableau clinique d'anorexie mentale. Généralement, devant un amaigrissement trop flagrant ou une cassure dans la courbe staturo-pondérale chez l'enfant, l'enquête étiologique se porte souvent en priorité vers des causes somatiques. Or, même s'il convient d'abord d'éliminer ces étiologies, elles induisent souvent des explorations paracliniques invasives et complexes, qui retardent encore le diagnostic et la prise en charge.
Le plus souvent, une anamnèse détaillée, un examen clinique complet et un bilan biologique minimum permettent de distinguer ces affections (cf. ANNEXE F).

I.9.1. Les causes organiques à éliminer

- Certaines maladies infectieuses : tuberculose, VIH, etc.
- Maladies inflammatoires chroniques du tube digestif : maladie de Crohn, etc.
- Maladies endocriniennes : maladie d'Addison (insuffisance surrénale lente), hyperthyroïdie, insuffisance hypophysaire, diabète.
- Néoplasies incluant les tumeurs du système nerveux central.

I.9.2. Les causes psychiatriques à éliminer

- Petits mangeurs et néophobies alimentaires : ces enfants, effrayés par la nouveauté et l'inconnu, sont des enfants anxieux, qui ressentent une sensation d'insécurité, et dont l'anxiété est accentuée par l'anxiété maternelle. Le suivi des petits mangeurs dès les premiers mois de vie montre que ce comportement est un facteur de risque ultérieur de trouble du comportement alimentaire, en particulier chez les filles (138).
- Troubles après un événement traumatique : nommés selon les auteurs dysphagie psychogène, dysphagie fonctionnelle ou phobie de déglutition. Ils sont caractérisés par une exclusion alimentaire portant de façon totale ou incomplète sur les aliments solides suite à une fausse route que l'enfant a lui-même expérimentée ou à laquelle il a assisté. S'ensuit l'installation d'une anxiété anticipatrice à l'approche des repas. Le retentissement pondéral n'est cependant dans ce cas jamais important. Bien que le stress en question reste mineur, on peut analyser ce trouble comme un trouble du comportement alimentaire post-traumatique.

- Trouble obsessionnel compulsif : les aliments sont sélectionnés par crainte des contaminations, et la déglutition est altérée par des rituels et des compulsions.
- Épisode dépressif majeur d'intensité sévère, voire mélancolie délirante (par exemple négation d'organe) : il y a restriction alimentaire par réelle perte d'appétit et il n'y a pas de préoccupation corporelle.

Résumé

Devant tout amaigrissement inexpliqué ou fléchissement de la croissance staturale chez l'enfant, une anamnèse détaillée, un examen clinique complet et un bilan biologique minimal sont indispensables, de manière inaugurale, pour éliminer une pathologie organique, en particulier certaines maladies infectieuses et les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif.
Pour autant, l'anorexie mentale n'est plus un diagnostic d'élimination et les préoccupations persistantes concernant la forme corporelle et le poids ne se retrouvent dans aucune autre pathologie organique ou psychiatrique. En effet, conscients de leur maigreur, les enfants atteints de toutes autres causes de dénutrition tendront plutôt à s'en plaindre et seront plus volontaires à corriger leur faible poids.

I.10. Prise en charge

La réflexion thérapeutique concernant l'enfant doit nécessairement s'appuyer sur la littérature et l'expérience des équipes qui prennent en charge les patients plus âgés, car les publications concernant le traitement du trouble chez les plus jeunes ne présentent qu'une validité empirique et rarement scientifique. En dépit de l'inadéquation d'une démarche d'extrapolation des données de la littérature adulte aux sujets plus jeunes, les recommandations élaborées par des groupes d'experts à partir de l'expérience d'équipes spécialisées donnent des indications de bonne pratique dans la prise en charge de l'anorexie mentale qui ont le mérite d'intégrer des aspects pédiatriques et pédopsychiatriques [NICE 2004 (139), HAS 2010 (140)].

Il faut toujours garder à l'esprit que lorsqu'elle survient chez le sujet jeune, l'anorexie mentale engage celui-ci dans un parcours développemental particulier qui entrave à court terme l'accomplissement de dimensions somatiques, cognitives et affectives. Les enjeux thérapeutiques sont alors de favoriser la poursuite du développement grâce à des moyens adaptés aux besoins de l'enfant, qui diffèrent de ceux du sujet anorexique adolescent ou adulte.

Un suivi pluridisciplinaire est indispensable, avec un socle commun constitué d'une part, d'un psychiatre ou pédopsychiatre ou psychologue du fait de la souffrance psychique et des fréquentes comorbidités psychiatriques, d'autre part d'un somaticien, qui est souvent le médecin de premier recours (médecin généraliste ou pédiatre). Les diététiciens apportent généralement une aide complémentaire très utile pour accompagner les patients et leur famille dans la rééducation de leurs comportements alimentaires.

L'alliance thérapeutique avec les familles est essentielle et les équipes soignantes doivent s'attacher à les accompagner en se montrant empathiques et déculpabilisantes à leur égard.

I.10.1. Prise en charge somatique et nutritionnelle

La restauration pondérale et la récupération d'un bon état de santé physique sont fondamentales et conditionnent le pronostic vital à court terme chez l'enfant et l'adolescent. En outre, seules la normalisation et la stabilisation du poids permettent le développement des caractères sexuels secondaires, l'accomplissement de la croissance statural et la prévention de l'ostéopénie, priorité pour ces jeunes sujets. Cet objectif initial est d'autant plus justifié

qu'aucun travail psychologique ou d'élaboration n'est possible et efficace sans restauration pondérale minimale (16).

En pratique, on vise l'obtention d'une prise de poids régulière dès le début de la prise en charge que ce soit en hospitalisation ou en ambulatoire et un poids cible minimum peut être déterminé en tenant compte de critères individuels : taille, âge du patient, stade pubertaire, durée d'évolution de la maladie, mais surtout poids maximal prémorbide. Chez l'enfant, on considère qu'il devrait correspondre au poids où l'on constate une reprise de la croissance staturale.

Cet objectif pondéral doit être l'objet d'une révision constante au cours de l'évolution du trouble selon la reprise de croissance, l'apparition de signes pubertaires, ainsi que la taille génétiquement déterminée attendue.

- Traitement ambulatoire

Il constitue la première étape de la prise en charge, en dehors des situations d'urgence somatique ou psychiatrique. Pour les patients suivis en externe, un suivi régulier (au départ hebdomadaire) est nécessaire. Un « contrat » de prise de poids hebdomadaire, déterminé avec le patient et sa famille, vise le plus souvent 300 à 500 g/semaine. Initialement, l'ajout de compléments alimentaires peut être envisagé pour augmenter la ration calorique journalière.

L'éducation thérapeutique et les conseils alimentaires encadrés par une diététicienne auprès des enfants et de leurs parents est ici primordiale et doit être intégrée aux programmes spécialisés. Le but est d'acquérir une compétence nutritionnelle, individuelle et familiale, qui sécurise le développement somatique et psychologique (141).

- Traitement hospitalier

Il succède le plus souvent à un échec du traitement ambulatoire mais peut être envisagé d'emblée chez les patients les plus sévères (cf. Tableau 2).

La renutrition à l'aide d'une sonde naso-gastrique peut alors se justifier médicalement si le pronostic vital est engagé et que la reprise pondérale est insuffisante ou trop lente. La nutrition entérale à débit constant (NEDC), préférentiellement nocturne, bien que souvent discutée, permet une renutrition plus rapide et peut raccourcir le temps d'hospitalisation (141). Cependant, si elle permet le rattrapage pondéral, elle ne dispense pas le patient de prendre ses repas car le principe fondamental reste la prise de repas individualisés couplée à la réalisation d'une éducation thérapeutique concernant l'alimentation.

L'apport calorique doit être augmenté progressivement selon l'état de dénutrition. Chez les patients peu dénutris, l'équivalent des deux tiers de leurs besoins théoriques est proposé

initialement, avec une augmentation régulière jusqu'à l'obtention d'une prise de poids. On estime qu'une prise de poids de 0,5 à 1 kg/semaine peut être attendue.

La réalisation de repas thérapeutiques au sein de l'unité, auxquels les parents participent, permet l'acquisition de stratégies comportementales et diététiques qui seront essentielles pour le retour à domicile (142).

Tableau 2 – Indications d'hospitalisation (140,143)

Indications clinico-biologiques	
Jeune adulte	*Enfants et adolescents*
Pouls < 40 pulsations/min	Pouls < 40 pulsations/min
Pression artérielle < 90/60 mm Hg	Pression artérielle < 80/50 mmHg
Hypoglycémie symptomatique (<0,6 g/l) ou asymptomatique (si<0,3 g/l)	Hypoglycémie < 0,6 g/l
Hypokaliémie < 3 mmol/l Hypohosphorémie < 0,5 mmol/l Hyponatrémie (potomanie)/ Hypernatrémie (déshydratation)	Hypokaliémie, hyponatrémie, hypophosphorémie, hypomagnésémie
Température < 35°C	Température < 35,5°C
Insuffisance rénale (Clairance < 40 ml/min)	Élévation de la créatinine (> 100 µmol/l)
Anomalies cardiaques autres que bradycardie	Hypotension orthostatique avec élévation du pouls de 20 pulsations/min ou chute de 10-20 mm Hg de la pression artérielle
Importance et vitesse d'amaigrissement : perte de 20 % du poids en 3 mois	Perte rapide de poids même si la perte de poids est inférieure à 25 % du poids idéal
Vomissements incoercibles	Refus de manger : aphagie totale Refus de boire
Absence d'amélioration ou aggravation lors du traitement en externe	Absence d'amélioration ou aggravation lors du traitement en externe
Indications d'ordre psychologique	
– Incapacité à comprendre la gravité de la situation – Absence de coopération, motivation au changement insuffisante – Nécessité d'une nutrition artificielle – Idées suicidaires – Trouble psychiatrique comorbide dont l'intensité justifie une hospitalisation	

- Complication de la renutrition : le syndrome de renutrition

Quel que soit le mode de renutrition, il faut toujours être attentif à la survenue d'un syndrome de renutrition ou syndrome de renutrition inappropriée (SRI) (144). Il est vrai que les formes restrictives pures et sévères d'AM, soit celles le plus souvent retrouvées chez les prépubères, constituent un terrain particulièrement à risque.

Ce syndrome regroupe l'ensemble des manifestations adverses qui surviennent lors de la renutrition des patients particulièrement dénutris ou ayant subi un jeûne prolongé (hypophosphorémie, insuffisance cardiaque, rétention hydrosodée et états hyperosmolaires, hypomagnésémie et hypokaliémie, carences vitaminiques, hyperglycémie, complications hématologiques). Il peut se compliquer de troubles du rythme ou de décompensation cardiaque, de troubles neurologiques et d'insuffisance rénale aiguë mettant en jeu le pronostic vital.

Cependant, l'identification des patients à haut risque pour l'adaptation de la conduite de renutrition permet aujourd'hui d'éviter le SRI dans la plupart des cas.

I.10.2. Prise en charge médicamenteuse

La prescription médicamenteuse dans les troubles du comportement alimentaire, et notamment dans l'anorexie du sujet jeune, doit être extrêmement prudente car aucune étude contrôlée n'a fait la preuve de son efficacité en matière de préoccupations pondérales ou corporelles et les essais thérapeutiques, lorsqu'ils existent, incluent de manière indifférenciée adolescents et adultes, mais trop peu souvent les enfants. Aussi, la plus grande prudence est préconisée et selon les recommandations internationales, aucun traitement médicamenteux psychotrope n'est indiqué en première intention (145). Cependant, en pratique, la sévérité du trouble et les comorbidités psychiatriques amènent souvent les équipes à en faire usage.

I.10.2.1. Les traitements psychotropes

- Les antidépresseurs

Ils constituent le traitement de choix des principaux troubles comorbides (trouble obsessionnel compulsif ou dépressif), mais toujours après restauration d'un statut nutritionnel satisfaisant car la dénutrition elle-même peut être à l'origine de ces symptômes (146).

En respectant les autorisations de mise sur le marché dans leurs indications pour les enfants et les adolescents, ce sont alors préférentiellement les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture

de la sérotonine (ISRS), de meilleure tolérance, qui sont préconisés. Les essais cliniques concernant l'efficacité des antidépresseurs restent toutefois assez décevants (147).

- Les neuroleptiques

A ce jour, la prescription de neuroleptiques dans l'anorexie mentale n'a montré d'intérêt que pour l'accélération de la reprise pondérale qu'elle suscite, sans qu'aucune étude contrôlée n'ait montré une action significative sur les préoccupations corporelles et pondérales (141).
Les neuroleptiques atypiques (antipsychotiques) sont les plus souvent utilisés et peuvent être indiqués en cas de résistance sévère et constante à prendre du poids. Leur utilisation dans le traitement des troubles psychotiques suggère qu'ils pourraient servir à diminuer l'agitation anxieuse et les affects négatifs, ou à éviter l'enfermement dans une symptomatologie obsessionnelle sévère. L'étude contrôlée rétrospective de Norris *et al*. (148) portant sur 22 patientes âgées de 10 à 17 ans traitées par Olanzapine, comparées à un groupe contrôle, n'a pas pu apporter de solides conclusions concernant l'efficacité de l'antipsychotique car les groupes n'étaient pas comparables (groupe de patientes traitées par Olanzapine présentant une symptomatologie clinique beaucoup plus sévère).
La prescription des neuroleptiques doit être particulièrement prudente et étroitement surveillée, car la sédation et le risque cardio-vasculaire (allongement de l'espace QTc à l'ECG avec le risque de torsade de pointe) peuvent être potentialisés par la dénutrition et les désordres hydroélectrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie). De plus, la revue de la littérature de Correll et Carlson (149), souligne que l'hyperprolactinémie, possible effet secondaire des neuroleptiques, pourrait induire un retard de croissance staturale, complication déjà redoutée de l'anorexie mentale du sujet jeune.

- Autres psychotropes

Benzodiazépines et antihistaminiques peuvent être utilisés ponctuellement chez l'enfant à visée anxiolytique, bien qu'aucune publication ne confirme ni l'intérêt ni l'innocuité de cette pratique (150).
La cyproheptadine, antagoniste central de la sérotonine et de l'histamine, a montré un intérêt dans la reprise pondérale des sujets anorexiques âgés de 12 à 36 ans, et notamment dans les formes sévères (151).
Les sels de lithium ont été évalués dans un seul essai en double aveugle contrôlé, par Gross *et al*. en 1981 (152). De façon significative, ils ont été à l'origine d'une prise de poids et d'une amélioration de l'appétit. Les auteurs ont émis l'hypothèse d'une action régulatrice des sels de

lithium sur le métabolisme glucidique, perturbé dans l'anorexie mentale, mais aucune autre étude comparative n'a été menée depuis.

I.10.2.2. Traitements substitutifs des complications somatiques

- Prévention de l'ostéoporose

A ce jour, il n'existe pas de traitement ayant fait la preuve de son efficacité pour la prévention de l'ostéoporose dans cette indication.
De plus, les œstrogènes naturels, parfois prescrits chez l'adulte de manière empirique, sont contre-indiqués chez les adolescents anorexiques du fait d'un risque de soudure précoce des cartilages de conjugaison, à l'origine d'un arrêt de la croissance staturale.
Cependant, chez l'enfant, une supplémentation calcique et en vitamine D peut être prescrite initialement, sans preuve documentée toutefois sur son effet préventif ou curatif sur la déminéralisation, et sans consensus concernant les doses à prescrire.

- Zinc

C'est l'observation clinique d'une perte de poids, d'une aménorrhée, de troubles de l'humeur ou de l'appétit chez des sujets souffrant d'un déficit en zinc qui a suggéré à certains auteurs que le zinc pourrait avoir un lien avec l'anorexie mentale.
Lask *et al*. (153) ont spécifiquement étudié les taux plasmatiques et urinaires de zinc dans une cohorte de 26 enfants âgés de 9 à 14 ans souffrant d'AM. Cette étude a montré que les taux de zinc étaient corrélés à la dénutrition et se corrigeaient spontanément lors de la reprise d'une alimentation normale, mais l'apport de zinc n'a pas eu d'effet significatif sur la reprise pondérale.

- L'hormone de croissance

En dépit d'une approche thérapeutique nutritionnelle et psychothérapeutique satisfaisante, certains sujets conservent un déficit statural important avec une petite taille définitive à l'âge adulte. L'étude pilote de Hill *et al*. en 2000 (154) a montré dans un essai randomisé contrôlé double aveugle contre placebo, que le traitement par hormone de croissance (hGH) pendant 4 semaines était bien toléré dans les situations nutritionnelles précaires et qu'il facilitait la stabilité médicale de jeunes sujets anorexiques âgés de 12 à 18 ans. Ces résultats encourageants ont amené les chercheurs à vouloir tester l'efficacité de ce traitement chez l'enfant pour optimiser le pronostic statural définitif, métabolique et d'acquisition de masse osseuse de certaines formes particulièrement sévères d'anorexie mentale. Ainsi, un essai clinique français, contrôlé, randomisé en double aveugle contre placebo, est en cours afin

d'évaluer l'efficacité d'un traitement par hGH durant un an sur la vitesse de croissance staturale des enfants prépubères ou en début de puberté avec anorexie mentale et freination importante de la vitesse de croissance (155).
La reprise de la croissance observée de manière empirique chez certains sujets AM traités par hormone de croissance laisse beaucoup d'espoir dans cette option thérapeutique.

I.10.3. Prise en charge psychothérapeutique

I.10.3.1. L'approche familiale

L'évolution des modèles et outils de recherche en thérapie familiale a permis, dès les années 1980-1990, de mettre en évidence l'efficacité sélective de l'approche familiale dans le traitement de l'anorexie du sujet jeune.
Le modèle de Dare *et al*. de l'Institut Maudsley à Londres est un des plus étudiés (156). Ce programme thérapeutique, généralement appliqué en post-hospitalisation, s'inspire des diverses écoles de thérapie familiale. Il met l'accent sur le rôle de la famille aussi bien dans le maintien et le devenir de l'anorexie que dans son étiologie. L'approche familiale vise principalement la reprise d'un « contrôle parental » sur la situation alimentaire, et la mobilisation des ressources de la famille pour accompagner de manière optimale le patient vers la guérison. Selon les études menées par le groupe de Maudsley entre 1987 et 1997 (157,158), la thérapie familiale était plus efficace (d'un point de vue somatique et psychologique mais aussi pour une évolution favorable à plus long terme) pour les sujets non chronicisés de moins de 18 ans, et la thérapie de soutien individuelle donnait de meilleurs résultats chez les patients plus âgés.
En 2001, une équipe de Stanford a mis au point une version manualisée du modèle thérapeutique de Maudsley (159). Cette méthode a été évaluée dans une étude non contrôlée concernant des sujets prépubères suggérant que la thérapie familiale manualisée est aussi efficace auprès d'enfants anorexiques de 9 à 12 ans qu'elle l'est avec des adolescents de 13 à 18 ans (160).

I.10.3.2. Psychothérapie individuelle

- <u>Thérapie cognitive et comportementale</u>

Les thérapies cognitives et comportementales (TCC) représentent l'application scientifique des théories de l'apprentissage humain, comprenant le conditionnement classique et opérant, l'apprentissage social et l'apprentissage cognitif. Les approches d'inspiration TCC ont trouvé

leur place dans la plupart des principaux courants thérapeutiques appliqués aux TCA de l'enfant (contrat de poids, interventions psycho-éducatives proposées aux parents, remaniements de certaines séquences d'interactions familiales autour du problème alimentaire, etc.). Pour autant, l'efficacité sélective de l'approche TCC a été peu testée dans le traitement des TCA de l'enfant.

La première étape consiste à « impliquer la famille et l'enfant dans une évaluation et une formulation cognitive et comportementale claire et simple, qui permet d'emblée d'engager l'enfant, même ambivalent ou peu motivé, dans un travail de TCC » (161). En effet, à cet âge, l'engagement thérapeutique des parents est tout aussi important que celui de l'enfant, même si la plus grande partie de la TCC se fait individuellement avec l'enfant.

Après l'âge de 6-7 ans, l'apprentissage par conditionnement classique ou opérant est généralement associé à des techniques cognitives visant à repérer et modifier certaines cognitions erronées, et à apaiser l'anxiété qui en découle.

L'utilisation d'une approche motivationnelle, basée sur le modèle trans-théorique de Prochaska et DiClemente, est importante dans la première phase de la thérapie, d'autant plus que l'enfant est généralement amené contraint en consultation et qu'il a souvent du mal à reconnaître qu'il a un problème. L'objectif du travail de TCC est de favoriser une prise de poids par des changements de comportements alimentaires. Cet objectif est primordial dans la mesure où le gain pondéral diminue les interférences de la « voix anorexique » et améliore la rigidité cognitive, la concentration et la mémoire.

- <u>Thérapie d'inspiration analytique</u>

Elle s'envisage dès que l'état nutritionnel le permet, et que le patient a passé la phase aigüe de dénutrition. Cette approche paraît d'autant plus indiquée qu'il persiste une symptomatologie anxieuse ou dépressive au décours de la renutrition (162). Les psychanalystes d'enfants appliquent certaines méthodes de base de la psychanalyse de l'adulte (163) :

- la « règle d'association libre », supposant que le patient est libre de s'exprimer en jouant, dessinant, en parlant ou en écrivant ;
- une fréquence des séances plus rapprochée que chez l'adolescent ;
- la prise en compte des « parents réels », le travail psychothérapeutique nécessitant leur alliance active ;
- l'intérêt porté à la *période œdipienne* et *préœdipienne* avec une analyse des « défenses » plus systématiquement explorée que chez l'adulte ;

- l'exploration de la réalité psychique actualisée dans la « dynamique de transfert et de contre-transfert ».

- La remédiation cognitive

Elle fait partie des nouvelles approches thérapeutiques, dans une démarche de décloisonnement et d'intégration de différents courants de psychothérapie. Il s'agit d'un exemple intéressant de l'application clinique directe des recherches neuropsychologiques sur les fonctions cognitives des sujets anorexiques (164). Elle porte sur les processus cognitifs de base, c'est-à-dire le style de traitement et de manipulation des informations. Les recherches en neuropsychologie montrent que les anorexiques présentent un profil cognitif particulier (rigidité cognitive et style de pensée analytique avec une attention excessive portée aux détails), qui ne semble pas être amélioré de manière significative par la renutrition. Les chercheurs ont donc mis au point une version manualisée de remédiation cognitive qui, par un travail sur diverses tâches cognitives, vise à aider le patient à prendre conscience de ses déficits (métacognition) et à les modifier, puis à généraliser ses progrès dans la vie quotidienne (tâches comportementales en dehors des séances). Cette méthode semble efficace en complément d'un thérapie individuelle type TCC ou psychodynamique, notamment dans les cas d'anorexie mentale sévère.

I.10.3.3. Psychothérapie de groupe

- Groupes de patients

Les abords de groupe sont fréquemment utilisés pendant l'hospitalisation comme complément à la thérapie individuelle (groupes à visée psycho-éducative, groupes d'échange ou de parole, groupes thématiques).

- Groupes de parents

Les groupes de parents ou de familles aident les familles à sortir de leur isolement, à prendre conscience, à réfléchir sur leurs attitudes face aux symptômes alimentaires et à la problématique familiale, et enfin à se repositionner en tant que parents.

I.10.4. Prise en charge psycho-sociale

A l'instar des modalités thérapeutiques proposées par des auteurs anglo-saxons, la séparation de l'enfant et de sa famille n'est plus systématique (10).

La scolarité doit être valorisée – désormais autant que possible – car cette intégration scolaire a une fonction protectrice et contribue à améliorer l'estime de soi. Elle doit cependant être aménagée, en tenant compte du caractère excessif de l'investissement intellectuel spécifique de ce trouble.

Enfin, des activités visant à réaliser un travail sur l'image du corps, l'estime de soi, les habiletés sociales et les comportements alimentaires sont utiles : psychomotricité, groupe d'affirmation de soi, rééducation orthophonique, ateliers thérapeutiques.

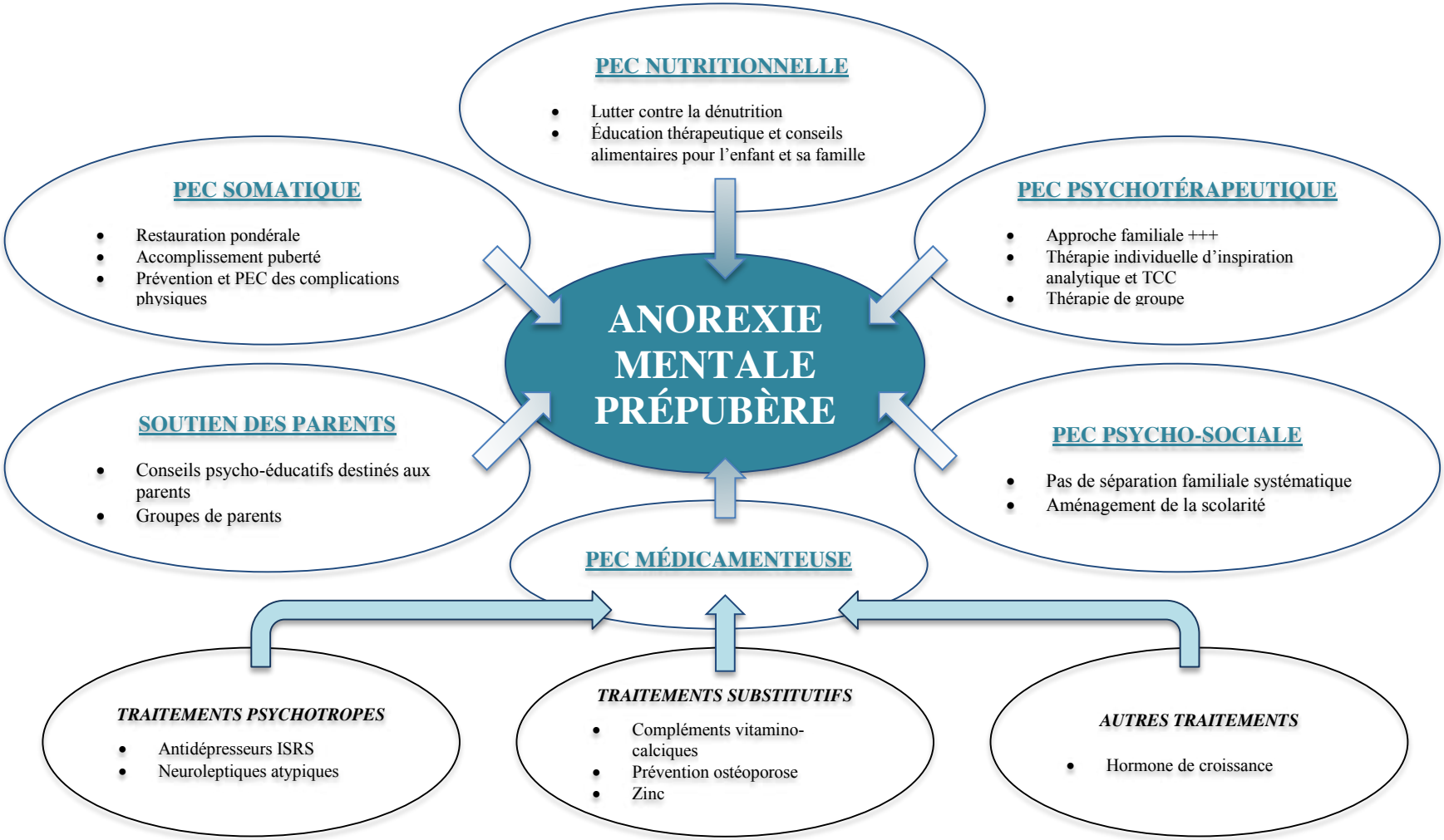


Figure 2 – Prise en charge de l'anorexie mentale prépubère

Résumé

La prise en charge de l'anorexie mentale prépubère est basée sur des soins actifs et précoces, adaptés à l'âge du sujet et favorisant l'accompagnement des familles.
Elle doit être globale, pluridisciplinaire et inclure, en plus de la prise en charge psychiatrique et nutritionnelle, l'évaluation de la croissance, de la puberté et de la composition corporelle.
L'objectif premier est de permettre une renutrition rapide et prolongée avec reprise pondérale significative, qui amène dans la majorité des cas à une amélioration de la symptomatologie psychique mais aussi à un rattrapage de la croissance staturale et de l'acquisition de masse osseuse ; en revanche la ménarche reste bien souvent retardée.
Sur le plan nutritionnel, la prise de poids doit être d'emblée régulière, avec un objectif pondéral spécifique à chaque individu et qui doit être régulièrement réévalué en fonction de l'évolution de la symptomatologie. La prise en charge vise des repas individualisés avec une place de choix accordée à l'éducation thérapeutique en matière d'alimentation. Le but est d'acquérir une compétence nutritionnelle, individuelle et familiale, qui sécurise le développement somatique et psychologique.
Sur le plan psychiatrique, les approches psychothérapeutiques, relationnelles et institutionnelles ont fait la preuve de leur efficacité, aussi bien dans le cadre du traitement ambulatoire que lors des hospitalisations, avec une place de choix accordée à l'approche familiale.
Mais *l'Evidence-Based Medicine* (EBM) incite encore les équipes spécialisées à innover dans le champ des psychothérapies cognitives car, en suggérant que « l'expérience sculpte le neurone », elle pourrait favoriser le développement de nouveaux réseaux neuronaux qui pallieraient les déficits spécifiques observés dans l'anorexie mentale. Ceci ouvre donc le champ à une nouvelle vague de psychothérapie pour la prise en charge du trouble, comme la remédiation cognitive.
En sachant que la plupart des manifestations anxieuses et dépressives observées dans les TCA évoluent favorablement avec le retour à un état nutritionnel satisfaisant, les psychotropes doivent tenir une place marginale dans le traitement de ces patients et ne doivent jamais être utilisés en première intention.
Compte tenu de l'enjeu que représente le retard de croissance statural chez l'enfant prépubère par rapport à ses conséquences sur la taille définitive à l'âge adulte, l'indication d'un traitement par hormone de croissance est actuellement à l'étude. Ce traitement pourrait permettre d'améliorer le pronostic statural et métabolique dans certaines formes particulièrement sévères qui s'accompagnent d'une freination prolongée de la croissance.

II. Approches familiales dans le modèle étiopathogénique de l'AM prépubère

Il est désormais communément admis que le déterminisme de l'anorexie mentale est multifactoriel et multidimensionnel.

Selon le modèle bio-psycho-social souvent cité (108), on considère que l'émergence de ce trouble complexe résulte de l'action conjointe de :

- facteurs de risque à la fois internes et externes (cf. Figure 3) ;
- facteurs précipitants comme les évènements familiaux, les interventions de l'environnement familial, amical ou social, les effets de la puberté ;
- facteurs de maintien comme les modifications psychologiques induites par la dénutrition, le réaménagement de l'environnement autour de la maladie, etc.

Les facteurs familiaux tiennent donc une place centrale dans ce modèle étiopathogénique, intervenant à la fois dans la vulnérabilité, l'émergence et le maintien du trouble. Or ces facteurs familiaux peuvent être abordés selon deux aspects : d'une part un aspect psychopathologique, en analysant l'effet d'un environnement familial dysfonctionnel sur le trouble et, d'autre part, un aspect génétique dans la lignée des recherches en neuroscience.

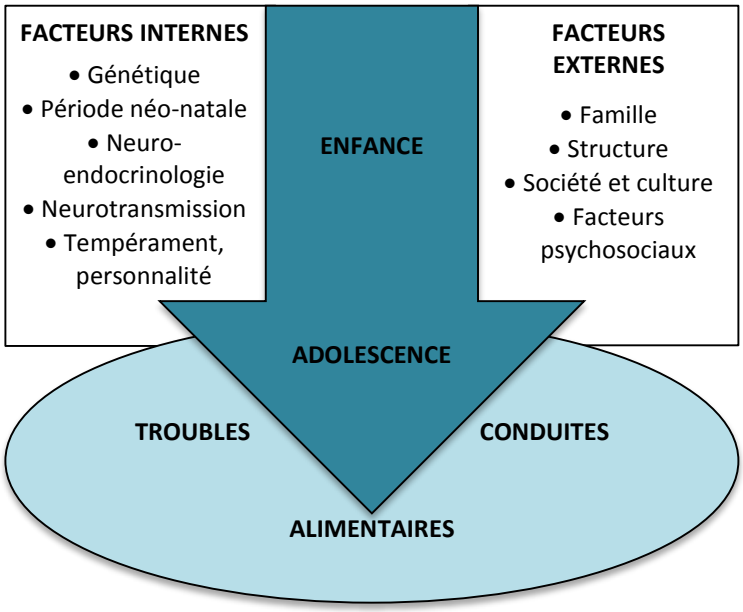


Figure 3 – Schéma interactif et développemental des différentes causes de troubles des conduites alimentaires de l'enfant et de l'adolescent selon Doyen et Cook-Darzens (165)

II.1. Approche environnementale

Les connaissances concernant la psychopathologie des TCA de la période entre la petite enfance et le début de l'adolescence sont encore fragiles. On ne sait pas si l'anorexie mentale à début précoce constitue une population distincte sur le plan de sa nature ou de son étiologie, ou si elle s'intègre dans le continuum développemental de l'anorexie postpubère, avec des différences d'expression liées au jeune âge. A partir des principaux modèles psychopathologiques explicatifs impliquant la famille, nous allons tenter de mettre en lumière l'impact familial environnemental sur l'émergence d'une anorexie mentale avant la puberté.

II.1.1. Le modèle attachementiste appliqué aux TCA

II.1.1.1. Théorie de l'attachement

Contrairement à Freud qui soutenait que le nourrisson s'attache à sa mère parce qu'elle satisfait son besoin d'alimentation, John Bowlby, dès 1959, relie l'attachement au besoin de contacts sociaux. S'éloignant du concept de pulsion (sexualité), cette théorie insiste sur le besoin inné de proximité et de sécurité du très jeune enfant auprès d'une figure disponible, la figure d'attachement ou *caregiver,* visant à obtenir une protection dans les situations d'alarme ou de détresse par la mise en place de diverses interactions et stratégies comportementales régulatrices.

L'attachement est un processus réciproque ; ainsi, la qualité du lien d'attachement qui se tisse entre un enfant et ses *caregivers* est largement influencée par une relation dynamique et réciproque co-évolutive entre les parents et l'enfant, mais également par certaines caractéristiques individuelles de l'enfant et de ses parents (tempérament ou personnalité, état de santé, etc.).

L'intériorisation progressive par l'enfant des premiers échanges de co-régulation affective conduit à des *représentations mentales* ou « modèles internes opérants », qui viennent prendre le relais des *comportements* d'attachement, et qui influencent la construction de la personnalité et les relations ultérieures de l'individu avec son entourage.

Dans une perspective développementale, de nombreuses recherches ont associé la présence d'un attachement perturbé à un risque accru de développement ultérieur d'un trouble psychique. Mais des recherches plus récentes tendent à montrer que le style d'attachement n'est pas fixé à vie et pourrait évoluer en fonction des expériences de vie, de la maturation

personnelle et de l'influence de nouvelles figures d'attachement, dites « figures d'attachement additionnelles » .

En 1978, Mary Ainsworth (166) développe la « situation étrange » – *Strange situation* –, méthode de laboratoire permettant de classifier les patterns d'attachement en trois catégories :

- L'attachement sécure (pattern B) :

Favorisé par des mères émotionnellement disponibles, traitant leur enfant avec affection et sensibilité. Cela permet la construction d'une base de sécurité cohérente et fiable qui autorise l'enfant à faire appel à son *caregiver* en cas de besoin, mais aussi d'explorer le monde extérieur. Ce type d'attachement favorise une estime de soi solide, une bonne régulation des affects, des relations sociales satisfaisantes, et de bonnes capacités d'autonomie.
Il évolue vers un attachement *« sécurisé-autonome »* à l'âge adulte.

- L'attachement insécure évitant (pattern A) :

Le *caregiver* apparaît à l'enfant peu disponible ou peu fiable dans les situations de stress ou de danger. Ce dernier apprend à ne pas faire appel à la figure d'attachement et a tendance à masquer sa détresse émotionnelle. Il garde donc son système d'attachement désactivé, sachant que ses besoins ne sont pas pris en compte ou acceptés par son *caregiver*. Ce mécanisme de défense conduit ultérieurement à un manque de confiance dans le monde extérieur, une inhibition psychologique et des difficultés à ressentir ou exprimer ses émotions.
Ce style d'attachement est appelé *« détaché »* chez l'adulte.

- L'attachement insécure-résistant ambivalent (pattern C) :

A l'inverse de l'enfant évitant, cet enfant vit une importante détresse lors de la séparation, qui hyperactive ses stratégies d'attachement. Il se focalise sur son *caregiver*, imprévisible mais néanmoins présent. Il cherche le réconfort tout en résistant à ce besoin. Le fonctionnement psychologique de ces enfants est caractérisé par des difficultés de régulation émotionnelle, des problématiques de dépendance, d'agressivité et d'impuissance, ou des conduites à risque.
Ils sont décrits plus tard comme des adultes présentant un attachement « *préoccupé* ».

En 1986, Mary Main et Judith Solomon (167) proposent d'ajouter une quatrième catégorie :

- L'attachement insécure-désorganisé (pattern D) :

Principalement caractérisé par l'absence de stratégie organisée d'attachement. Il a été repéré chez des enfants dont les comportements sont marqués par la désorganisation et des mouvements conflictuels de recherche de sécurité et de peur. Ces modes d'attachement, souvent associés à des situations de maltraitance et de pertes et traumatismes non résolus, rendent l'enfant particulièrement vulnérable au développement ultérieur de psychopathologies sévères.
Chez l'adulte on parle d'état d'esprit *« non résolu désorganisé »*.

Au fil des recherches et des observations, de l'approche initiale centrée sur l'individu et la dyade mère-enfant, a découlé un élargissement des modélisations de ce système de régulation de la sécurité aux pères et au couple parental (168), puis à la famille en tant que système (169), pour enfin conceptualiser la famille entière comme « base de sécurité », pouvant être fragilisée par les divers dysfonctionnements familiaux.

II.1.1.2. Attachement et anorexie mentale

Le rôle essentiel de la nourriture dans le tissage de l'attachement entre l'enfant et son *caregiver* était déjà souligné par Bowlby et dès les années 1970, Bruch (170) a rapproché les notions émergentes d'attachement de ses observations cliniques sur l'anorexie mentale. Depuis les écrits de Bruch, les études empiriques sur la qualité de l'attachement chez les sujets présentant un TCA se sont multipliées, permettant d'établir un profil spécifique d'attachement en fonction de l'âge de survenue du trouble et du sous-type considéré. La récente revue de la littérature de O'Shaughnessy et Dallos (171), souligne l'existence d'une mauvaise qualité d'attachement chez les patients avec un TCA, mais les différences méthodologiques entre les études ne permettent pas d'établir avec certitude une relation entre le type d'attachement insécure (évitant ou préoccupé) et les sous groupes diagnostiques (AM restrictive, AM avec conduites de purge ou BN). Néanmoins, d'autres études (172) sont plus en faveur d'une influence du pattern d'attachement sur la manière de gérer la détresse après l'apparition de l'anorexie mentale, plutôt que sur l'émergence même du trouble.

Une fois encore, la majorité des études porte sur des échantillons d'adultes, et si quelques unes concernent spécifiquement les adolescents ou les petits enfants de moins de 3 ans, aucune ne s'intéresse exclusivement à la tranche d'âge du milieu de l'enfance.

Toutefois, dans leur proposition de classification diagnostique des troubles alimentaires de l'enfant, Chatoor et Surles (100) suggèrent que l'anorexie prépubère se développerait préférentiellement sur fond d'attachement anxieux, des évènements de vie stressants venant se substituer à la puberté comme facteur déclenchant. La prévalence de thèmes de perte, ou de menace de perte, dans les facteurs déclenchants identifiés au sein d'un petit échantillon d'anorexiques prépubères corrobore cette hypothèse (173).

En nous intéressant aux études portant sur des adolescents mais incluant des enfants de moins de 12 ans, nous pouvons – avec prudence – extrapoler des applications possibles aux sujets plus jeunes.

Deux études menées en population générale, combinant des enfants et des adolescents âgés de 8 à 16 ans (174,175) soulignent que les jeunes sujets avec un pattern *insécure* avaient plus de préoccupations pondérales que les sujets *sécures*, et développaient plus de problèmes alimentaires et de stratégies de changement d'apparence corporelle.

Cependant, les quelques études cliniques menées auprès de jeunes adolescentes donnent des résultats beaucoup plus contrastés. Par exemple en 2004, Delannes *et al*. (176), en s'intéressant à 10 adolescentes présentant une anorexie mentale (âge moyen 14 ans) et à leurs parents, soulignent la primauté d'attachements *sécures* chez ces patientes, de manière comparable à ce qui est observé dans des populations non cliniques et en contraste avec d'autres groupes psychiatriques. L'étude de Di Pentima *et al*. (177), s'étant attachée à comparer des groupes d'adolescentes anorexiques restrictifs et purgatifs (âge moyen 14,3 ans) observait des représentations « normales » d'attachement chez les sujets restrictifs, alors que les représentations étaient inadéquates chez les sujets purgatifs, par rapport à un groupe témoin. Tous les patients étaient en début d'épisode anorexique, ce qui élimine l'influence « corrective » possible du traitement sur la qualité de l'attachement.

Or, cette observation de patterns d'attachement *normaux* à l'adolescence a souvent été soupçonnée de refléter des biais cognitifs ou des mécanismes de défense typiques de la pathologie anorexique (déni des difficultés ou idéalisation) (178). Mais cela pourrait tout aussi bien refléter l'existence de processus distincts dans l'anorexie mentale de l'enfant et du jeune adolescent, par rapport à celle de l'adulte, et être le signe d'un impact variable de la qualité d'attachement au cours de la vie de l'individu et de la variabilité des facteurs

étiologiques selon l'âge de survenue du TCA. A l'inverse, et compte tenu de la chronicité souvent associée à l'anorexie mentale de l'adulte, on pourrait aussi imaginer que le trouble lui-même puisse engendrer des perceptions ou des vécus d'attachements *insécures* à cette période de la vie (179).

Quoi qu'il en soit, l'état des connaissances actuelles ne nous permet pas d'aboutir à une conclusion univoque concernant l'impact de la qualité de l'attachement sur l'émergence de l'anorexie mentale à un âge précoce.

II.1.2. Les modèles familiaux systémiques

Dès l'identification du trouble, les parents ont toujours été mis en cause dans la genèse de l'anorexie mentale, accusés « d'attitudes pathologiques ou défaillantes, génératrices de cercles vicieux délétères ». Ainsi, les recommandations thérapeutiques de Charcot (180) au XIXe siècle, qui proposait de séparer la patiente de ses parents, ont longtemps bénéficié d'un grand écho dans les programmes de prise en charge des unités spécialisées.

Progressivement, avec le développement de la perspective systémique dans les années 1960-1970, une vision plus nuancée et élaborée du rôle des parents est apparue. L'intérêt s'est déplacé des individus qui composent la famille à la famille elle même en tant que système, et s'est alors dessinée une nouvelle conceptualisation du rôle de la famille dans la genèse et le maintien de la pathologie alimentaire.

II.1.2.1. Notion de causalité familiale

Développée de manière indépendante mais convergente par Minuchin aux Etats-Unis (181) et Selvini-Palazzoli en Italie (182), cette théorie a l'avantage de resituer l'anorexie mentale dans son contexte de développement naturel, c'est-à-dire le système familial dans toute sa complexité. A partir d'observations cliniques, ces deux auteurs ont développé les notions de famille *psychosomatique* (Minuchin) et *anorexigène* (Selvini-Palazzoli) selon lesquelles certains processus familiaux peuvent déclencher et / ou maintenir l'anorexie mentale de l'adolescent, cette dernière contribuant, une fois présente, à entretenir les dysfonctionnements familiaux.

Selon ces auteurs, la famille des patientes avec une anorexie mentale présente les caractéristiques suivantes :

- fusionnelle, enchevêtrée et centripète, à un moment où elle devrait être guidée par des forces plus centrifuges et autonomisantes ;

- fermée au monde extérieur et valorisant la loyauté au groupe familial et le sacrifice de soi, au détriment de l'individu ;
- dans l'évitement des conflits et « triangulée », avec la notion d'*enfant symptôme* qui vient masquer un conflit parental souvent inavoué ;
- peu souple et peu adaptable.

Suite à ces travaux inauguraux, les premières études ont cherché à vérifier de manière empirique les modèles de causalité familiale en recherchant des similitudes entre les familles de patients anorexiques. Si l'on s'attache à synthétiser les tendances qui émergent des plus récentes revues de la littérature (158,183), on peut conclure que :

- la présence d'un *pattern familial* spécifique de l'anorexie du jeune sujet n'est pas confirmée, les familles d'adolescents anorexiques présentant des fonctionnements très divers, mais le plus souvent non pathologiques ;
- les familles d'adolescents anorexiques semblent montrer plus de distance émotionnelle, être moins satisfaites de leur vie familiale et plus en détresse ; en outre, leurs membres expérimentent plus de désaccords concernant le fonctionnement familial ;
- les familles d'anorexiques restrictives seraient moins perturbées que les familles de patients souffrant d'anorexie purgative ou de boulimie, ces dernières étant souvent décrites comme très conflictuelles et désorganisées.

A la lumière de ces résultats, si plusieurs générations de thérapeutes familiaux ont adhéré à cette notion de causalité familiale, notamment du fait de l'efficacité reconnue de l'approche familiale dans le traitement de l'anorexie mentale du sujet jeune, il semble nécessaire d'adopter un positionnement plus prudent. Les perturbations familiales repérées (quand elles le sont) dans les familles d'enfants et d'adolescents anorexiques ne seraient ni la cause ni la conséquence de l'anorexie mentale, mais reflèteraient plus certainement des processus ininterrompus de coévolution entre la famille, le jeune patient et son trouble au cours du temps ; l'anorexie mentale devenant partie intégrante du contexte familial dans lequel elle s'est développée. Cette notion de coévolution est confortée, au moins partiellement, par les travaux récents sur le poids de la stigmatisation des familles d'anorexiques par la société (et encore trop souvent par les équipes soignantes) et l'impact direct de ces expériences sur la qualité du fonctionnement familial (184).

De manière plus générale, il semble que les modèles explicatifs entièrement focalisés sur le rôle étiologique de la famille soient moins utiles sur le plan thérapeutique que ceux qui s'intéressent à l'impact des facteurs familiaux sur le maintien et le pronostic du trouble.

II.1.2.2. Facteurs familiaux prédictifs du devenir

Les écueils conceptuels de la notion de « famille pathogène », ont conduit les chercheurs à désormais s'atteler à, d'une part, identifier les familles ayant le plus de risque d'évolution péjorative, afin de leur proposer une prise en charge thérapeutique adaptée et, d'autre part, à repérer les facteurs de *résilience familiale* rattachés à un bon pronostic – susceptibles donc d'être valorisés.

Les conclusions des études prédictives semblent dans ce cas plus cohérentes :

a) Les patients issus des familles les plus perturbées ont un pronostic globalement moins favorable, et les patients avec des relations familiales plus distantes ont une moins bonne évolution thérapeutique que les patients de familles plus cohésives.
b) L'évolution de la maladie est fortement liée à l'évolution de la qualité des relations familiales au cours des périodes de traitement et de suivi ultérieur. En outre, plus les perturbations familiales sont sévères, plus l'alliance thérapeutique est fragile et plus les risques d'interruption précoce de la prise en charge sont importants.
c) Dans les familles où l'on observe un important niveau d'émotion exprimée et des attitudes critiques et hostiles vis-à-vis du jeune patient, le pronostic est globalement moins favorable et le patient a plus de difficultés à s'engager dans le processus thérapeutique.

En d'autres termes, les dysfonctionnements familiaux (tels que la désorganisation, la distance émotionnelle et le manque d'empathie) augmenteraient le risque d'évolution plus chronique de la maladie et limiteraient l'accès aux soins. *A contrario*, avoir des relations familiales plus saines et chaleureuses constituerait un facteur d'amélioration non négligeable dans le parcours de la maladie, en favorisant notamment une bonne qualité d'engagement thérapeutique.

Au vu de ces constats, il semble que la notion de causalité familiale doive désormais être abandonnée au profit du concept de facteurs familiaux de protection / amélioration ou de maintien / aggravation, dans une perspective multifactorielle et dimensionnelle qui place les familles sur un continuum allant d'un fonctionnement optimal à un fonctionnement gravement perturbé. La majorité des familles se situerait vers le milieu de ce continuum (ni

exceptionnellement saines, ni gravement délétères), certains éléments de dysfonctionnement familial prémorbide pouvant être amplifiés par la crise familiale engendrée par la maladie.

II.1.2.3. Facteurs familiaux dans l'anorexie mentale prépubère

La plupart des cliniciens s'accordent à dire que plus l'enfant est jeune, plus l'environnement familial doit être pris en compte dans la compréhension et le traitement des TCA.

Quelques études se sont intéressées aux facteurs qui pourraient, chez l'enfant, intervenir comme un *équivalent de puberté* dans l'émergence du trouble. Ainsi, une plus grande fréquence d'évènements précipitants spécifiques est retrouvée, souvent d'ordre familial et en référence à des problématiques de séparation : deuil avéré ou symbolique (divorce, départ d'un membre de la fratrie du domicile familial), déménagement, changement d'école, etc.

Les chercheurs ont également repéré plus de préoccupations et de perturbations alimentaires dans les familles, comme les régimes, la surcharge pondérale ou l'obésité ou des habitudes alimentaires particulières.

L'étude de Gowers *et al*. citée dans l'ouvrage de Cook Darzen en 2002 (173) s'est attachée a comparer des sujets anorexiques pré- et postpubères du même âge (moyenne d'âge : 13 ans). Les enfants prépubères vivaient dans un climat familial plus stable et rassurant et avaient moins de craintes (réelles ou imaginaires) de dissolution de la cellule familiale que les patients postpubères du même âge. Sans forcément contredire la thèse précédente, cette étude souligne l'importance du statut pubertaire et l'impact possible d'une puberté précoce.

Bien que les études portant sur l'enfant utilisent rarement un groupe de comparaison, il semble que, hormis la plus grande fréquence d'évènements stressants chez les préadolescents, il n'y ait pas de différences patentes entre les familles des enfants avec une AM et celles des adolescents ayant cette même pathologie. C'est pourquoi comme pour l'anorexie mentale de l'adolescence, les particularités familiales observées chez l'enfant devraient être interprétées plutôt comme le reflet d'un aménagement de la famille face à une maladie durable et stigmatisante.

Les études longitudinales prospectives ou rétrospectives qui se sont intéressées au rôle de la famille dans le devenir de l'anorexie mentale à début précoce montraient que, comme chez l'adolescent, les enfants issus de familles avec de bonnes relations avaient un pronostic plus favorable que ceux issus de familles perturbées. Les patientes AM ayant une structure familiale atypique (familles monoparentales, recomposées ou multi-générationnelles, c'est-à-

dire avec plusieurs générations dans le même foyer), auraient également un pronostic moins favorable (173).

Pour finir, il nous semblait important de noter l'existence d'une continuité développementale significative entre les troubles alimentaires de la petite enfance et de l'enfance. En effet, on considère que 70 % des nourrissons souffrant de troubles alimentaires pendant la première année de vie continueront à avoir des problèmes alimentaires pendant l'enfance (71) et qu'ils seront plus à risque de développer un TCA à l'âge adulte. Cela nous rappelle l'importance cruciale, pour la prévention des troubles ultérieurs, d'une meilleure compréhension du rôle des interactions familiales dans le développement des troubles alimentaires précoces.

II.1.3. Modèle cognitivo-comportemental

Le modèle cognitif et comportemental renvoie aux lois de l'apprentissage humain et à leur application à la compréhension de la survenue et du maintien de cognitions et comportements alimentaires normaux et perturbés. Selon ce modèle, l'apprentissage familial contribue au développement cognitivo-comportemental de l'enfant et à la structuration de sa personnalité.

II.1.3.1. Paradigme d'apprentissage opérant

Les troubles alimentaires sélectifs et restrictifs seraient guidés par une combinaison de renforcements positifs et négatifs, venant des pairs et de la société en général mais également de la famille, et radicalisant l'évitement de certains aliments ou de l'anxiété, les comportements de régime, l'amaigrissement, voire le statut d'enfant malade.

Pour expliquer la survenue des troubles, des paradigmes plus complets (185) ont pris en compte les antécédents du comportement problématique en formulant l'hypothèse, notamment dans l'anorexie mentale du jeune sujet, d'expériences d'insatisfaction lors du processus de séparation-individuation, combinant des conflits intrafamiliaux, une anxiété interpersonnelle, des évènements de vie stressants et des tendances perfectionnistes. Tous ces antécédents constitueraient des facteurs prédisposants qui généreraient chez le futur anorexique le besoin de trouver un domaine de contrôle, de réussite et de valorisation dans sa vie.

II.1.3.2. Paradigme d'apprentissage social

Le paradigme d'apprentissage social, par *modeling* ou imitation, participe également à la compréhension des TCA, y compris ceux du sujet jeune.

La littérature récente sur l'impact potentiellement délétère des attitudes et comportements de mères souffrant de TCA sur leurs jeunes enfants nous sensibilise particulièrement à l'importance d'une influence directe mère-enfant par *modeling*.

Ce phénomène d'induction, par « contagion des idées délirantes » est évoquée par Scourfield en 1994 sous le terme d' « *Anorexia by proxy* », dans un rapport portant sur 3 cas d'enfants présentant un dysfonctionnement alimentaire précoce, et dont les mères souffraient d'anorexie mentale (186). Il semble que les enfants pourraient entamer des régimes en réponse à une perte de poids parentale et qu'ils acquerraient et conserveraient les préférences alimentaires de leurs parents, ainsi que le rapport parental à la nourriture – et ce dès le plus jeune âge. Ces données ont récemment été confirmées dans une étude longitudinale de Stein *et al*. (187) ayant suivi pendant 10 ans des enfants de mères ayant présenté un TCA (évaluation à 1, 5 et 10 ans). Dans cette étude, les enfants de ces mères adoptaient les mêmes comportements et attitudes alimentaires que leurs mères et donc encouraient un risque de développer eux même des troubles alimentaires précoces. La sévérité de leurs perturbations alimentaires était également directement corrélée à la durée d'exposition au TCA de leur mère.

D'autres variables familiales, comme la structuration des repas familiaux, leur fréquence et leur climat affectif, peuvent également jouer un rôle protecteur ou fragilisant. Ainsi une série d'études transversales et longitudinales conduites par Neumark-Sztainer *et al*. (188) a montré l'influence protectrice des repas familiaux quotidiens et structurés, surtout pendant l'enfance : les jeunes filles vivant dans des familles avec au moins 5 repas familiaux par semaine présentaient une prévalence plus faible de comportements de contrôle de poids extrêmes après 5 ans de suivi, par rapport à celles vivant dans des familles où les repas familiaux manquaient de régularité. Cette différence n'était pas constatée chez les garçons.

Enfin, il a été montré que les commentaires des parents sur l'apparence physique de leur enfant et les pressions qu'ils exercent sur lui pour modifier cette apparence (par encouragement à un régime ou à plus d'exercice physique) constituent des facteurs de risque de perturbations alimentaires ultérieures.

Résumé

Les principaux modèles psychopathologiques explicatifs impliquant la famille, peuvent apporter un éclairage sur l'impact familial environnemental dans l'émergence d'une AM avant la puberté.
La théorie de l'attachement de Bowlby (1959) a rapidement trouvé sa place dans les recherches concernant l'impact de l'environnement familial dans le développement d'un TCA, du fait du rôle essentiel de la nourriture dans le tissage de l'attachement entre l'enfant et son *caregiver*.
Si pour les études concernant les anorexiques adultes ou adolescents, les résultats étaient initialement en faveur d'une forte prévalence de l'attachement *insécure* – qu'il soit de type *préoccupé* ou *détaché* - les quelques études cliniques (172,173) incluant des enfants de moins de 12 ans avec AM semblaient leur attribuer une primauté d'attachements *sécures* (en particulier ceux présentant une AM restrictive), de manière comparable aux populations non cliniques et en contraste avec les sujets présentant une AM plus tardive. Sans écarter d'éventuels biais cognitifs ou des mécanismes de défense typiques de cette pathologie (déni ou idéalisation) (174), on pourrait en déduire l'existence de processus distincts de ceux de l'AM adulte dans l'AM de l'enfant et du jeune adolescent.
Par ailleurs, concernant le modèle familial systémique, de nombreux travaux se sont attachés à démontrer l'existence d'une typologie familiale pathologique chez les patients AM. Pourtant, leurs conclusions sont apparues contradictoires : pour les précurseurs (Minuchin et Selvini-Palazzoli), la typologie associerait proximité excessive et manque de souplesse dans ces familles ; alors que des descriptions plus récentes (154,177) font référence à des familles très distantes et conflictuelles.
Ainsi, il est probable que les perturbations familiales – quand elles existent – ne soient ni la cause ni la conséquence de l'AM, mais bien plutôt le reflet de processus co-évolutifs ininterrompus entre la famille, le jeune patient et son trouble, responsables d'une restructuration du système familial. Les concepts de facteurs familiaux de protection/amélioration (relations familiales plus saines et chaleureuses favorisant une meilleure qualité d'engagement thérapeutique) et de maintien/aggravation (désorganisation familiale, distance émotionnelle et manque d'empathie limitant l'accès aux soins) semblent désormais plus adaptés.
Selon le modèle cognitivo-comportemental, qui vient compléter les modèles psychopathologiques précédents, la famille joue d'abord un rôle dans le *conditionnement opérant* par son action conjointe sur les renforcements positifs et négatifs pouvant notamment mener à une radicalisation de comportements de régime ou d'amaigrissement. Des modèles plus complexes (179) formulent l'hypothèse de l'impact négatif des expériences d'insatisfaction lors du processus de séparation-individuation (du fait de conflits intrafamiliaux, d'anxiété interpersonnelle, d'événements de vie stressants et d'une tendance perfectionniste). L'inconfort alors ressenti génère, chez le sujet qui développera une AM ultérieurement, le besoin de trouver un domaine de contrôle, de réussite et de valorisation.
Le paradigme d'apprentissage social, par *modeling* ou imitation, participe également à la compréhension des TCA d'un point de vue cognitif et comportemental. Ainsi, un phénomène d'induction directe mère-enfant semble à l'œuvre chez les enfants de mères souffrant de TCA : Scourfield parle d' « *Anorexia by proxy* » (186) pour désigner la contagion des perturbations alimentaires des mères, la sévérité du TCA précoce étant directement corrélée à la durée d'exposition au TCA maternel. D'autres variables familiales, comme la structuration des repas familiaux, leur fréquence et leur climat affectif, peuvent également jouer un rôle protecteur ou fragilisant : par exemple l'influence protectrice des repas familiaux quotidiens et structurés, surtout pendant l'enfance des jeunes filles (182).

II.2. Approche génétique

Le rôle des facteurs génétiques dans l'émergence de l'anorexie mentale n'a été que tardivement exploré grâce aux avancées de la recherche en génétique moléculaire depuis les années 1970. Or cette hypothèse génétique repose sur trois observations préalables :
On doit mettre en évidence une concentration ou agrégation familiale du trouble, c'est-à-dire que la fréquence de l'anorexie mentale chez les apparentés des patients doit être significativement supérieure à celle observée chez les apparentés de sujets contrôles.
La co-agrégation familiale doit pouvoir s'expliquer par des facteurs génétiques, c'est-à-dire que les jumeaux monozygotes doivent être plus concordants pour le trouble que les dizygotes.
Le risque d'anorexie mentale doit être spécifiquement transmis aux apparentés, c'est-à-dire que l'anorexie mentale chez un sujet princeps augmente d'elle-même le risque d'anorexie mentale chez un apparenté (en dehors de toute autre comorbidité).

II.2.1. Quelques concepts de psychiatrie génétique

- <u>Déterminisme génétique</u>

Cette notion s'applique aux pathologies multifactorielles que représente la grande majorité des troubles mentaux. Si les facteurs génétiques incriminés peuvent augmenter un risque, favoriser ou modifier l'expression d'un trouble, ils ne peuvent en aucun cas l'expliquer totalement ou la provoquer. On parle dorénavant de susceptibilité génétique, de vulnérabilité génétique, de facteurs génétiques interagissant avec les autres facteurs impliqués (épigénétique, interaction gènes-environnement). La génétique est donc une voie de recherche dans la compréhension des facteurs étiologiques pour une pathologie, et ne peut être analysée que dans une confrontation avec les autres voies de recherche.

- <u>Héritabilité</u>

Les termes d' « héritabilité », de « poids des facteurs génétiques », de « variance expliquée par les facteurs génétiques » renvoient à des concepts théoriques assez éloignés de ce qui est généralement compris. Ainsi l' « **héritabilité » (*h^2*)** correspond à la proportion, dans la variable phénotypique, que l'on peut attribuer aux facteurs génétiques additifs (poids de un ou plusieurs gènes, y compris leurs interactions), pour une population donnée, à un moment donné, autrement dit, dans un environnement donné. Il s'agit d'une caractéristique phénotypique et non génotypique d'une population, qui ne donne pas d'indication causale à priori sur l'origine génétique ou non de cette proportion. Elle est donc souvent surévaluée,

d'une part à cause de l'environnement partagé dans les familles, des effets génétiques non additifs (tels que les interactions épistatiques), et enfin des interactions gènes-environnement. En résumé, on peut dire que « l'héritabilité est moins une caractéristique du trait étudié que l'effet exercé par la diversité génétique de la population étudiée sur la diversité phénotypique observée ».

II.2.2. Études familiales

II.2.2.1. Études d'agrégation familiale

Les études d'agrégation familiale consistent à évaluer la prévalence d'un phénotype d'intérêt chez les apparentés d'un proposant porteur de ce phénotype, puis de comparer cette prévalence à celle observée chez les apparentés d'un proposant non porteur de ce phénotype. On peut ainsi calculer un risque relatif (λ), c'est à dire le ratio des prévalences pour le phénotype d'intérêt chez les apparentés des proposants atteints et témoins.
La valeur λ dépend à la fois de facteurs génétiques et environnementaux, elle ne permet donc pas d'évaluer à elle seul l'héritabilité d'un trait phénotypique. Cependant, on considère qu'une valeur λ élevée rend compte de l'importance des facteurs génétiques dans le déterminisme du phénotype d'intérêt.

L'héritabilité de l'anorexie mentale au sens large, a ainsi d'abord été évaluée à partir d'études d'agrégation familiale et ces études ont montré que le risque de développer une anorexie mentale est d'autant plus important qu'il existe un sujet proche atteint dans la famille (189,190). Ainsi, dix études contrôlées publiées entre 1983 et 2003 (cf. Tableau 3) montraient une fréquence de 2,69 % chez les apparentés au premier degré de femmes anorexiques (44/1637) pour 0,18 % chez les apparentés au premier degré de femmes contrôles (4/2290). Le risque relatif λ était de 15,8 (IC 95 % : 5,66-44,02) chez les apparentés d'un sujet souffrant d'anorexie mentale.
On considère que plus le lien de parenté est étroit, plus le risque de présenter une anorexie mentale est important (191).

Tableau 3 – Fréquence de l'anorexie mentale chez les apparentés de sujets anorexiques à partir des études contrôlées (192)

		Morbidité parmi les apparentés au premier degré de					
		Anorexiques			Contrôles		
1er auteur	Année	Proposants n	Apparentés n	Atteints (%)	Proposants n	Apparentés n	Atteints (%)
Gershon	1984	2	2/99	(2,0)	43	0/265	(0,0)
Strober	1985	60	6/60	(10,0)	95	3/95	(3,2)
Herpetz	1988	42	3/69	(4,0)	37	0/61	(0,0)
Logue	1989	17	0/132	(0,0)	13	0/107	(0,0)
Strober	1990	97	16/387	(2,1)	107	0/738	(0,0)
Halmi	1991	54	2/169	(1,2)	62	0/178	(0,0)
Stern	1992	34	2/153	(1,3)	34	0/140	(0,0)
Lilenfeld	1998	26	1/93	(1,1)	44	0/190	(0,0)
Strober	2000	152	10/290	(3,4)	181	1/318	(0,3)
Grigoroiu	2003	68*	2/185	(1 %)	68	0/198	(0,0)

* Groupe d'anorexie mentale restrictive pure

Parmi ces 10 études contrôlées, une seule étude ne rapportait aucun cas d'anorexie mentale chez les apparentés des proposants (193).

L'héritabilité de l'AM à partir de ces résultats était estimée importante (h^2 = 0,69, déviation standard = 0,04), la taille de l'échantillon étant toutefois assez limitée.

II.2.2.2. Études de jumeaux

Les études de jumeaux sont plus adaptées que les études familiales pour véritablement évaluer l'héritabilité de l'anorexie mentale car elles permettent de différencier les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux dans la survenue d'un trait phénotypique ou d'un trouble. La technique consiste à comparer la corrélation pour ce trait dans des paires de jumeaux monozygotes (MZ) versus des paires de jumeaux dizygotes (DZ) (194).

Le statut monozygotique est le résultat d'une séparation du zygote en 2 embryons identiques dans les 2 semaines suivant la première mitose. Les jumeaux MZ, à peu de chose près, partagent donc le même ADN et les mêmes variations génétiques si l'on néglige les erreurs stochastiques dans la réplication de l'ADN durant le développement, comme par exemple la variation du nombre de copies (*copy number variation*, CNV), ou les interactions gènes-environnement (195). Ainsi, toute différence phénotypique observée entre des jumeaux MZ apporte de solides preuves du rôle des influences environnementales qu'ils partagent.

Les jumeaux dizygotes (DZ) résultent de la fécondation de 2 ovules par 2 spermatozoïdes différents. Ils ne partagent donc pas plus de similarité génétique que le reste de la fratrie (soit en moyenne 50 % de leurs gènes). Par contre, ils partagent le même environnement intra-utérin, les mêmes influences environnementales et expérimentent les mêmes évènements au même âge.
Par conséquent, une corrélation plus importante pour un trait phénotypique chez les jumeaux MZ que chez les jumeaux DZ suggère la prédominance des facteurs génétiques et donc une forte héritabilité.

Le modèle statistique standard pour les études de jumeaux utilise les taux de concordances chez les jumeaux MZ et DZ pour évaluer le degré de contribution, à la fois des facteurs génétiques (A), des facteurs environnementaux partagés (C), et / ou d'un facteur environnemental auquel seul l'un des deux jumeaux d'une paire est exposé (E), à l'émergence d'un trouble donné.
A partir d'un modèle de régression logistique, l'objectif est de décomposer la variable dépendante que constitue l'expression du trouble (V) dans la population, à travers les différentes variables explicatives ou indépendantes :

$$V = a^2 + c^2 + e^2$$

Où « a » est la part de variation due à A, aussi appelée héritabilité, « c » est la part de variation due à C, et « e » est la part de variation due à E.
Ce calcul suppose que les effets génétiques soient additifs et surtout que les effets environnementaux et génétiques qui expliquent ensemble 100 % de la variance soient indépendants.

Quand en 1999, Kipman *et al*. (189) ont repris, de la manière la plus exhaustive possible, l'ensemble des cas uniques (ou de petites séries de recrutement non systématique) de jumeaux publiés dans la littérature (soit 55 références mondiales, représentant 90 paires de jumeaux), ils notent un taux de concordance plus élevé chez les jumeaux monozygotes (44 %, soit 29 paires concordantes sur un total de 66) que chez les jumeaux dizygotes (12,5 % soit 3 paires concordantes pour un total de 24 ; $\chi^2 = 7{,}6$; $df = 1$; $p < 0{,}006$).

Pourtant, tirer une conclusion de ce type d'étude est difficile puisque certaines informations restent imprécises (par exemple, les tests diagnostiques utilisés ou le mode d'évaluation du statut zygotique).

Cependant, si l'on s'intéresse aux études portant sur des séries de jumeaux de recrutement systématique, qui présente une meilleure puissance statistique, les résultats restent comparables. Par exemple, dans l'étude de Holland *et al*. (196) portant sur 34 paires de jumeaux et un set de triplet, si l'on considère les 30 paires de jumelles, on retrouve une concordance pour l'anorexie mentale de 9/16 chez les monozygotes (MZ) et de 1/14 chez les dizygotes (DZ) (56 % contre 7 %). Dans cette étude, aucun homme ne présentait une anorexie mentale.

En reprenant l'ensemble de ces études de jumeaux, Kipman *et al*. constataient que sur les 95 paires de jumeaux monozygotes, 54 étaient concordantes pour la maladie (soit 57 %), alors que sur les 79 paires de jumeaux dizygotes, seules deux étaient concordantes pour la maladie (soit 3 % ; $\chi^2 = 58{,}3$; $df = 1$; $p < 0{,}0001$).

Ils estimaient alors aux environ de 71 % l'héritabilité de l'anorexie mentale, en tenant compte d'une prévalence globale autour de 0,1 % dans la population générale. En effet 46,2 % des 106 paires de jumeaux monozygotes était concordant pour l'anorexie mentale, contre 7,1 % des 56 paires de jumeaux dizygotes.

- <u>Différences développementales</u>

Les études de jumeaux chez l'adolescent et l'adulte confirment l'importance des facteurs génétiques par rapport aux facteurs environnementaux dans l'étiopathogénie de l'anorexie mentale. Pourtant, il semble exister des différences développementales concernant la magnitude des facteurs génétiques au cours de l'adolescence.

En 2000, Klump *et al*. (197) se sont interessés à cette problématique en comparant les influences génétiques sur les comportements et attitudes alimentaires entre une population de 680 jumeaux de 11 ans et 602 jumeaux de 17 ans. Ils estimaient alors que les facteurs génétiques comptaient pour seulement 3 à 9 % de la variance des scores de préoccupations pondérales et de trouble alimentaire global chez les jumelles de 11 ans alors qu'elle comptait pour plus de 50 % de la variance chez les jumelles de 17 ans.

Ces résultats préliminaires ont été confirmés en 2003 dans une étude similaire (198) qui s'est attachée à comparer l'héritabilité des troubles alimentaires chez des paires de jumelles prépubères âgées de 10 à 12 ans (Moyenne : 11,71 ans ; DS : 0,46), d'une part à celle de

paires de jumelles pubères du même âge, et d'autre part à celle des paires de jumelles âgées de 16 à 18 ans (Moyenne : 17,46 ans ; DS : 0,51), à partir de leurs scores au *Minnesota Eating Disorders Inventory*. Ceci permettait d'évaluer directement l'influence de la puberté sur l'héritabilité de ces traits phénotypiques et comportementaux.

Les corrélations intra-classe indiquaient une plus grande influence génétique chez les paires de jumelles de 11 ans postpubères et chez les paires de jumelles de 17 ans (facteurs génétiques comptant pour 26 à 35 % de la variance des scores) que chez les paires de jumelles prépubères (facteurs génétiques comptant pour 0 % de la variance). L'absence de différence entre ces jumelles prépubères MZ et DZ suggérait peu ou pas d'influence génétique concernant les désordres alimentaires.

Une explication possible serait l'activation des gènes de susceptibilité au moment de la puberté. En effet de nombreux changements physiologiques se produisent au moment de la puberté et notamment concernant le profil hormonal. Par conséquent, les polymorphismes géniques impliqués pourraient être médiés par les hormones ovariennes.

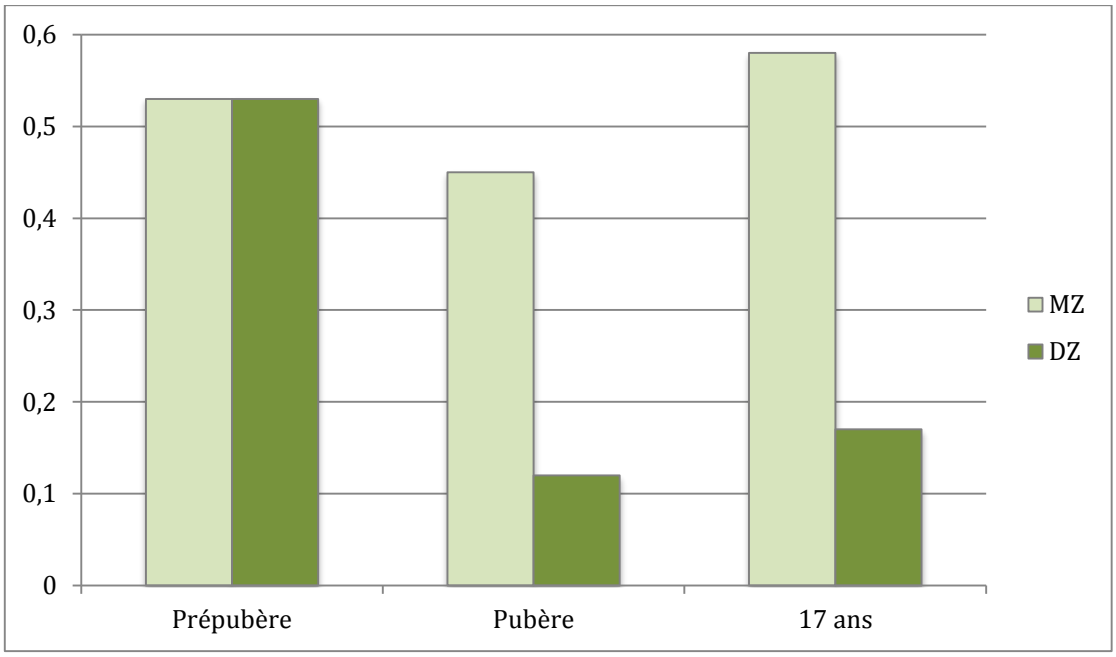


Figure 4 – Corrélations intra-classe pour le Score Total au M-EDI de jumeaux de 11 ans prépubères, pubères, et de 17 ans.

II.2.2.3. Études d'adoption

Les études d'adoption, encore extrêmement rares, consistent à comparer les similitudes pour un trait ou un trouble entre un individu et ses parents biologiques versus ses parents adoptifs, afin de déterminer l'impact respectif sur le phénotype des facteurs génétiques et environnementaux (199). Comme les parents biologiques de sujets adoptés ne partagent avec eux que leurs gènes et les parents adoptifs de ces sujets qu'un même environnement, on considère qu'une plus forte corrélation pour un trait entre l'individu et ses parents biologiques, souligne l'implication des facteurs génétiques. A contrario, les effets de l'environnement commun sont démontrés si la corrélation avec les parents biologiques et adoptifs est comparable, et encore plus si cette corrélation avec les parents adoptifs (qui n'ont aucun matériel génétique commun avec le sujet) est plus forte. Ce type d'étude est donc une méthode particulièrement puissante pour évaluer les effets de l'environnement.

A ce jour, une seule étude d'adoption a été réalisée pour les TCA par Klump *et al*. aux Etats-Unis (200). Elle consistait à évaluer les troubles alimentaires pour des paires de sœurs adoptives et pour des paires de sœurs biologiques âgées de 14 à 24 ans (âge moyen de 18,7 ans). Compte tenu du faible taux de prévalence de l'anorexie mentale et de la boulimie, l'équipe s'est intéressée aux symptômes de trouble alimentaire plutôt qu'aux diagnostics mêmes. Ces troubles étaient évalués à l'aide du *Minnesota Eating Behaviors Survey* (MEBS), questionnaire tiré du *Eating Disorder Inventory* de Garner (80), en considérant le score total et le score à chacune des 4 sous-échelles : insatisfaction corporelle, préoccupations concernant le poids, hyperphagie boulimique et comportements compensatoires.

Les résultats en terme de variance ou de moyenne au MEBS étaient comparables pour les deux groupes. En terme de covariance entre les sœurs, la corrélation pour les paires de sœurs biologiques était uniformément supérieure à zéro (rs = 0,29- 0,46). Par contre, aucune corrélation statistiquement significative n'était mise en évidence pour les paires de sœurs adoptives.

Cette différence significative de corrélation entre les paires de sœurs biologiques et adoptives confirme ainsi l'importance des facteurs génétiques au dépend de l'environnement partagé dans l'émergence d'un trouble alimentaire. En réalisant une analyse univariée à partir du modèle ACE, précédemment décrit dans les études de jumeaux (cf. II.2.2.2), sur l'échantillon entier, on corrobore les résultats précédents. L'héritabilité estimée à partir de cette modélisation biométrique allait de 59 % à 82 %, ce qui est comparable aux résultats des précédentes études de jumeaux et d'agrégation familiale.

II.2.2.4. Limites du phénotype et endophénotypes de l'AM

On considère que la concentration familiale est d'autant plus forte chez les femmes anorexiques et la concordance pour la maladie d'autant plus fréquente chez les paires de jumeaux, que l'on considère l'anorexie avec une perte de poids majeure ($\mathrm{BMI} < 15\ \mathrm{kg/m^2}$) et un début précoce (avant 17 ans) (191). De plus, on a montré que c'est l'anorexie restrictive (et non l'anorexie avec comportements boulimiques et vomissements provoqués) qui augmente significativement le risque de transmission chez les apparentés (201).

D'un autre côté, des troubles du comportement alimentaire infra-cliniques sont souvent retrouvés chez les apparentés de sexe féminin des sujets avec une anorexie mentale. En fait, certains auteurs considèrent que l'anorexie mentale est une pathologie hétérogène et non une entité bien définie ; d'autres considèrent qu'il s'agit d'un ensemble de symptômes aux origines psychopathologiques variées. Aussi le poids des facteurs génétiques pourrait être différent selon le sous type d'anorexie mentale, ou les traits phénotypiques considérés (aussi appelés endophénotypes).

- <u>Endophénotypes</u>

La notion d'endophénotypes a été introduite par Gottesman en 1991 (202). L'étude des endophénotypes de l'anorexie mentale chez les apparentés de patient constitue une stratégie pour l'amélioration de la puissance statistique des études familiales du fait de la faible prévalence des TCA.

Les endophénotypes ou phénotypes intermédiaires sont un reflet théoriquement plus accessible des variations génétiques que l'expression phénotypique complexe de la maladie.

Il existe plusieurs définitions pour les endophénotypes, qui regroupent en général les caractéristiques suivantes : ils doivent être spécifiques d'un trouble, indépendants de l'état ou de la symptomatologie, stables dans le temps, héréditaires, présents chez les apparentés sains plus fréquemment que dans la population générale, mais ils doivent aussi s'agréger plus fréquemment avec la maladie. Ils doivent, d'autre part, être cohérents d'un point de vue clinique et biologique, et, finalement, mesurables. Ils sont à différencier clairement du grand nombre de bio-marqueurs ou des marqueurs somatiques décrits dans les troubles psychiatriques, même si certains bio-marqueurs peuvent parfois remplir une partie des critères définissant les endophénotypes.

Les principaux endophénotypes mis en cause dans l'anorexie mentale sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4 – Liste des endophénotypes ou subphénotypes des troubles du comportement alimentaire adaptée de Bulik *et al.*(203)

Trait	Critères des Endophénotypes						ENDO?	SUB?
	Mesurable	Héritabilité	Co-agrégation avec le trouble	État indépendant	Observé chez les membres de la famille non atteints	Mécanisme biologique causal plausible		
Perfectionnisme	+	Modérée	++	+++	+	INCONNU	INCONNU	++
Obsessionalité	+	Modérée	+++	+++	+	+	+	
Désir de minceur	+	Modérée	+++	++	+?	+	INCONNU	+++
Anxiété	+	Modérée	+++	++	+	+	+	
Émotions négatives	+	Modérée	+++	++	+	+	+	
Restriction alimentaire	+	Modérée-Forte	+++	+	INCONNU	+++	INCONNU	+++
Faible poids (perturbation du poids)	+++	Modérée-Forte	+++	+	INCONNU	INCONNU	INCONNU	+++
Hyperactivité physique	+	Modérée-Forte	+++	+	INCONNU	INCONNU	INCONNU	+++
Rigidité cognitive	++	Modérée-Forte	++	+	+	+++	++	
Hyperphagie boulimique	+	Modérée	+++	Non	INCONNU	+	Non	+++
Vomissements provoqués	+	Modérée-Forte	+++	Non	INCONNU	INCONNU	Non	+++
Impulsivité	++	Modérée	++	++	+	+	+	
Préoccupations excessives concernant le poids et la forme	+	Faible	+++	++	INCONNU	Non		

ENDO = endophénotype ; SUB = subphénotype ; INCONNU = aucune étude n'a examiné le problème ou les données ne permettent pas de conclure. Les "+" indiquent la puissance des données concernant le critère. Ainsi, pour la colonne « Mesurable », "+" indique que seules des auto-évaluations ont servi à évaluer le trait, "++" indique que des cotations par un observateur ou des données neuropsychologiques ont servi à évaluer le trait, "+++" indique que le trait peut être mesuré de manière objective par un observateur (p. ex. le poids) ou peut être évalué avec un dosage ou marqueur biologique (p. ex. l'activité du transporteur 5HT). Pour les autres colonnes « critères », les "+" indiquent le nombre d'études rapportant des résultats positifs concernant le critère ("+" = peu d'études ; "++" = plus d'études ; "+++" = nombreuses études). Pour les colonnes ENDO? et SUB?, les "+" indiquent à quel point le trait remplit les critères d'un endophénotype ou subphénotype ("+" = quelques indices que les critères sont remplis ; "++" = indices modérés ; "+++" = indices majeurs).

- Anorexie mentale et comorbidités psychiatriques

Les comorbidités psychiatriques sont fréquentes chez les sujets présentant une AM (particulièrement les troubles de l'humeur et les troubles anxieux), au point que l'on pourrait se demander si les facteurs de prédispositions génétiques sont spécifiques à l'AM ou si ces comorbidités psychiatriques pourraient s'expliquer par une vulnérabilité génétique commune. En effet, une bonne compréhension des mécanismes qui sous-tendent les comorbidités est particulièrement importante pour les pathologies rares comme l'anorexie mentale, car si l'on suspecte un facteur génétique commun, l'identification d'un gène de susceptibilité pour une pathologie ou un trait fréquemment associé à l'AM permettrait d'orienter la recherche de ces gènes candidats spécifiquement chez les patients AM. Aussi, de nombreuses études familiales se sont intéressées aux liens entre anorexie mentale, boulimie nerveuse, troubles de l'humeur, troubles anxieux, psychose et alcoolisme, compte tenu de la forte prévalence de ces troubles chez les proposants AM.

Des études familiales contrôlées se sont intéressées à l'ensemble des TCA en partant de l'hypothèse que les facteurs de vulnérabilité génétiques étaient communs à tous les types de TCA. Ces études ont montré une co-agrégation familiale de l'anorexie mentale et de la boulimie nerveuse, tout particulièrement chez les apparentés de sexe féminin. Ainsi la plus importante étude d'agrégation familiale à ce jour (en terme d'effectif), menée par Strober *et al*. en 2000 (204), a montré que le risque de BN chez les apparentés au premier degré d'un proposant AM était de 3,5 et le risque d'AM chez les apparentés au premier degré d'un proposant avec BM était de 12,1. D'autre part, si l'on reprend les observations cliniques, 50 % des femmes présentant une AM développe une BN dans le cours évolutif de leur maladie et 25 à 30 % des patients se présentant au système de soins pour prise en charge d'une BN rapportent des antécédents d'AM (205,206). De plus, on retrouve dans ces deux TCA les mêmes comorbidités psychiatriques (EDM, troubles anxieux, faible estime de soi, trouble obsessionnel-compulsif, personnalité dépendante). L'anorexie mentale et la boulimie nerveuse présentent donc beaucoup de similitudes et pourraient avoir certains gènes de susceptibilité en commun.

Plusieurs études familiales contrôlées se sont également intéressées à l'association familiale entre les troubles du comportement alimentaire et les troubles de l'humeur, menant même certains auteurs à émettre l'hypothèse que les troubles de l'humeur et l'anorexie mentale pouvaient présenter des facteurs génétiques communs.

On retrouve classiquement une surreprésentation d'EDM chez les apparentés des proposants AM (7 à 25 %) en comparaison aux apparentés des sujets contrôles (2 à 3 %) (207). Cependant, le trouble de l'humeur est plus fréquent chez les apparentés quand le proposant présente également cette comorbidité dépressive (208,209), ce qui va à l'encontre d'une susceptibilité héréditaire commune des troubles.

Les troubles obsessionnels compulsifs et la personnalité obsessionnelle (essentiellement via le trait tempéramental « perfectionnisme ») pourraient également partager des gènes de susceptibilité avec l'anorexie mentale. Les apparentés au premier degré des sujets AM qui présentent un haut degré de perfectionnisme sont nombreux (208), et la prévalence du TOC chez les mères de sujets AM et bien supérieure à celle retrouvée chez les mères contrôles (119).

Les études familiales retrouvent par contre une prévalence relativement faible pour les troubles liés à l'usage de substance chez les apparentés des proposants présentant une AM restrictive (208,210).

II.2.3. Etudes de génétique moléculaire

La recherche des gènes de prédisposition aux maladies à hérédité complexe, telles que les TCA, nécessite de déterminer a priori les gènes d'intérêt ou gènes candidats.

II.2.3.1. Bases neuro-biologiques de la génétique moléculaire

L'approche « gènes-candidats » classique est basée sur une connaissance à priori des mécanismes et des interconnexions menant au développement de la pathologie. Les chercheurs s'intéressent à des variants génétiques ciblés selon une hypothèse physiopathologique préalable.

Pour comprendre les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent l'anorexie mentale, les chercheurs se sont intéressé aux mécanismes physiologiques de la régulation de l'appétit et de la prise alimentaire avec une attention particulière portée aux neuropeptiques de l'hypothalamus (211).

II.2.3.2. Centres régulateurs de la faim et neuropeptides orexigènes et anorexigènes

La cible hypothalamique primaire est le ***noyau arqué***, situé entre le 3ème ventricule et l'éminence médiane de l'hypothalamus, qui joue un rôle fondamental dans la signalisation des messages périphériques aux autres structures cérébrales (cf. Figure 5). Les neurones du noyau arqué expriment différents neuropeptides :

a) Neuropeptides anorexigènes, qui diminuent la prise alimentaire :
   - pro-opio-mélanocortine (POMC), précurseur de α-mélanostimuline (α-MSH), qui se lie aux récepteurs des mélanocortines MC3 et MC4 ;
   - *cocaine- and amphetamine-related transcript* (CART).

b) Neuropeptides orexigènes, qui augmentent la prise alimentaire :
   - neuropeptide tyrosine (NPY) ;
   - *agouti-related protein* (AgRP).

Le contrôle hypothalamique des comportements alimentaires est dû à la régulation réciproque de ces neuropeptides (AgRP est un inhibiteur compétitif du MC4 et NPY agit également comme un antagoniste de ce récepteur).

Les cibles hypothalamiques secondaires sont :

Le noyau paraventriculaire, centre intégrateur recevant des projections des neurones NPY/AgRP et POMC/CART et riche en terminaisons contenant des neurotransmetteurs impliqués dans la modification de l'appétit.

L'hypothalamus latéral, considéré comme le centre de la faim, qui contient deux populations de neurones distinctes exprimant deux types de neuropeptides orexigènes (stimulés par le NPY et inhibés par le CART et l'α-MSH) : l'hormone de concentration de la mélanine (MCH) et les Orexines A et B ou Hypocrétines 1 et 2 (analogues de la sécrétine).

Le noyau ventro-median de l'hypothalamus (VMH) longtemps considéré comme le centre de la satiété, est riche en récepteurs de leptine. Le VMH exprime aussi un taux important de Transporteur vésiculaire du Glutamate (VGLUT2), qui permet la régulation de la glycémie.

Le noyau dorso-médian contient des récepteurs de l'insuline et de la leptine et joue un rôle dans l'initiation de la prise alimentaire.

II.2.3.3. Facteurs hormonaux impliqués dans la régulation à long terme du bilan énergétique

- Facteurs diminuant la prise alimentaire

L'insuline : Les taux d'insuline circulant sont proportionnels à la masse du tissu adipeux blanc, et l'administration intra cérébrale d'insuline induit hypophagie et perte de poids. Toutefois, la demi-vie de l'insuline est courte et la sécrétion d'insuline s'ajuste très rapidement aux changements métaboliques. Elle apparaît ainsi comme un signal reflétant l'interaction entre les processus métaboliques immédiats et le niveau d'adiposité.

La leptine : Les taux circulants de leptine reflètent la totalité de la masse adipeuse, ce qui explique que le niveau de leptine s'élève avec l'obésité. Toutefois, le niveau de masse adipeuse n'est pas le seul déterminant de la concentration de leptine. C'est ainsi qu'à adiposité égale, elle est plus élevée chez la femme que chez l'homme. Contrairement aux premières descriptions, la leptine est sensible à l'apport alimentaire, elle diminue lors du jeûne et s'élève après le repas. Cette élévation postprandiale, est tardive (4 à 5 heures après la prise alimentaire) et proportionnelle à la quantité d'insuline sécrétée. L'activité physique diminue également la leptine circulante. Ainsi la leptine est un marqueur de variation des stocks énergétiques, et son rôle apparaît notamment très important dans les situations de carence énergétique. La leptine inhibe la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique par

l'intermédiaire de son interaction avec ses récepteurs spécifiques de l'hypothalamus. Elle active les voies anorexigènes (POMC) et inhibe les voies orexigènes (NPY/AGRP). L'hypoleptinémie est un signe cardinal de l'AM.

- Facteurs augmentant la prise alimentaire

La ghréline : il s'agit d'un peptide sécrété par l'estomac et le duodénum. Elle augmente la prise alimentaire chez le rat et l'homme. Son taux est diminué chez les sujets obèses et augmente après amaigrissement. Elle a au niveau de l'hypothalamus une action antagoniste de la leptine: elle active les neurones à NPY, et diminue l'action anorexigène de la leptine.

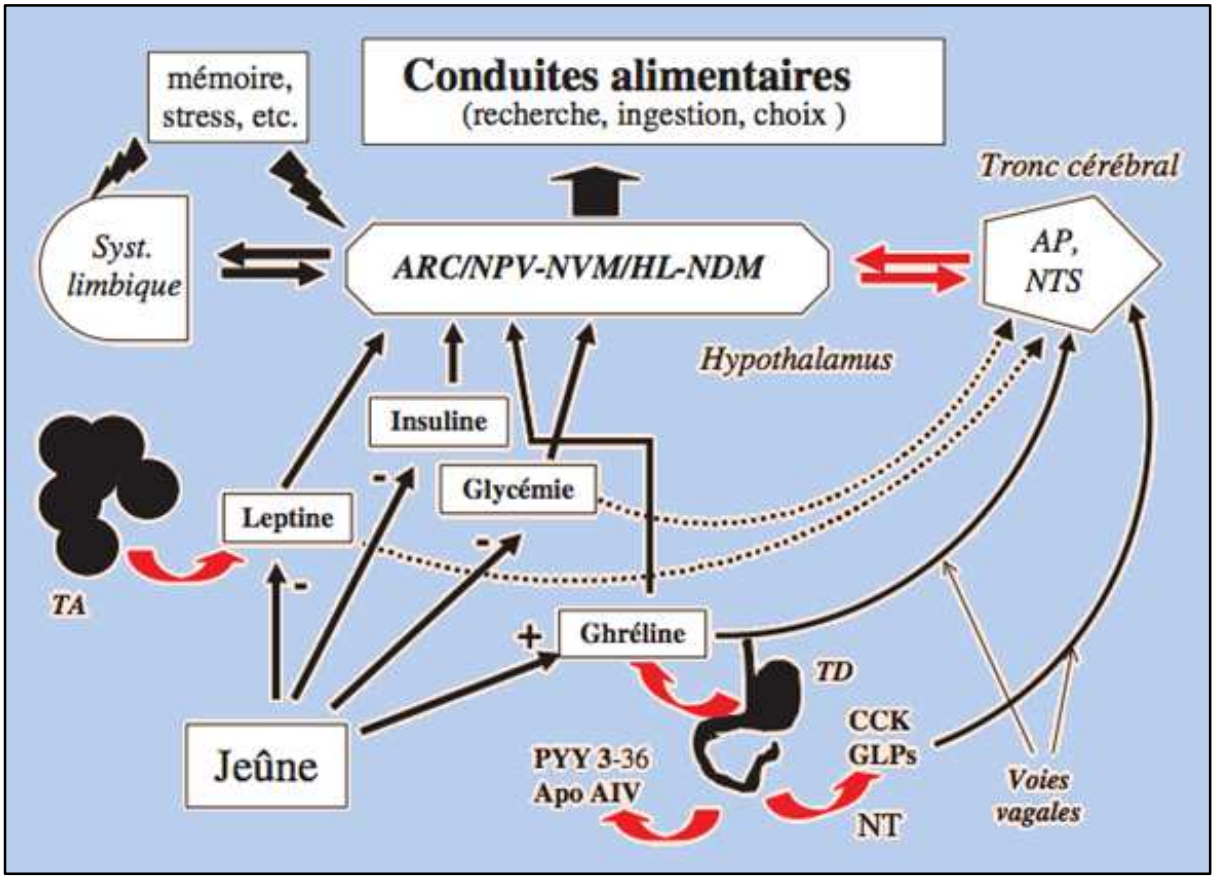


Figure 5 – Schéma simplifié des interactions périphérie-système nerveux central pour la régulation du comportement alimentaire.

Tissus : AP : area postrema ; ARC : noyau arqué ; HL : hypothalamus latéral ; NDM : noyau dorsomédian ; NPV : noyau paraventriculaire ; NTS : noyau du tractus solitaire ; NVM : noyau ventromédian ; TA : tissu adipeux ; TD : tractus digestif ; Peptides : Apo A IV : apolipoprotéine A IV ; CCK : cholécystokinine ; GLPs : glucagon-like peptides ; NT : neurotensine ; PYY : peptide YY

II.2.3.4. Les études de liaison

Les études de liaison partent de l'hypothèse qu'un gène de prédisposition à une maladie est transmis dans une famille avec les marqueurs qui lui sont génétiquement liés et que l'on peut suivre facilement d'une génération à l'autre. Plus les familles sont grandes et présentent des membres atteints et plus elles sont informatives, or, il est souvent difficile de trouver de grandes familles pour la réalisation de telles études.
Cependant, dans les maladies complexes, les paramètres de ségrégation (fréquence des allèles pathologiques, taux de pénétrance, mode de transmission, nombre de gènes impliqués) sont par définition inconnus. Les analyses dites « non paramétriques » permettent d'estimer la liaison entre un marqueur génétique donné (que l'on suppose en déséquilibre de liaison avec le gène cible) et un phénotype, sans supposer au préalable les paramètres de transmission. Dans ces analyses, seuls les individus atteints sont considérés et le principe est de quantifier le nombre d'allèles que ces sujets ont en commun pour chaque locus étudié. Un score LOD (*logarythm of odds*) est calculé pour chaque locus.

Trois études de liaison pour l'AM ont apporté des résultats significatifs dans l'avancée des recherches.
Une étude de liaison portant sur 192 familles avec au moins 2 parents atteints n'a pas montré de résultat statistiquement significatif. Cependant, en réduisant l'échantillon aux apparentés présentant une AM de type restrictif, on retrouvait des arguments pour un locus de susceptibilité au niveau du chromosome 1 (212). A partir de la même population, Devlin *et al*. ont conduit une analyse de liaison supplémentaire en rajoutant les covariables « désir de minceur » et « traits obsessionnels » (213). L'inclusion de ces covariables a révélé plusieurs régions d'intérêt sur les chromosomes 1,2 et 13. Les gènes du récepteur à la sérotonine 1D (HTRD1) et de récepteur delta opioïde (OPRD1) situés sur le chromosome 1 correspondait au point de liaison identifié par Grince *et al*. (212). Une autre recherche a incorporé à l'analyse 6 traits phénotypiques héréditaires, pertinents dans les troubles alimentaires (214). Les traits obsessionnels, l'âge de la ménarche et l'anxiété affichaient une distribution et une corrélation familiale normale, par contre certaines familles montraient une forte concordance pour des valeurs d'IMC minimal extrêmement faibles, des obsessions d'erreurs et des obsessions liées à l'alimentation. Après une analyse de liaison covariée, ont observait des liaisons entre traits obsessionnels et le locus 6q21, entre anxiété et 9p21.3, entre IMC et 4q13.1, entre obsessions d'erreurs et 11p11.2 et 17q25.1, entre obsessions liées à l'alimentation et 17q25.1 et 15q26.2.

Les deux études portant sur le même échantillon ont mis en évidence 2 régions d'intérêt sur le chromosome 1 pour l'AM de type restrictif et un phénotype composite d'AM avec un désir de minceur majeur et des traits obsessionnels importants. Parmi les 546 gènes concernés par ces régions du génome, près de la moitié sont exprimés au niveau du cerveau. Certains de ces gènes coïncident avec des hypothèses physiopathologiques de l'AM (HTRD1, HTR6) ou sont impliqués dans les comportement alimentaires et la satiété (récepteur cannabinoïde CNR2), et l'on retrouve beaucoup d'autres gènes codant pour des protéines impliquées dans les réseaux du système nerveux central.

Si les résultats sont prometteurs, leur réplication dans des études portant sur des échantillons indépendants est nécessaire pour affirmer l'implication de ces loci de susceptibilité.

II.2.3.5. Les études d'association

Les *Candidate-gene-association-studies* (CGAS) consistent à comparer la fréquence des allèles dans une population de proposants indépendants, à celle observée dans une population de sujets témoins.

Une fréquence significativement plus élevée chez les patients que chez les témoins signifie que cet allèle est associé au phénotype donné. Une telle conclusion nécessite que la différence observée ne soit pas due à un biais de stratification. Pour éviter ce biais, la méthode de *déséquilibre de transmission* (TDT) est souvent utilisée. Elle compare la fréquence de transmission de deux allèles vers les enfants atteints.

Les SNPs (*single nucleotide polymorphisms* ou polymorphisme nucléotidique simple) constituent la forme la plus abondante de variations génétiques dans le génome humain. Ils représentent plus de 90 % de toutes les différences entre individus. C'est un type de polymorphisme de l'ADN dans lequel deux chromosomes diffèrent sur un segment donné par une seule paire de bases.

Gènes impliqués dans la régulation de l'appétit

Les résultats de ces études sont globalement décevants et limités par leur faible puissance (taille réduite des échantillons) et la non-reproductibilité des résultats (absence de replication dans des cohortes indépendantes de patients).

Les gènes les plus fréquemment étudiés, impliqués dans la régulation centrale de l'appétit sont : *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) (215), *tyrosine kinase 2 receptor* (NTRK2), *agouti-related protein* (AGRP) (216,217), *melanocortin-4 receptor* (MC4R), *neuropeptide Y 1,5 receptor* (NPY), *cannabinoid receptor 1* (CB1) et *endocannabinoid degrading fatty acid amine hydroxylase* (FAAH).

Les gènes les plus fréquemment étudiés, impliqués dans la régulation périphérique de l'appétit sont *ghrelin* et *ghrelin receptor* (GHSR), *cholecystokinin* (CCK) et *CCK-A receptor*, *leptin (218)* et *leptin receptor (219)*, *adiponectin* et *resistin* (220).
Depuis sa découverte en 1994, les recherches en génétique moléculaire se sont intéressées aux voies de signalisation médiées par la leptine mais les études portant sur le gène de la leptine n'ont pour l'instant pas permis de mettre en évidence une association avec l'AM

Gènes impliqués dans la synthèse et la régulation des systèmes mono-aminergiques
Les systèmes mono-aminergiques ont tous montré leur rôle dans la régulation de l'appétit, directement ou indirectement, tant chez l'animal que chez l'être humain. Ainsi, les gènes du système sérotoninergique, dopaminergique voire noradrénergique ont été particulièrement explorés (220,221).

- Gènes principalement étudiés du système sérotoninergique

La sérotonine (5-hydroxytryptamine ; 5-HT) est impliquée dans de nombreuses fonctions biologiques, physiologiques et comportementales, dont les comportements alimentaires. L'association de l'AM et de la mutation 1438G>A du récepteur 5-HT2A avait été initialement rapportée par Collier *et al*. (222), mais les résultats des études suivantes se sont révélés contradictoires ; si une première méta-analyse avait conclu à un manque d'association (223), une plus récente méta-analyse réaffirme cette association faisant de ce gène un géne candidat (190).
5-HT transporter, *5HT2C receptor*, *5-HT1Dβ receptor*, *5-HT7 receptor*, *tryptophan hydrolase-1* ont également été étudiés sans que l'on puisse conclure à une association.

- Gènes principalement étudiés dans le système dopaminergique (DA)

Le système dopaminergique a été mis en cause dans la physiopathologie de l'AM et de la BN. Des symptômes majeurs de l'AM comme la répulsion alimentaire, la perte de poids, la

distorsion de l'image corporelle et les comportements obsessionnels ont été reliés à l'activité dopaminergique (224)

Les études portant sur les gènes des récepteurs dopaminergiques sont peu probantes [*DA transporter* (DAT1), *DA D2 receptor* (DRD2), *DA D3 receptor* (DRD3), *DA D4 receptor* (DRD4)].

Une première étude portant sur le polymorphisme *Val158Met* du gène de la cathéchol-O-méthyltransférase (COMT) suggérait une association possible avec l'AM (225), mais ces résultats n'ont pas été systématiquement reproduits.

La plupart des études génétiques portant sur le système dopaminergique ne présentent pas une puissance statistique suffisante, d'où la nécessité d'une réplication des résultats dans de larges cohortes indépendantes ou au moins une méta-analyse.

- <u>Gènes principalement étudiés dans le système noradrénergique (NA)</u>

Dans une étude portant sur la restauration pondérale à long terme chez des patients anorexiques, un plus faible taux sérique de norépinéphrine a été mis en évidence en comparaison à des sujets contrôles. Cependant, les recherches ultérieures concernant le *NA transporter* (SLC6A2 ou NET) et le *β3 adrenergic receptor* ont été peu concluantes.

Malgré plus de 50 études réalisées, les résultats sont la plupart du temps négatifs ou non répliqués. La taille réduite des échantillons (le plus souvent moins de 100 individus) et l'hétérogénéité des phénotypes cliniques des patients, ne permettent pas de conclure à l'imputabilité ou la non-imputabilité de ces gènes dans le déterminisme des TCA. Mais la négativité de ces résultats ne signifie pas pour autant qu'il n'existe pas de gènes impliqués dans ces déterminismes.

II.2.3.6. Les études pangénomiques

Les études d'association pangénomiques (*genome wide association studies* ou GWAS) ont bouleversé le domaine de la recherche en génétique.

Cette approche consiste à étudier un nombre considérable de polymorphismes géniques (variants interindividuels) par l'analyse de l'ensemble du génome. Ces marqueurs permettent de repérer toute variation génétique impliquée dans un trouble, même si ce gène a un rôle modeste. Non seulement elle présente une puissance considérable (environ un million de ces polymorphismes sont testés par les puces à ADN), mais elle permet l'analyse de l'ensemble

du génome et ouvre donc la possibilité de repérer des gènes dont on ignorait même l'existence, et encore moins leur rôle dans les TCA.

En 2007, a été crée un Consortium de génétique pour l'anorexie mentale, *Genetic Consortium for Anorexia Nervosa* (GCAN) afin de réunir un maximum de matériel génétique et ainsi d'augmenter la puissance de l'analyse pangénomique. Cette collaboration mondiale a permis de mener la plus grande GWAS sur l'AM à ce jour à partir 15 bases de données, la France fournissant l'un des plus gros échantillon.

A noter que deux études pangénomiques à plus petite échelle avaient déjà été menées avec des résultats modestes. Nakabayashi *et al*., à partir d'une population de japonaise, en utilisant un petit nombre de marqueurs des microsatellites, avaient souligné la fréquence chez les sujets AM de l'association du variant *rs2048332* situé sur le locus du chromosome 1.

Une autre GWAS portant sur 1033 patients AM aux États-Unis, au Canada et en Europe comparés à 3733 sujets pédiatriques contrôles a confirmé que la présence du variant *rs533123* du gène OPRD1 entraînait un plus fort risque pour l'anorexie mentale, de même que le variant *rs7532266* proche du gène HTR1D semblait être spécifiquement à risque pour l'AM de type restrictive. Cependant dans cette étude, aucune association à un polymorphisme n'atteignait le seuil « *genome-wide significant* ».

L'étude du GCAN a porté sur 2907 cas d'AM (uniquement des femmes) issues de 14 pays (15 sites) comparés à 14860 cas contrôles. Soixante-seize polymorphismes simples (SNP) (dont 72 indépendants) ont été analysés *in silico* (pour 2 bases de données) ou *de novo* (pour les 13 autres) à partir de la réplication de l'ADN de 2677 patientes AM et 8629 sujets contrôles européens ainsi que 458 cas d'AM et 421 cas contrôles du Japon. Des analyses complémentaires ont été menées en fonction des sous-types d'AM (1606 AM restrictives pures et 1445 AM avec vomissements/crise de boulimie). Si encore une fois il n'a pas été mis en évidence d'association à un variant qui atteignait le seuil « *genome-wide significant* », quelques résultats méritent d'être rapportés. Deux polymorphismes au niveau de régions « introniques » semblaient notablement associé au phénotype AM : *rs9839776* au niveau de SOX2OT (SOX2 *overlapping transcript*) et *rs17030795* au niveau de PPP3CA (*protein phosphatase 3, catalytic sub-unit, alpha isozyme*).

Deux variants étaient spécifiquement retrouvés chez les AM européennes : *rs1523921* entre CUL3 (*cullin3*) et FAM124B (*family with sequence similarity* 124B) et *rs1886797* localisé à 18kb de SPATA13 (spermatogenesis associated 13).

L'analyse des sous-types d'AM avait pour but de rechercher si les différences phénotypiques observées selon le type d'AM étaient sous-tendues par des variants interindividuels spécifiques. Mais là encore, aucune association à un polymorphisme n'a atteint le seuil « *genome-wide significant* ». Cependant du fait de la petite taille des échantillons, ces analyses étaient de plus faible puissance.

Si les résultats sont encourageants, ils restent limités, du fait de la taille encore faible de l'échantillon de l'étude. La recherche génétique via les GWAS devrait permettre de mieux appréhender les mécanismes biologiques qui sous-tendent le développement de l'AM. La limitation principale concernant les résultats de cette étude tient de la taille de l'échantillon.
La priorité immédiate pour la recherche en génétique de l'anorexie mentale est donc le génotypage de nouveaux sujets AM et contrôles pour augmenter la taille de l'échantillon et améliorer la puissance de l'analyse.

Tableau 5 – Résultats de la méta-analyse concernant les principaux SNP étudiés dans l'anorexie mentale selon Boraska *et al*.(226)

Information SNP						*Méta-analyse globale des études portant sur découverte et réplication de gènes*							
CHR	POS	MARQUEUR	GENE LE PLUS PROCHE	EA	NEA	EAF	OR	OR_95L	OR_95U	P	I	N_st	N_sa
3	182794261	rs9839776	SOX2OT	T	C	0.270	1.158	1.095	1.225	3.01 E–07	0	27	21857
4	102267099	rs17030795	PPP3CA	G	A	0.192	1.149	1.082	1.220	5.84 E–06	0	24	23111
8	19584542	rs11204064	CSGALNACT1	G	A	0.477	1.118	1.063	1.176	1.57 E–05	0.008	28	21477
3	12013264	rs2618405	7.5 kb from SYN2	C	A	0.218	1.152	1.079	1.229	2.03 E–05	0.244	22	18566
13	23433988	rs1886797	18 kb from SPATA13	T	C	0.301	1.133	1.070	1.200	2.18 E–05	0.317	25	15827
21	21257379	rs10482915	35 kb from NCAM2	A	G	0.074	1.193	1.097	1.297	3.96 E–05	0	28	26164
7	106473684	rs2395833	PRKAR2B	T	G	0.334	1.101	1.051	1.154	5.62 E–05	0.132	29	26511
2	80768625	rs1370339	39 kb from CTNNA2	C	T	0.472	1.098	1.049	1.149	5.68 E–05	0	29	26508
13	63470128	rs9539891	255 kb from OR7E156P	C	T	0.332	0.891	0.842	0.942	5.88 E–05	0	23	20389
2	225017222	rs1523921	255 kb from CUL3 / 42 kb from FAM124B	T	C	0.210	1.131	1.065	1.201	5.95 E–05	0.162	26	21858
19	11650015	rs206863	ZNF833P	A	G	0.899	0.864	0.804	0.928	6.47 E–05	0.076	28	26402
23	107578961	rs5929098	COL4A5	T	C	0.771	1.135	1.066	1.210	8.37 E–05	0.002	29	19249
7	146565029	rs6943628	CNTNAP2	A	G	0.097	1.161	1.077	1.251	9.38 E–05	0	29	26377

CHR : chromosome ; POS : position dans hg18 ; EA : *effect allele* ; NEA : *non effect allele* ; EAF : fréquence de *effect allele* ; OR : *odds ratio* ; OR_95L : borne inférieure de l'$IC_{95\%}$; OR_95U : borne supérieure de l'$IC_{95\%}$; P : *p-value* ; I^2 : mesure de l'hétérogénéité ; N_st : nombre d'études contribuant à l'analyse ; N_sa : nombre d'échantillons contribuant à l'analyse.

Résumé

L'approche génétique des troubles psychiatriques a connu un intérêt croissant ces dernières années, parallèlement au développement de la biologie moléculaire. Les études d'épidémiologie génétique, que ce soient les études d'agrégation familiale, les études de jumeaux et l'étude d'adoption, ont montré une augmentation significative de la fréquence de l'AM chez les apparentés des patients, d'où une héritabilité estimée aux alentours de 70%. De plus selon ces études, on constate que plus le lien de parenté est étroit, plus le risque de développer une AM est élevé (191). D'autre part, il a été également établi qu'il existe une co-agrégation familiale importante de l'AM, de la BN, du TOC et de la personnalité obsessionnelle (essentiellement *via* le trait tempéramental « perfectionnisme »), et potentiellement de l'EDM. Ces données suggèrent que ces pathologies pourraient partager des gènes de susceptibilité communs, mais aussi qu'il existe des facteurs génétiques indépendants pour ce trouble alimentaire. Cette complexité est la règle plutôt que l'exception en matière de psychiatrie génétique, et elle souligne l'importance de poursuivre les recherches pour mieux caractériser la variabilité génétique de ces troubles. Cependant, les études familiales ne permettent pas à elles seules de déterminer si ce phénomène d'agrégation est en lien avec des facteurs génétiques ou des facteurs environnementaux communs.

D'autre part, les travaux récents de Klump *et al.* à partir d'études de jumeaux concluent que la forte héritabilité constatée chez les sujets après la puberté ne concernerait pas les sujets prépubères. En effet, il semble que le processus pubertaire et les modifications hormonales qui s'y produisent seraient essentiels à l'activation des gènes de susceptibilité en cause dans l'AM.

Le poids génétique semble donc négligeable en comparaison des facteurs environnementaux. Toutefois, une meilleure connaissance des mécanismes neurobiologiques en cause reste indispensable à une meilleure compréhension du trouble. Il en découle la nécessité de poursuivre la recherche en génétique moléculaire.

Ces recherchent se sont initialement efforcées à mettre en évidence les gènes de susceptibilité possiblement en cause dans l'anorexie mentale selon une approche « gènes-candidats ». Cette dernière est basée sur la connaissance à priori des mécanismes biologiques sous-tendant un trouble. Dans l'AM, la recherche s'est donc logiquement prioritairement focalisée sur les gènes des protéines, hormones et neuro-médiateurs possiblement impliqués dans la régulation de l'appétit. Cependant les études d'association (CGAS) et les études de liaison ne donnent pour l'instant que des résultats contradictoires, et assez décevants concernant ces gènes-candidats.

Les études d'association pangénomique (GWAS) ouvrent de nouvelles perspectives pour la psychiatrie génétique. En « screenant » l'ensemble du génome, on augmente la probabilité de mettre en évidence un polymorphisme particulièrement fréquent chez les sujets avec une AM. Si des collaborations mondiales, comme le Consortium de génétique pour l'anorexie mentale, *Genetic Consortium for Anorexia Nervosa* (GCAN) ont permis de réunir un matériel génétique plus conséquent et ainsi d'augmenter la puissance de l'analyse pangénomique, aucune association à un polymorphisme n'a pour l'atteint le seuil *« genome-wide significant ».* Le génotypage de nouveaux sujets AM et contrôles, pour augmenter la taille de l'échantillon et améliorer la puissance de l'analyse, est donc désormais la priorité immédiate pour la recherche en génétique de l'anorexie mentale.

II.3. Approche épigénétique et interaction gène-environnement

L'épigénétique constitue une variation non du génome en soi, mais plutôt de l'accès au génome. La découverte que des évènements de vie sévères (abus ou maltraitance durant l'enfance) peuvent modifier de manière stable et pérenne la transcription de certains gènes constitue avec les études pangénomiques le 2ème bouleversement majeur de la recherche en génétique.

Cela fait le lien entre les facteurs génétiques (vulnérabilité stable) et les évènements déclenchant (vulnérabilité acquise). Cette approche rend compte du concept d' « interaction gènes-environnement », à la grande satisfaction des cliniciens qui retrouvent à leur juste place des facteurs de risque aussi divers que les antécédents familiaux, les tempéraments à risque, les facteurs socio-culturels (valorisation de la minceur par exemple) et des facteurs de risque plus tardifs, retrouvés en excès dans la période qui précède l'émergence de la pathologie.

II.3.1. Bases théoriques de l'épigénétique

L'épigénétique consiste à l'étude des changements dans l'expression des gènes produits par des modifications chimiques dans la séquence de l'ADN par les facteurs environnementaux (stress, comportements, régimes). Les principales sont :

- La méthylation de l'ADN

Elle consiste à l'adjonction d'un groupement méthyl sur le noyau pyrimidine de la cytosine. Ce type de modification est concentré au niveau de zones particulières, les îlots CpG, dans les promoteurs de nombreux gènes. L'hyperméthylation dans ces régions empêche l'accès aux facteurs de transcription nécessaires pour l'initiation de cette transcription et donc réprime l'expression des gènes concernés.

- Les variants d'histone

Il s'agit d'une modification post-traductionnelle des histones (méthylation, acétylation, phosphorylation, ubiquitylation des résidus *lysine)*, qui affecte la structure de la chromatine et régule l'expression des gènes.

II.3.2. Applications aux recherches sur l'anorexie mentale

Les études qui concernent l'épigénétique de l'AM sont encore rares. Cependant, les études naturalistes concernant l'effet des famines pendant la grossesse ont permis d'envisager que la

qualité de la nutrition *in utero* pourrait influencer les variations phénotypiques des descendants. Les femmes enceintes durant la famine de l'hiver 1944-1945 aux Pays-Bas ont donné l'opportunité d'étudier les effets de la dénutrition maternelle sur la descendance. Ces sujets exposés in utéro avaient tendance à manger plus, à être plus gros et à pratiquer moins de sport que le reste de leur fratrie (227). On retrouvait chez ces individus moins de méthylation de l'ADN au niveau du locus IGF2 (228).

Les modifications épigénétiques ne résultent pas uniquement de l'influence de la nutrition prénatale. Une étude concernant des femmes obèses exposées à 6 mois de régime hypocalorique mettait en évidence des différences du niveau de méthylation dans le tissu adipeux entre les femmes qui avaient perdu beaucoup de poids et celles qui en avaient perdu peu (229). Un des mécanismes potentiellement impliqués dans les modifications épigénétiques induites par les régimes serait la carence en vitamine B, folates et cholines participant à la formation des « groupements méthyl ». En effet, la carence en vitamines B-complexes est fréquente chez les sujets anorexiques du fait de la restriction alimentaire et peut entraîner une hyperhomocystéinémie, elle-même affectant le niveau de méthylation global.

Certains gènes candidats de l'AM, comme les gènes DRD2 et DAT1 (230), affichent des niveaux de méthylation différents entre les patients AM et des sujets contrôles.
L'analyse récente du taux de transcription de l'hormone Pro-Opio-MélanoCortine (POMC), a mis en évidence des différences biologiques d'accès à ce gène entre les patientes AM et les sujets sains. Elle a également révélé que le passage à la rémission dans l'anorexie mentale était associé à un retour à un accès normal à ce gène (231). En analysant des anorexiques malades, des anorexiques en rémission et des sujets contrôles, les auteurs ont observé que le taux d'expression de cette hormone était diminué chez les patientes par rapport aux contrôles, mais aussi que ces taux étaient plus bas chez les patients dénutris par rapport aux patientes en rémission. Ce taux différent de transcription était bien expliqué par une différence épigénétique (présence de méthylation sur plusieurs îlots CpG dans la région *promoteur du gène* de la POMC). En clair, les altérations épigénétiques du gène codant pour l'hormone POMC pourraient donc être impliquées dans l'anorexie mentale, ou au moins au maintien du trouble une fois révélé.

II.3.3. Un exemple d'interaction gène-environnement : le cycle de risque de l'AM

Si l'on applique ces connaissances à l'AM, la notion de modification épigénétique ou d'interaction gènes-environnement fait référence au principe selon lequel les parents qui transmettent à leurs enfants un patrimoine génétique augmentant leur risque de développer une AM, sont aussi responsables de l'environnement dans lequel grandissent ces enfants.
Un classique exemple de l'interaction gène-environnement est le « double avantage » de Jenck (232). Cet auteur souligne dans son ouvrage le fait que les parents qui présentent un quotient intellectuel élevé ne transmettent pas seulement des facteurs génétiques d'intelligence mais fournissent à leurs enfants un environnement qui favorise le développement intellectuel.
Dans le cas de l'AM, on pourrait parler de « double désavantage » : non seulement les enfants peuvent hériter de gènes de prédisposition pour le trouble, mais ils sont aussi exposés à un environnement modelé par le génotype parental qui augmente la probabilité d'expression des facteurs de risque génétiques (attention excessive portée à l'apparence ou conduites alimentaires restrictives). En effet, comme le soulignent Coulthard *et al*. (233), bien que les mères avec un TCA soient typiquement très concernées par le bien-être de leurs enfants, et ne souhaitent pas leur faire de mal, la persistance d'un trouble alimentaire peut générer un environnement favorable à l'expression de la prédisposition génétique transmise à leur descendance. Ceci peut inclure les difficultés à poursuivre l'allaitement maternel, des tensions ou des comportements inappropriés au moment des repas ou l'attention excessive à l'apparence physique. Ces comportements peuvent entraîner des difficultés alimentaires précoces chez l'enfant, elles-mêmes augmentant le risque de développer un TCA à l'âge adulte (234).

Ces travaux suggèrent la notion de « cycle de risque » pour le développement de l'AM. En effet, une alimentation inappropriée des mères pendant la grossesse peut modifier le phénotype des descendants, d'autant plus qu'il est désormais admis que les modifications épigénétiques *in utero* sont particulièrement dynamiques (235).
Les mères AM sont plus susceptibles de présenter un faible poids avant la grossesse, des difficultés à prendre suffisamment de poids pendant la grossesse et des complications du post-partum. Ceci entraîne un risque accru d'accouchement prématuré, de faible poids de naissance du bébé et de malformations congénitales (236,237). D'autre part, le petit poids pour l'âge

gestationnel (PAG) et la prématurité sont eux-mêmes des facteurs de risque reconnus d'AM chez les filles (238). Bien qu'une alimentation inadéquate durant la grossesse peut être considérée comme un facteur de risque environnemental pour la descendance, ce dernier est lui-même directement en lien avec le génotype maternel. De même, la prématurité et le PAG, s'ils peuvent apparaître comme des facteurs environnementaux, peuvent également être favorisés non seulement par le génotype de la mère mais aussi par celui de l'enfant. En outre, la pérennisation de ce cycle de risque dépend également de facteurs environnementaux.

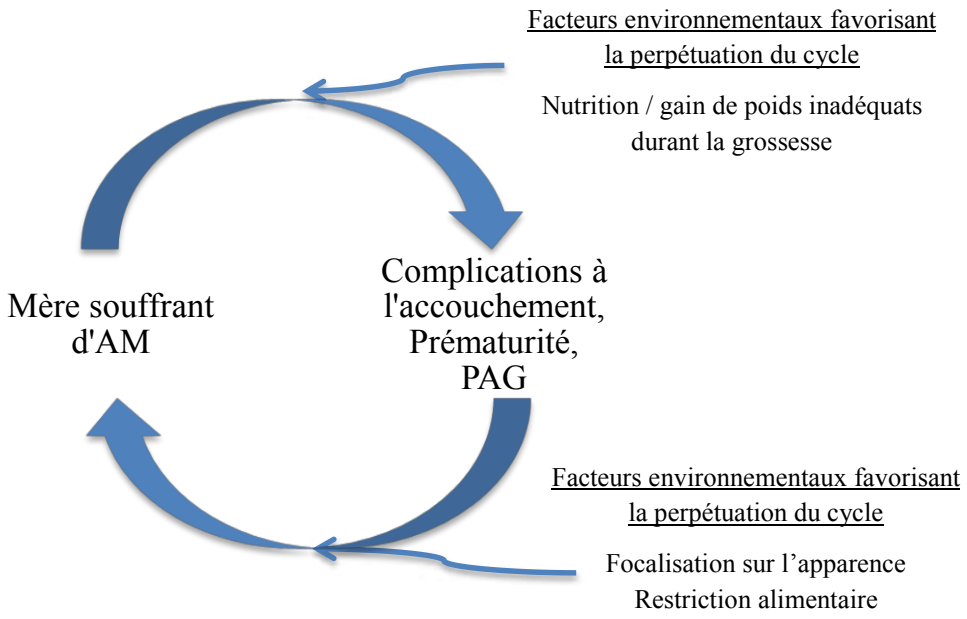


Figure 6 – Facteurs environnementaux favorisant la perpétuation du cycle de l'AM

A contrario, le cycle peut être interrompu par l'effet positif de facteurs environnementaux protecteurs (renforcement de l'estime de soi, attention modérée portée à l'apparence ou messages de modération).

Quoi qu'il en soit, même si ce cycle de risque concerne de rares cas, sa reconnaissance apporte un nouvel éclairage au modèle de compréhension de la pathologie complexe que représente l'anorexie mentale. Mais l'identification des facteurs protecteurs est tout aussi, voire plus nécessaire pour le développement de programmes de dépistage précoce et de prévention dans les populations à risque.

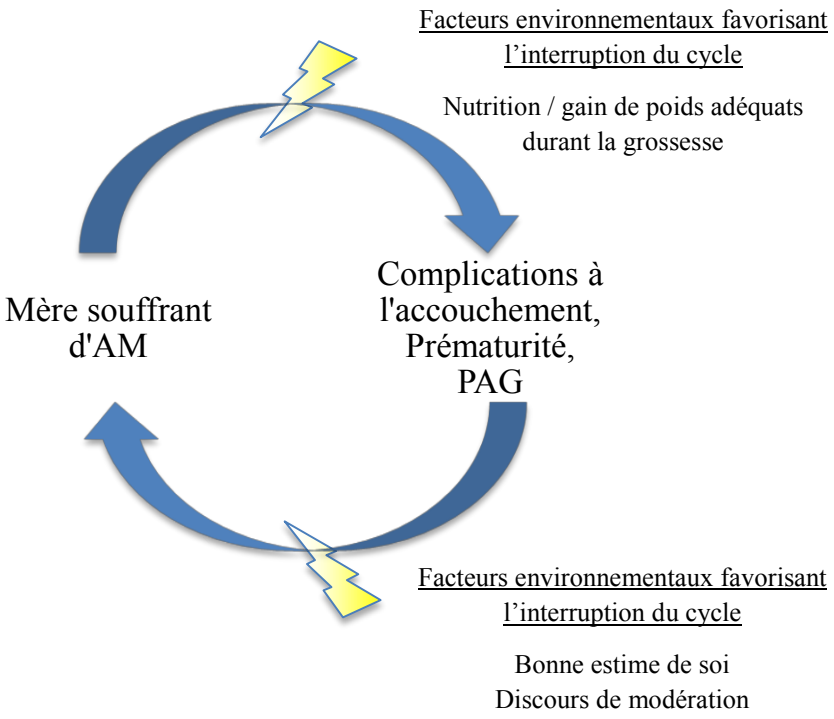


Figure 7 – Facteurs environnementaux favorisant l'interruption du cycle de l'AM

Résumé

La transmissibilité familiale des TCA est le résultat de facteurs génétiques, des facteurs de l'environnement mais également des effets de l'environnement sur l'expression des prédispositions génétiques.

L'épigénétique constitue une variation de l'accès au génome. Des études récentes ont montré que des modifications épigénétiques peuvent apparaître en réponse à des conduites alimentaires restrictives, soit *in utero* du fait d'une alimentation maternelle inappropriée, soit plus tard dans la vie, du fait des conséquences de la dénutrition sur le niveau de méthylation de l'ADN. Ce modèle d'interaction gènes-environnement pourrait fortement contribuer à mieux comprendre comment se perpétue le cycle de risque de l'anorexie mentale ou comment la pathologie est transmise d'une mère à sa descendance. Ainsi chez les mères AM, un petit poids prégestationnel ou une prise de poids insuffisante durant la grossesse peuvent être considérés comme des facteurs de risque environnementaux pour la descendance, mais ils sont également directement en lien avec le génotype maternel. Ces facteurs entraînent un risque accru de prématurité et de PAG pour la descendance, qui, s'ils peuvent eux aussi apparaître comme des facteurs environnementaux, sont également conditionnés par le génotype non seulement de la mère mais aussi de l'enfant lui-même. Tout l'intérêt de la connaissance de ce cycle de risque réside dans la prévention, car les facteurs environnementaux favorables (alimentation adéquate et prise de poids suffisante pendant la grossesse, renforcement de l'estime de soi, ou messages de modération) peuvent éviter sa pérennisation.

III. Étude clinique

III.1. Justificatif de l'étude

L'anorexie mentale est un trouble pour lequel les facteurs familiaux constituent un élément étiopathogénique central. Les nombreuses études d'agrégation familiale ont clairement retrouvé plus d'antécédents familiaux de troubles du comportement alimentaire qu'en population générale, et ce d'autant plus que le degré de parenté est proche. Ce phénomène d'agrégation familiale peut être sous-tendu à la fois par des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux (communs et individuels) mais aussi par leurs interactions (interaction gène-environnement et facteurs épigénétiques).
Les études d'agrégation familiale qui ont pu être réalisées dans les troubles schizophréniques et bipolaires à début précoce sont en faveur, non seulement d'un taux de prévalence plus élevé dans les familles de patients jeunes, mais aussi d'une apparition plus précoce des symptômes.
Or, comme nous l'a montré notre revue de la littérature, si le poids familial dans la transmission de l'AM reste indéniable, l'influence des facteurs génétiques semble considérablement varier au cours de l'adolescence avec une plus forte héritabilité du trouble après la puberté, du fait de l'implication des hormones ovariennes dans l'expression des gènes impliqués. Les facteurs environnementaux et notamment le contexte familial seraient donc prédominants dans l'étiopathogénie de l'anorexie mentale prépubère. Ce modèle semble donc se distinguer nettement de celui des patients postpubères mais aussi des autres pathologies psychiatriques avec une forte composante génétique, pourtant il reste encore peu étudié dans la littérature.

Certains auteurs comme Sargent en 1985 (31), avancent l'hypothèse qu'il pourrait exister des sous-types d'anorexie mentale à début précoce selon que les comportements alimentaires morbides apparaissent *de novo* à l'approche de la puberté ou qu'ils font suite à des difficultés alimentaires apparues plus tôt dans l'enfance. Or, selon Chatoor *et al*.(71), il pourrait exister une continuité développementale significative entre les troubles alimentaires de la petite enfance et de l'enfance, puisque 70% des nourrissons souffrant de troubles alimentaires pendant la première année de vie continueront à avoir des problèmes alimentaires pendant l'enfance et qu'ils seront plus à risque de développer un TCA à l'âge adulte. Ceci nous ramène à la nécessité pour la prévention des troubles ultérieurs, d'une meilleure

compréhension du rôle des interactions familiales dans le développement des troubles alimentaires précoces et on pourrait se demander si les difficultés alimentaires prémorbide (DAP) aux symptômes d'AM ne seraient pas le reflet d'une psychopathologie parentale plus sévère.

D'autre part, les études d'agrégation qui portent sur les comportements et les attitudes alimentaires familiales plutôt que sur les troubles du comportement alimentaire constitués sont essentielles du fait de la faible prévalence du trouble. En effet, les comportements et préoccupations alimentaires morbides sont non seulement eux aussi en partie héréditaires, mais ils renseignent également sur l'impact d'un fonctionnement alimentaire familial dysfonctionnel dans l'émergence d'un TCA. Mais ces études concernent souvent uniquement les mères (72,239).
Il nous semblait donc pertinent d'examiner les comportements alimentaires des deux parents (pères et mères) afin d'évaluer le contexte alimentaire familial dans lequel s'était développé une anorexie mentale à début précoce. Nous avons complété l'évaluation des parents en explorant aussi leurs principales comorbidités psychiatriques afin de dresser un profil psychopathologique parental plus exhaustif.

Dans ce contexte, notre objectif principal était d'identifier des facteurs psychopathologiques parentaux communs à partir d'une population de patientes présentant une AM restrictive diagnostiquée en période pré- et péripubertaire.
Notre objectif secondaire était de savoir si ce profil parental était différent chez les patientes présentant des symptômes *de novo* à l'approche de la puberté, comparé à celles ayant présenté des difficultés alimentaires (à type de sélectivité alimentaire ou de restriction alimentaire) plus tôt dans l'enfance.

Ainsi, notre hypothèse principale était que les parents de patientes avec une AM prépubère présentent plus d'antécédents de TCA, de préoccupations alimentaires et pondérales, mais aussi de comorbidités psychiatriques qu'en population générale.
Notre hypothèse secondaire était que plus les préoccupations alimentaires parentales sont importantes et plus le profil psychopathologique des parents est perturbé, plus les troubles alimentaires apparaissent tôt dans l'enfance.

III.2. Méthode

III.2.1. Population

Il s'agit d'une étude monocentrique observationnelle à partir d'une cohorte de 20 jeunes filles sélectionnées sur dossier, et leurs parents (père et mère).

III.2.1.1. Lieu de recrutement

Les sujets ont été recrutés au sein du pôle de Pédopsychiatrie Universitaire du Pr Bouvard, dans la file active de patients adressés à la consultation ambulatoire des TCA du Centre de Consultations Spécialisées (CCS) de l'Hôpital Charles Perrens à Bordeaux, entre 2009 et 2013.

Il s'agit d'une consultation pluridisciplinaire d'évaluation et de suivi ambulatoire des TCA, qui accueille des enfants de 8 à 13 ans de la région Aquitaine, adressés par leurs généralistes, des pédopsychiatres libéraux, ou des services d'hospitalisation (Hôpital des enfants de Bordeaux, Service Universitaire de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent –SUHEA-, ou autres hôpitaux de la région Aquitaine).

L'équipe pluridisciplinaire se compose d'un psychiatre, d'une diététicienne-nutritionniste et d'une infirmière diplômée d'état.

Les patientes et les parents participant à l'étude ont donné leur consentement après avoir reçu les informations sur le but de l'étude et son déroulement.

III.2.1.2. Critères d'inclusion de la population cible

- Critères d'anorexie mentale restrictive pure (F50.0) ou d'anorexie mentale atypique (F50.1). selon la CIM-10.
- Sexe féminin.
- Âge de début du trouble inférieur ou égal à 14 ans.
- Aménorrhée primaire.
- Stade de Tanner inférieur ou égal à S2P2 (cf. ANNEXE C).

III.2.1.3. Critères d'exclusion

- Aménorrhée secondaire.
- Anorexie mentale avec crises de boulimie.
- Pathologie digestive intercurrente au moment du diagnostic.

- Présence d'un retard mental, d'un trouble psychotique ou d'une pathologie cérébrale organique.
- Refus des parents de participer à l'étude.

III.2.1.4. Effectif

20 patientes ont été initialement retenues selon les critères d'inclusion. Après un premier contact téléphonique avec les 20 familles concernées :

- 3 familles n'ont pas souhaité participer à l'étude ;
- 2 pères n'ont pas répondu à l'auto-questionnaire EAT-40.

Nous avions donc à notre disposition des informations complètes concernant :

- 17 patientes ;
- 17 mères ;
- 15 pères.

III.2.2. Déroulement de l'étude

L'étude a été réalisée en deux étapes :

a) Une revue rétrospective des données démographiques et cliniques de la population cible à partir des dossiers-patients.
b) Une enquête prospective auprès des parents (père et mère) des patientes incluses, avec deux temps d'évaluation :
    - un entretien individuel de 30 à 45 minutes avec chacun des parents basé sur un questionnaire semi-structuré (non standardisé) explorant leurs comportements et habitudes alimentaires, ainsi que les antécédents familiaux de TCA et la passation du MINI *(Mini International Neuropsychiatric Interview*) pour évaluer leurs comorbidités psychiatriques ;
    - un auto-questionnaire, le *Eating Attitudes Test* (EAT-40), rempli secondairement par les parents, afin d'explorer la psychopathologie alimentaire actuelle.

Le choix des modalités de passation de l'entretien individuel, entretien direct au CCS ou par téléphone, était laissé aux parents selon leurs préférences et disponibilités.

Toutes les données ont été secondairement anonymisées.

III.2.3. Données de la population

La revue des dossiers des patientes a permis de récupérer les données cliniques et démographiques de la population cible.

L'IMC a été calculé pour chaque patiente selon la formule de Quetelet pour :

- le poids maximal prémorbide ;
- le poids initial, défini comme le poids au moment du diagnostic ;
- le poids minimal au cours du suivi.

Le pourcentage de poids idéal a été calculé en fonction des références de croissance pour les enfants de 5 à 19 ans de l'Organisation mondiale de la santé (240).

La perte de poids initiale a été calculée comme la différence entre le poids maximal prémorbide et le poids initial. Le pourcentage de perte de poids correspond au ratio entre la perte de poids initiale et le poids maximal prémorbide.

La vitesse de perte de poids correspond au ratio entre le pourcentage de perte de poids et le délai (en mois) entre le poids maximal prémorbide et le poids initial.

III.2.4. Outils d'évaluation des parents

III.2.4.1. Questionnaire semi-structuré

Il s'agit d'un questionnaire personnel, non standardisé, élaboré à partir des données de la littérature et inspiré des échelles d'hétéro-évaluation standardisées pour les TCA (cf. ANNEXE E). Il vise à évaluer, à l'aide d'un support d'entretien, les apparentés au premier degré (pères et mères) concernant :

- l'histoire personnelle du poids ;
- les préoccupations concernant le poids ;
- les préoccupations concernant l'apparence corporelle ;
- les préoccupations alimentaires ;
- la restriction cognitive, c'est-à-dire le fait de réfréner constamment son envie de manger dans le but de perdre du poids ou de le maintenir, non pathognomonique de l'anorexie mentale ;
- les habitudes alimentaires familiales ;
- l'impact de la maladie sur les comportements alimentaires de la famille.

Certaines questions ont été adaptées selon le sexe :

- aménorrhée secondaire en rapport avec une perte de poids chez les mères ;
- trouble de la libido en rapport avec une perte de poids et préoccupations concernant la musculature chez les pères.

III.2.4.2. EAT-40

L'EAT-40 de Garner et Garfinkel (78), déjà présenté dans ce travail, est un auto-questionnaire qui permet d'identifier les préoccupations excessives concernant l'alimentation et l'image du corps. Il s'agit d'un outil validé en français (Pellet *et al*., 1984). La version originale à 40 items, explore 3 dimensions : la restriction alimentaire, la boulimie et les préoccupations concernant la nourriture, le contrôle de la prise alimentaire. La cotation va de 0 à 120, avec un seuil de significativité retenu à 30. Cet instrument présente une fidélité satisfaisante (coefficient alpha allant de 0,79 à 0,94) et est utile pour évaluer les symptômes de TCA et, même s'il ne constitue pas un instrument diagnostique, il peut être employé comme moyen de *screening* dans les populations non-cliniques.

III.2.4.3. MINI

Il s'agit d'un entretien diagnostique semi-structuré qui explore, de façon standardisée, les principaux troubles psychiatriques de l'axe I du DSM-IV (241). Nous l'avons limité aux comorbidités psychiatriques les plus souvent retrouvées dans les familles de patients présentant une AM :

- épisode dépressif majeur (EDM) ;
- épisode maniaque ou hypomaniaque ;
- trouble panique, agoraphobie ;
- phobie sociale ;
- trouble obsessionnel compulsif (TOC) ;
- alcool (abus/dépendance) ;
- drogues (abus/dépendance).

III.2.5. Analyse statistique

Les pourcentages, moyennes, écarts-type et intervalles de confiance ont été calculés à partir du logiciel Excel.

Certaines données ont été traitées avec le logiciel SPSS pour la réalisation de tests non paramétriques : test U de Mann-Whitney pour des comparaisons de moyennes, test de corrélation de Pearson entre les variables continues, test de Khi2.
Pour les tests, nous avons pris comme seuil de significativité $p < 0{,}05$.

III.3. Résultats

III.3.1. Analyse descriptive de la population cible

III.3.1.1. Données démographiques

L'étude concerne 17 patientes nées entre 1995 et 2002 (cf. Tableau 6). Il s'agit de patientes qui étaient scolarisées en classes primaires ou au collège au moment du diagnostic et présentaient un bon (7 patientes soit 41,2 %) ou un très bon (10 patientes soit 58,8 %) niveau scolaire.

On retrouve 4 filles uniques, les autres jeunes filles appartenant à des fratries de 2 à 3 enfants.

L'âge moyen de début du trouble est 11,2 ans (IC 95 % [10,1-12,2]) et l'âge moyen à la 1ère consultation spécialisée est 11,9 ans (IC 95 % [11,2-12,6].

III.3.1.2. Données cliniques

Concernant la symptomatologie alimentaire initiale, on retrouvait les critères diagnostiques de l'anorexie mentale :

- toutes les patientes présentaient une forme restrictive pure ;
- une restriction hydrique franche était constatée chez 2 patientes (11,8 %) ;
- un déni du trouble initial était constaté chez 10 patientes (58,8 %) ;
- la peur de grossir était reconnue chez 15 patientes (88,2 %) ;
- des préoccupations concernant la forme du corps et une dysmorphophobie étaient retrouvées chez 12 patientes (70,6 %), ceci entraînant des comportements de vérifications manuelles et visuelles ;
- le seul comportement compensatoire constaté était l'hyperactivité physique et concernait 11 patientes (64,7 %).

Cette évaluation symptomatologique a permis de classer les patientes en deux catégories diagnostiques selon la CIM-10 :

- anorexie mentale (F50.0), N= 13 soit 76,5 % ;
- anorexie mentale atypique (F50.1), N= 4 soit 23,5 %.

Par contre, en considérant les critères GOSH (cf. I.3.2.2), le groupe apparaît plus homogène, toutes les jeunes filles répondant aux critères diagnostiques de l'AM selon cette classification.

Un facteur déclenchant a été identifié chez 9 patientes (52,9 %). Il s'agit essentiellement de remarques faites par des proches sur le poids ou l'alimentation, d'un régime, ou de la séparation du couple parental.

Si l'on s'intéresse à la gravité du trouble, sur les 17 patientes, 11 avaient été hospitalisées (64,7 %), pour une durée moyenne de séjour (DMS) de 102,6 jours (σ= 43,7) soit un peu plus de 3 mois. Parmi les patientes hospitalisées, 6 avaient bénéficié d'une renutrition par sonde naso-gastrique pour accélérer la reprise pondérale (54,5 %).
Un traitement psychotrope, (antidépresseur ISRS, neuroleptique atypique, antihistaminique sédatif) avait dû être instauré chez 8 patientes (47,1 %), seul ou en association (72,7 % des patientes hospitalisées).

Les principales comorbidités psychiatriques retrouvées étaient l'épisode dépressif majeur (35,3 %) et les troubles anxieux (47,1 %). Parmi les principaux troubles anxieux rapportés, on retrouvait : les phobies spécifiques (17,6 %), l'anxiété de séparation (17,6 %), l'état de stress post-traumatique (11,8 %), la phobie sociale (5,9 %) et le trouble obsessionnel compulsif (5,9 %).

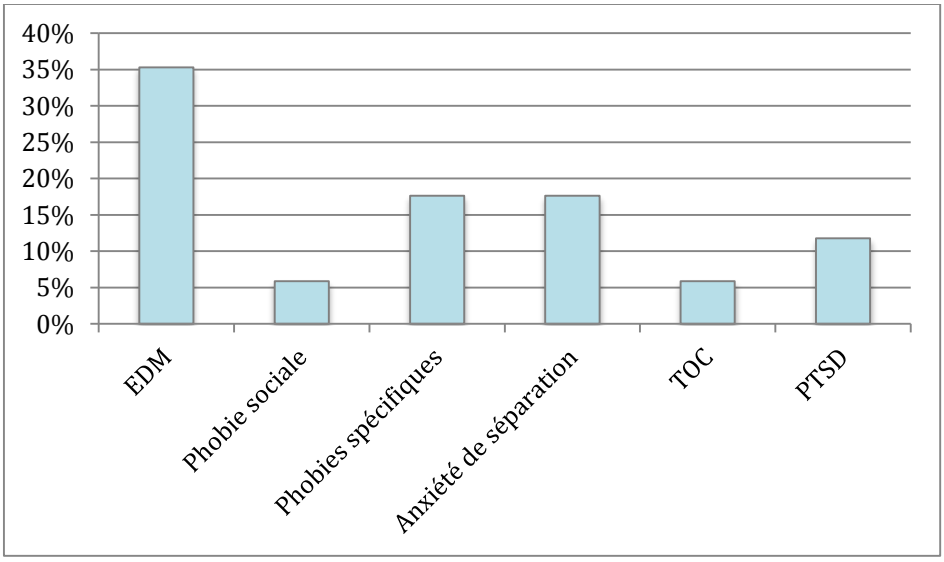


Figure 8 – Comorbidités psychiatriques des patientes (N=17)

Tableau 6 – Données démographiques et cliniques de la population de patientes

	(Unité)	Moyenne	Écart-type	Étendue
Age de début du trouble	*(ans)*	11,2	-	[5,7 ; 14,3]
Age de la 1e consultation spécialisée	*(ans)*	11,9	-	[9,9 ; 14,4]
Délai diagnostique	*(mois)*	8,9	12,5	[1 ; 51]
IMC max	*(kg/m²)*	16,3	2,4	[12,6 ; 21,2]
IMC début PEC spécialisée	*(kg/m²)*	13,9	1,9	[10,7 ; 18,5]
% poids attendu début PEC spécialisée	*(%)*	77,4	9,4	[61,5 ; 99,2]
Perte de poids	*(%)*	-13,1	15,6	[-27,5 ; 34,6]
Vitesse de perte de poids	*(%/mois)*	-5,1	5,5	[-18,4 ; 1,2]
IMC min	*(kg/m²)*	13,7	1,9	[10,7 ; 18,5]
% Poids minimum / poids attendu	*(%)*	76,0	9,6	[61,5 ; 99,2]

III.3.2. Analyse descriptive des parents

III.3.2.1. Données démographiques des parents

Les parents ont en majorité facilement accepté de participer à l'étude, dans la mesure où leur fille n'était pas interrogée. Cependant, seuls 4 entretiens ont été réalisés de manière directe, les autres ayant été menés par téléphone.

Les parents sont mariés dans 59 % des cas, séparés dans 41 % des cas.
La moyenne d'âge chez les mères est de 44,9 ans et chez les pères de 46,5 ans.
Les parents sont pour la plupart en activité, et appartiennent à des catégories socio-professionnelles moyennes ou élevées. A partir de la nomenclature des catégories socio-professionnelles (242) on peut les répartir selon les catégories suivantes :

- catégorie 2 : artisans, commerçants et chefs d'entreprise ;

- catégorie 3 : cadres et professions intellectuelles supérieures ;
- catégorie 4 : professions intermédiaires (enseignants, techniciens, professions intermédiaires administratives et commerciales) ;
- catégorie 5 : employés (de la fonction publique, d'entreprises, de commerces) ;
- catégorie 6 : ouvriers (qualifiés et non qualifiés) ;
- catégorie 8 : sans activité professionnelle.

Les catégories 1 (exploitants agricoles) et 7 (retraités) ne sont pas représentées.

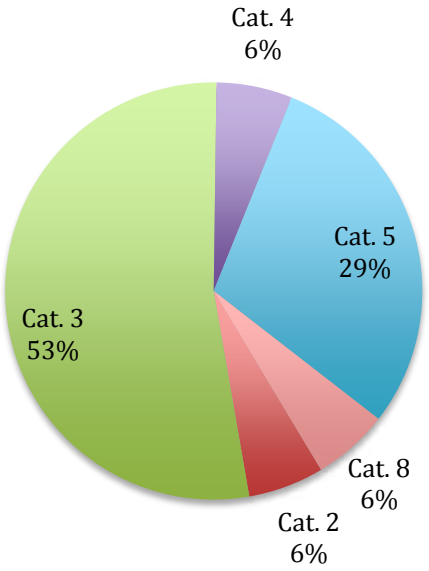


Figure 9 – Catégorie socioprofessionnelle des mères – N = 17 (PCS 2003, N1)

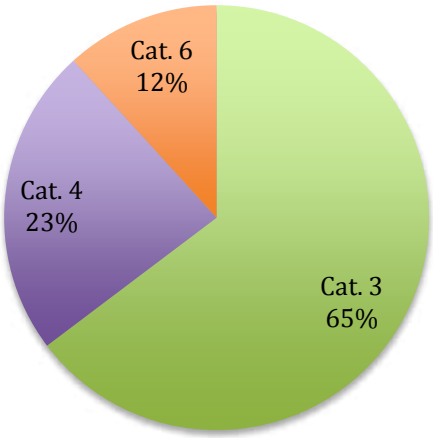


Figure 10 – Catégorie socioprofessionnelle des pères – N=17 (PCS 2003, N1)

III.3.2.2. Données cliniques des parents

- Morphologie actuelle des parents :

- 4 mères (soit 23,5 % ; N = 17) présentent un état de maigreur (IMC < 18,5), l'IMC moyen étant de 17,4 ; a contrario, aucun père n'est maigre ;
- 12 mères (70,6 %) et 7 pères (46,7 % ; N = 15) présentent un poids normal (18,5 ≤ IMC < 25) ; IMC moyen de 21,1 kg/m^2 pour les mères et 22,9 kg/m^2 pour les pères ;
- aucune mère ne présente de surcharge pondérale (25 ≤ IMC < 30), mais cela concerne 7 pères (46,7 %) avec un IMC moyen de 26,4 kg/m^2 ;
- 1 père (6,7 %) et 1 mère (5,9 %) présentent une obésité (30 ≤ IMC) ; IMC = 30,7 kg/m^2 pour ce père et IMC =31,2 kg/m^2 pour cette mère.

Les données concernant l'âge moyen des pères et des mères, l'IMC moyen actuel, l'IMC maximal moyen et l'IMC minimal moyen des pères et des mères sont récapitulées dans le Tableau 7. On constate notamment que l'IMC minimal moyen des mères est faible, 10 mères (58,8 %) ayant présenté au cours de leur vie une période de maigreur.

Tableau 7 – Données pondérales des parents

	(Unité)		Moyenne	Écart-type	Étendue
Âge	*(ans)*	Pères	46,5	-	[41 ; 54]
		Mères	44,9	-	[40 ; 50]
IMC actuel	*(kg/m²)*	Pères	25,0	2,5	[21,7 ; 30,7]
		Mères	20,8	3,4	[16,6 ; 31,2]
IMC max	*(kg/m²)*	Pères	26,4	2,9	[22,5 ; 32]
		Mères	23,3	3,7	[16,6 ; 33]
IMC min	*(kg/m²)*	Pères	21,4	2,5	[17 ; 25,5]
		Mères	18,1	2,4	[14,8 ; 24,8]

- Comportements et attitudes alimentaires des parents.

Le questionnaire semi-structuré a permis de répertorier les données concernant l'histoire pondérale des parents, leurs habitudes et préoccupations alimentaires actuelles, ainsi que d'éventuelles conduites restrictives.

Grâce à ces entretiens, nous avons pu mettre en évidence des antécédents de trouble du comportement alimentaire chez 5 mères (29,4%). Parmi ces TCA on comptait :

- 2 mères ont présenté une anorexie mentale au cours de leur vie (11,8 %), dont une présentant encore des symptômes anorexiques au moment de l'étude ;
- 1 mère a présenté une hyperphagie boulimique (5,9%) au cours de sa vie.
- 2 mères ont présenté un trouble du comportement alimentaire non spécifié.

A noter qu'aucun père ne présentait d'antécédent de TCA.

En s'intéressant aux symptômes alimentaires plutôt qu'aux troubles, nous augmentons la puissance statistique de notre évaluation, en effet sur les 17 pères et mères interrogés :

- 3 mères (17,6 %) ont présenté au cours de leur vie une aménorrhée secondaire en rapport avec une importante perte de poids, parmi lesquelles les 2 mères ayant présenté une AM ;
- des préoccupations alimentaires excessives sont rapportés par 9 mères (52,9 %) et 2 pères (11,8 %) ;
- des préoccupations pondérales et un désir de minceur sont rapportés par 9 mères (52,9 %) et 1 père (5,9 %) ;
- une insatisfaction par rapport à une partie du corps est rapporté par 7 mères (41,2 %) et 5 pères (29,4 %) ; si les femmes se plaignent de la taille de leur ventre, de leurs cuisses et de leurs fesses, les hommes se plaignent tous de la taille de leur ventre ;
- des restrictions alimentaires et une restriction cognitive sont rapportés par 11 mères (64,7 %) et 3 pères (17,6 %) ;
- 8 mères (47,1 %) et 3 pères (17,6 %) reconnaissent avoir déjà pratiqué un régime dans le but de perdre du poids ;
- 7 mères (41,2 %) et 1 père (5,9 %) présentent des comportements compensatoires visant à maintenir leur poids. Il s'agit pour la plupart d'une activité sportive plus intensive mais 2 mères rapportent des vomissements postprandiaux volontaires ;
- enfin, 3 mères (17,6 %) et 1 père (5,9 %) rapportent des compulsions alimentaires occasionnelles.

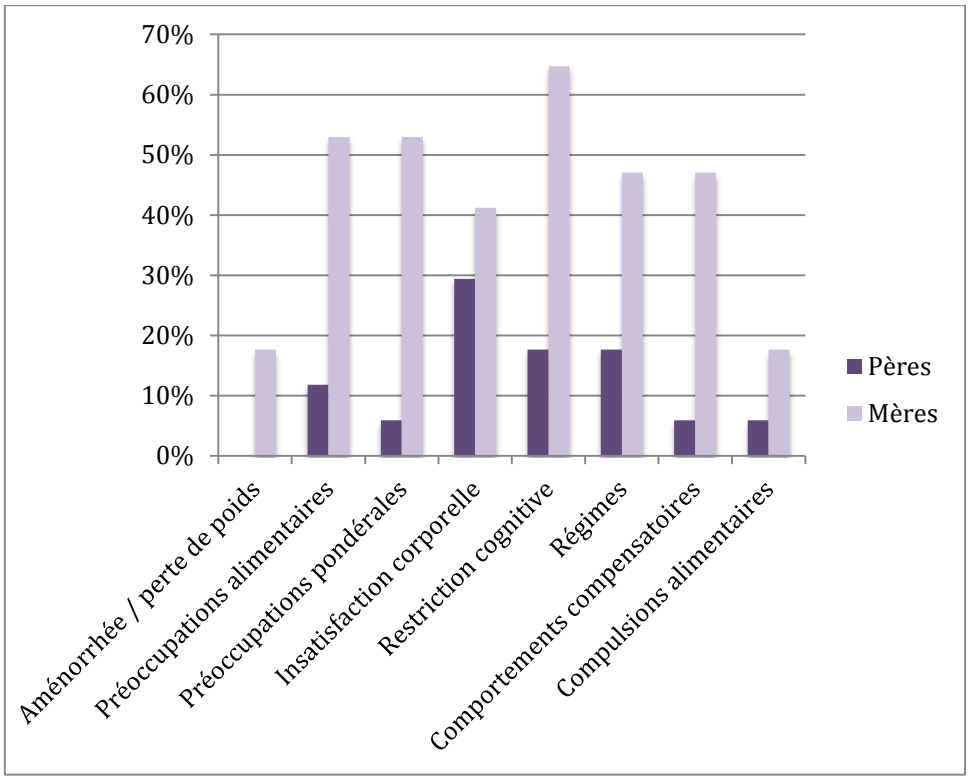


Figure 11 – Symptomatologie alimentaire des parents (N=17 pour pères et mères)

- <u>Résultats de l'EAT-40 :</u>

Seules 2 mères atteignent le seuil de significativité de 30/120, dont la mère présentant une symptomatologie anorexique actuelle.

On obtient un score moyen à l'EAT de 16,5 pour les mères (allant de 6 à 60) et de 9,1 pour les pères (allant de 6 à 14).

Les scores à l'EAT sont globalement plus élevés chez les mères, sans que l'on puisse conclure à une différence significative compte tenu de la taille de l'échantillon des parents et l'étendue des scores EAT des mères.

Si on analyse les résultats à l'EAT-40 en fonction de la morphologie actuelle des pères et des mères, on constate que le score moyen à l'EAT est plus élevé chez les mères maigres (24,8) mais, compte tenu de la taille de ce sous-groupe (N =4) et de la magnitude de l'étendue (de 8 à 60), on ne peut pas conclure à une relation entre le score à l'EAT et l'IMC des mères.

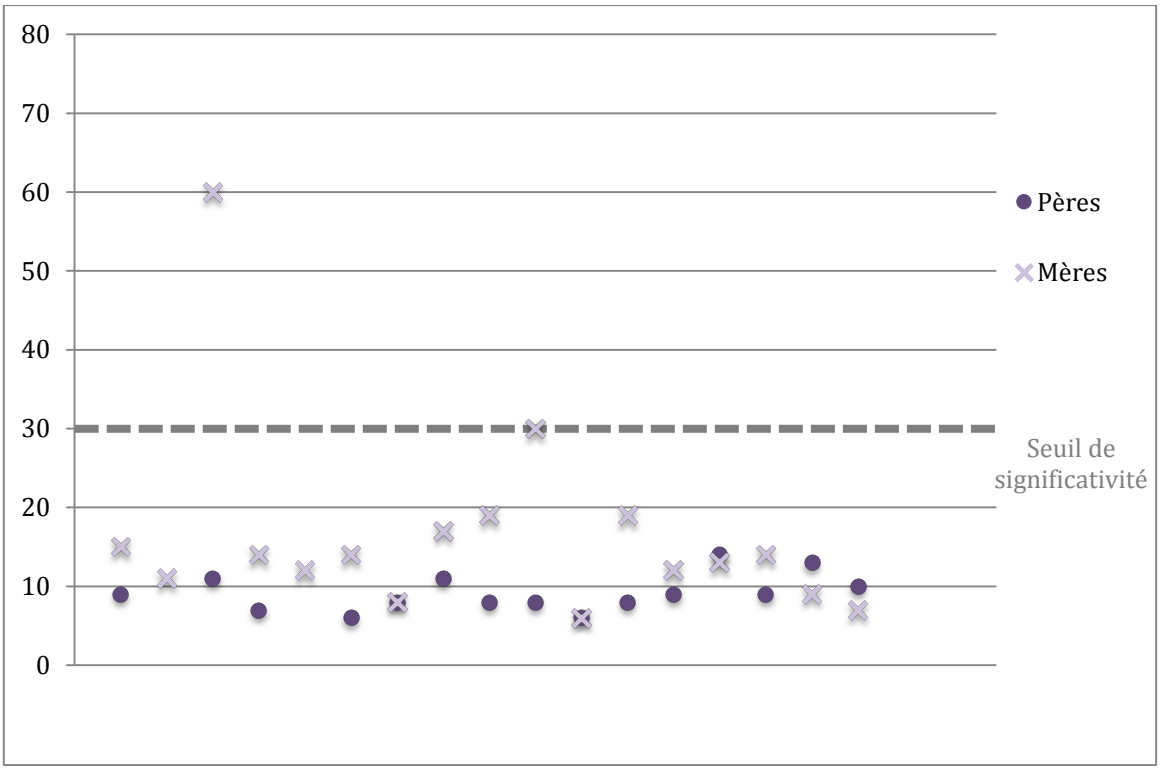


Figure 12 – Répartition des résultats à l'EAT-40 des parents

Tableau 9 – Résultats de l'EAT en fonction de la morphologie des parents

		Moyenne IMC actuel	N	Moyenne EAT-40	Étendue
	(Unité)	*(kg/m²)*		*(-)*	*(-)*
Maigreur	Pères	-	0	-	-
IMC < 18,5	Mères	17,4	4	24,8	[8 ; 60]
Poids normal	Pères	22,9	7	9,7	[7 ; 14]
18,5 ≤ IMC < 25	Mères	21,1	12	13,9	[6 ; 30]
Surcharge pondérale	Pères	26,4	7	9,0	[6 ; 13]
25 ≤ IMC < 30	Mères	-	0	-	-
Obésité	Pères	30,7	1	6,0	-
30 ≤ IMC	Mères	31,2	1	14,0	-

- <u>Comorbidités psychiatriques des parents :</u>

La passation du MINI a permis d'évaluer les comorbidités psychiatriques associées chez les parents.

On retrouve :

- des antécédents d'EDM chez 5 pères (29,4 %) et 9 mères (52,9 %) ;
- des antécédents de tentative de suicide chez un père et une mère ;
- des épisodes hypomaniaques chez 1 père ;
- un trouble panique avec agoraphobie *actuel* chez 2 mères (11,8 %) ;
- une phobie sociale *actuelle* ou *passée* chez 5 mères (29,4 %) et une phobie sociale actuelle chez un père ;
- un trouble obsessionnel compulsif *actuel* chez une mère ;
- un trouble d'anxiété généralisée *actuel* chez un père et passé chez une mère ;
- un trouble abus/dépendance à l'alcool chez un père et une mère.

Bien que l'intensité de la symptomatologie ne permette pas de poser un diagnostic de troubles anxieux selon les critères du DSM-IV, 2 mères (23,5 %) et 3 pères (17,6 %) se décrivaient d'un tempérament excessivement anxieux.

Le graphique suivant permet de souligner la forte prévalence des EDM chez les pères et encore plus chez les mères, et de la phobie sociale chez les mères. Les comorbidités psychiatriques sont rarement isolées.

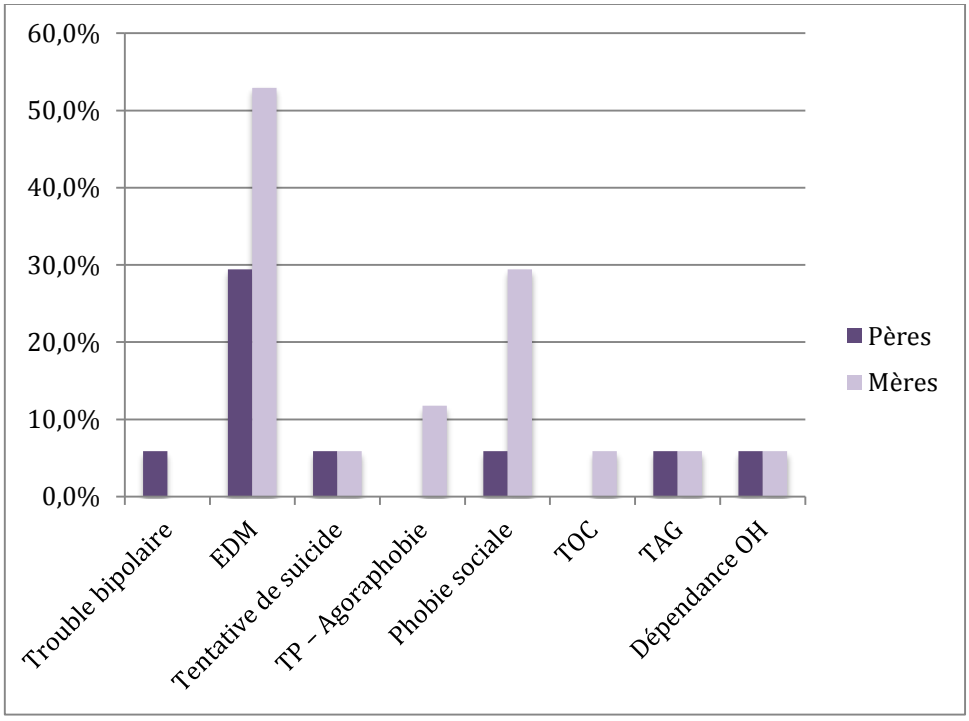


Figure 13 – Comorbidités psychiatriques chez les parents (N=17 pour pères et mères)

III.3.3. Analyse des corrélations entre les variables quantitatives

A partir des résultats de notre analyse descriptive, nous avons retenu les variables qui nous paraissaient les plus pertinentes afin de rechercher l'existence de corrélation entre les données cliniques de notre population cible et celles de leurs parents. Compte tenu de la taille de l'échantillon, nous avons réalisé un test non paramétrique de corrélation de Pearson.

Les variables retenues sont l'âge de début du trouble, l'IMC minimal, le pourcentage de poids attendu, le pourcentage de perte de poids, l'IMC actuel des pères et des mères et enfin le score EAT-40 des pères et des mères. A partir de cette analyse statistique, on peut faire les constats suivants :

a) Il existe une corrélation négative statistiquement très significative ($p < 0,01$) entre les scores EAT des mères et l'âge de début du trouble ; c'est-à-dire que plus le score EAT des mères est élevé, plus l'âge de début du trouble est précoce.
b) Il existe une corrélation positive statistiquement très significative ($p < 0,01$) entre l'IMC minimal des patientes et l'IMC actuel des pères et des mères : plus l'IMC minimal a été faible, plus l'IMC actuel des parents est faible.
c) On retrouve logiquement une corrélation similaire statistiquement significative entre le pourcentage de poids attendu au moment du diagnostic et l'IMC actuel des parents ($p < 0,05$).
d) Il existe une corrélation négative statistiquement significative ($p < 0,05$) entre la perte de poids des patientes et l'IMC actuel du père : plus l'IMC du père est faible, plus la perte de poids des jeunes filles est importante.
e) A noter également une corrélation positive statistiquement significative ($p < 0,05$) entre l'IMC actuel des pères et des mères.

Tableau 10 – Corrélations entre les variables quantitatives

		Age de début du trouble	IMC min	% du poids attendu début PEC	Perte de poids	IMC actuel Pères	IMC actuel Mères	EAT-40 Pères	EAT-40 Mères
Age de début du trouble	Corrél. de Pearson	1,000	,382	,098	,090	,382	,338	-,279	-,691
	Sig. (bilatérale)		0,130	0,709	0,771	0,160	0,185	0,315	0,002
	N	17	17	17	13	15	17	15	17
IMC min	Corrél. de Pearson	,382	1,000	,894	,509	,659	,720	-,125	-,289
	Sig. (bilatérale)	0,130		0,000	0,076	0,008	0,001	0,658	0,261
	N	17	17	17	13	15	17	15	17
% du poids attendu début PEC	Corrél. de Pearson	,098	,894	1,000	,482	,589	,595	-,134	-,203
	Sig. (bilatérale)	0,709	0,000		0,095	0,021	0,012	0,634	0,434
	N	17	17	17	13	15	17	15	17
Perte de poids	Corrél. de Pearson	,090	,509	,482	1,000	,694	,435	-,446	,175
	Sig. (bilatérale)	0,771	0,076	0,095		0,018	0,137	0,169	0,568
	N	13	13	13	13	11	13	11	13
IMC actuel Pères	Corrél. de Pearson	,382	,659	,589	,694	1,000	,628	-,508	-,193
	Sig. (bilatérale)	0,160	0,008	0,021	0,018		0,012	0,053	0,491
	N	15	15	15	11	15	15	15	15
IMC actuel Mères	Corrél. de Pearson	,338	,720	,595	,435	,628	1,000	-,210	-,278
	Sig. (bilatérale)	0,185	0,001	0,012	0,137	0,012		0,453	0,280
	N	17	17	17	13	15	17	15	17
EAT-40 Pères	Corrél. de Pearson	-,279	-,125	-,134	-,446	-,508	-,210	1,000	,148
	Sig. (bilatérale)	0,315	0,658	0,634	0,169	0,053	0,453		0,600
	N	15	15	15	11	15	15	15	15
EAT-40 Mères	Corrél. de Pearson	-,691	-,289	-,203	,175	-,193	-,278	,148	1,000
	Sig. (bilatérale)	0,002	0,261	0,434	0,568	0,491	0,280	0,600	
	N	17	17	17	13	15	17	15	17

La corrélation est significative au niveau 0,05 (bilatéral)

La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral)

III.3.4. Analyse des données en fonction de l'existence de difficultés alimentaires précoces chez les patientes

Si l'on sépare notre population clinique initiale en fonction de l'existence de difficultés alimentaires précoces (DAP), caractérisées par une sélectivité alimentaire ou un faible appétit dès la première enfance, on retrouve deux groupes comparables en termes d'effectif :

- dans le groupe *avec DAP* (N= 8 ; 47,1 %), l'âge moyen de début du trouble est 10,5 ans (σ= 2,47) ;
- dans le groupe *sans DAP* (N= 9; 52,9 %), l'âge moyen de début du trouble est 11,8 ans (σ= 1,35) ; on retrouve également dans ce groupe 3 jeunes filles (17,6 %) dont l'IMC prémorbide correspondait, compte tenu de leur âge, à une surcharge pondérale.

Tableau 11 – Comparaison des données cliniques des 2 groupes : DAP (N= 8), sans DAP (N=9)

	(Unité)	Difficultés alimentaires précoces	Moyenne	Écart-type	Étendue
Age de début du trouble	*(ans)*	Avec Sans	10,5 11,8	- -	[5,7 ; 14,3] [10 ; 14,3]
Age de la 1e consultation spécialisée	*(ans)*	Avec Sans	11,6 12,2	- -	[9,9 ; 14,4] [10,3 ; 14,4]
Délai diagnostique	*(mois)*	Avec Sans	12,9 5,3	- -	[1 ; 51] [1 ; 10]
IMC max	*(kg/m²)*	Avec Sans	15,6 16,8	3,2 1,6	[12,6 ; 21,2] [14,2 ; 18,7]
IMC début PEC spécialisée	*(kg/m²)*	Avec Sans	14,0 13,8	2,3 1,5	[11,1 ; 18,5] [10,7 ; 15,6]
% poids attendu début PEC spécialisée	*(%)*	Avec Sans	78,8 76,2	10,8 8,3	[67 ; 99,2] [61,5 ; 82,1]
Délai IMC max – début PEC spécialisée	*(mois)*	Avec Sans	14,8 6,4	17,7 4,3	[3 ; 52,7] [0,9 ; 14,2]
Perte de poids	*(%)*	Avec Sans	-17,0 -16,7	5,1 9,0	[-21,6 ; -10,8] [-27,5 ; -4,3]
Vitesse de perte de poids	*(%/mois)*	Avec Sans	-4,7 -5,9	2,0 6,4	[-7,6 ; -3,1] [-18,4 ; -0,4]
IMC min	*(kg/m²)*	Avec Sans	13,9 13,5	2,3 1,4	[11,1 ; 18,5] [10,7 ; 15,6]
Poids à IMC min / poids attendu	*(%)*	Avec Sans	78,2 74,0	11,3 8,0	[67 ; 99,2] [61,5 ; 81,9]

- Analyse des variables quantitatives

En considérant ces deux groupes comme indépendants, nous avons effectué des comparaisons de moyennes pour savoir si il existait des différences significatives entre les groupes.
En reprenant les variables précédemment analysées avec le test de corrélation de Pearson et en les analysant en fonction de l'existence ou non de difficultés alimentaires précoces avec un test de comparaison de moyennes, test U de Mann-Whitney, on ne constate aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes concernant l'âge de début du trouble, l'IMC minimal des patientes, le pourcentage de poids attendu des patientes, l'IMC actuel des pères et des mères et les scores EAT-40 des pères et des mères. Cependant on s'approche du seuil de significativité pour l'âge de début (p = 0,211) et pour les scores des mères à l'EAT-40 (p = 0,171).

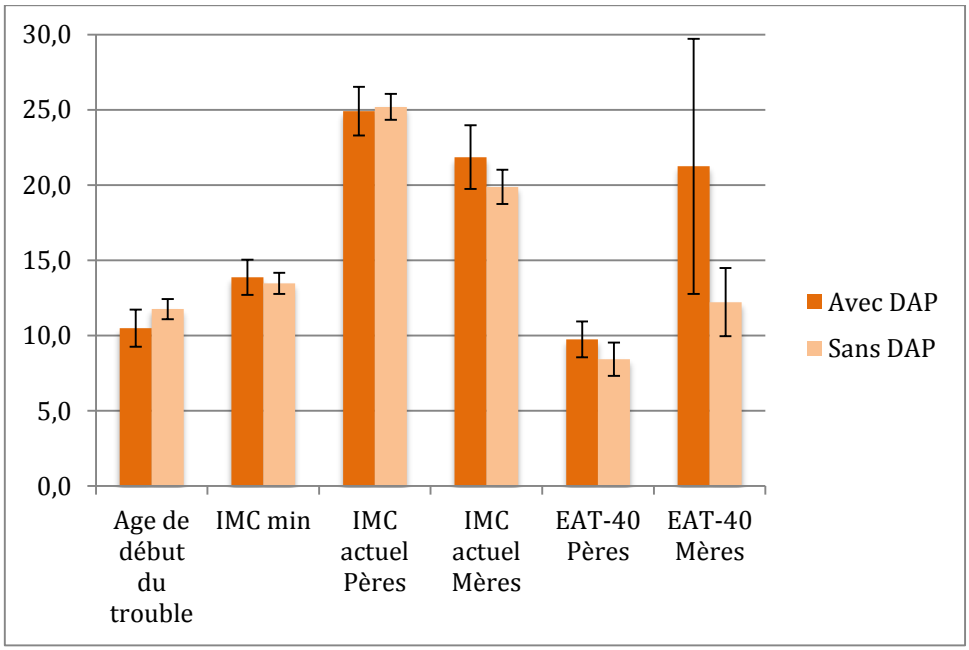


Figure 14 – Comparaison des moyennes avec écarts-type

- Analyse des variables qualitatives

Le test de χ^2 permet d'évaluer la relation entre 2 variables qualitatives. Nous avons utilisé un test exact de Fisher valable quelle que soit la taille de l'effectif pour l'analyse des données.
Les groupes avec DAP et sans DAP ont été analysés en fonction des préoccupations pondérales chez les mères, des préoccupations pondérales chez les pères, d'un antécédent d'AM chez la mère, d'une restriction cognitive chez le père et la mère, d'un EDM chez le

père et la mère, d'une phobie sociale chez le père et la mère. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de patientes en fonction de ces variables qualitatives.

Pourtant trois analyses semblent approcher le seuil de significativité statistique :

- il pourrait exister une relation entre les difficultés alimentaires précoces et les préoccupations pondérales maternelles ($\chi^2 = 2,95$; $p = 0,153$) ;
- il pourrait exister une relation entre les difficultés alimentaires précoces et des antécédents d'EDM chez le père ($\chi^2 = 3,09$; $p = 0,131$) ;
- il pourrait exister une relation entre les difficultés alimentaires précoces et des antécédents de phobie sociale chez la mère ($\chi^2 = 3,09$; $p = 0,131$).

Ces résultats sont encourageants et appellent à poursuivre la recherche en ce sens. Mais compte tenu de la taille de nos échantillons, la puissance statistique de notre étude ne permet pas d'aboutir à une conclusion.

III.4. Discussion

- <u>Données cliniques et démographiques de la population cible :</u>

L'analyse descriptive des données cliniques et démographiques nous a permis de confronter nos connaissances théoriques concernant la sémiologie du trouble à la réalité d'une population clinique présentant une AM prépubère.

Notre population était composée de 17 jeunes filles anorexiques pour une moyenne d'âge au début du trouble de 11,2 ans. Parmi ces 17 patientes, près de la moitié présentait des difficultés alimentaires précoces (47,1 % de l'échantillon). Cette proportion de DAP est supérieure aux données de la littérature, puisque leur fréquence est estimée à 20 à 42 % chez les sujets présentant une anorexie mentale à début prépubère (29,243).

Dans notre étude, le délai moyen entre le début du trouble et la première consultation est de 8,1 mois, ce qui est plus long que le délai retrouvé dans la littérature (86). Cependant, la magnitude de l'étendue (de 1 à 51 mois), et la forte proportion de patientes avec des DAP pour lesquelles le délai diagnostic est en moyenne plus important [12,9 mois (de 1 à 51 mois) versus 5,3 mois (de 1 à 10 mois) pour les patientes sans DAP] explique l'importance du délai diagnostique.

Nous avons choisi de nous baser sur le critère d'aménorrhée primaire pour rendre compte du statut prépubertaire plutôt que sur un critère d'âge (limite supérieure souvent fixée à 13 ans

dans la littérature). Ce critère semble cohérent avec les travaux sur le poids des facteurs environnementaux versus génétiques en fonction du statut pubertaire [Cf travaux de Klump *et al*. (197,198,244)]. Cela donne toute sa pertinence à notre étude concernant l'évaluation de l'impact psychopathologique familial (facteur environnemental partagé) sur l'émergence de l'AM chez nos patientes.

Par contre, on aboutit à une forte amplitude d'âges chez nos patientes, rendant difficilement comparables leurs IMC (qui chez l'enfant sont à évaluer selon des abaques en fonction de l'âge). L'IMC initial moyen de 13,9 kg/m2 est donc moins informatif que la moyenne du pourcentage de poids attendu par rapport à l'âge (77,4 %). Ce poids initial des patientes n'apparaît pas extrêmement bas ; Matsumoto *et al*. (245) retrouvaient en 2001 une plus grande rareté des poids extrêmement bas chez les AM à début précoce (âge moyen 13,2 ans, étendue 9-16) par rapport aux AM à début tardif (21,8 ans, étendue 14-30). En fait, la masse grasse totale étant plus faible chez les plus jeunes, ces dernières apparaissent plus facilement émaciées, même lorsque la perte de poids reste relativement faible. Cela contribue probablement à alerter plus rapidement les parents et l'entourage.

Concernant la sémiologie inaugurale de l'anorexie mentale chez ces jeunes patientes, la restriction hydrique fréquemment rapportée par les auteurs chez les enfants (70,246), n'est clairement retrouvée que chez 2 patientes (11,8%). Par contre, la prédominance de l'hyperactivité physique est fidèle aux données de la littérature.

Notre échantillon souligne également la gravité du trouble à cet âge. La fréquence des hospitalisations et des comorbidités psychiatriques est élevée, comme classiquement rapporté dans l'anorexie mentale à début précoce. Cependant, concernant les comorbidités anxieuses, si elles concernent près de la moitié des sujets (47,1%), la phobie sociale et le TOC classiquement décrits comme les comorbidités anxieuses les plus fréquentes dans l'AM (111) sont moins représentées dans notre population que les phobies spécifiques et l'anxiété de séparation (5,9% vs 17,6%). Notre description clinique, qui concerne la symptomatologie inaugurale du trouble, rapporte un taux important d'EDM (35,3%) mais plus modéré que dans certaines études se référant à la comorbidité dépressive chez des patients avec une symptomatologie alimentaire actuelle [72,8% selon Herzog *et al*. (118)]. Nous pouvons aussi relever la fréquence des traitements psychotropes, concernant notamment près de ¾ des patientes hospitalisées, probablement en lien avec l'importance des comorbidités anxieuses et dépressives. Ceci souligne également l'importance de la coordination des soins entre la filière hospitalière et ambulatoire car même si la prise en charge ambulatoire constitue la première

étape de la prise en charge, certaines situations cliniques ne peuvent sursoir à une hospitalisation, qui nous l'avons vu est longue (DMS = 102,6 jours).

- Analyse descriptive des parents

17 mères et 17 pères ont participé à l'étude.

Dans notre échantillon de parents, les catégories socioprofessionnelles favorisées sont plus représentées, mais cette observation doit être prise en compte avec réserve. En effet, le relevé d'une forte prévalence dans les classes les plus aisées peut s'expliquer en partie par une meilleure accessibilité aux soins médicaux. Par ailleurs, il existe une relation inversée entre le statut économique et social et la perception d'un poids trop important, comme l'ont montré les travaux de Mickalide (247).

Quoique les parents soient majoritairement mariés (59 % des cas), la proportion de parents séparés est plus élevée dans notre échantillon que ce qui est généralement décrit concernant les familles d'AM prépubère. Ceci reste néanmoins représentatif de la population générale (44,7 % de divorcés en France en 2011).

Si on ne repère pas de dysfonctionnement familial majeur, les familles où le couple parental est préservé présentent un fonctionnement assez fusionnel et centripète, rappelant les descriptions des familles *psychosomatiques* ou *anorexigènes* de Minuchin (181) et Selvini-Palazzoli (182) .

Concernant le poids des parents, nous sommes d'emblée frappés par la proportion de mères maigres (23,5 %) et si l'on s'intéresse au poids sur la vie entière, plus de la moitié (58,8 %) ont connu une période de maigreur au cours de leur vie. La remarque inverse est aussi applicable concernant les pères avec une proportion de surcharge pondérale de 46,7 %.

Si l'on s'intéresse aux antécédents avérés de TCA, aucun père n'est concerné.

En revanche, on retrouve un antécédent d'AM chez 2 mères (11,8% ; N=17), une mère rapporte une période d'hyperphagie boulimique à l'adolescence avec surcharge pondérale entre 12 et 18 ans (5,9%), 2 mères présentent une symptomatologie alimentaire atypique que l'on peut rattacher à la catégorie TCA non spécifié selon le DSM (11,8%). Près de 3 mères sur 10 (29,4%) ont présenté un TCA au cours de leur vie, ce qui est beaucoup plus important que la majorité des études, et même si une seule mère présentait une symptomatologie anorexique encore active au moment de l'étude, l'alimentation des mères ayant présenté un

TCA reste perturbé avec des préoccupations alimentaires et pondérales importantes et une restriction cognitive quasi constante.
En 2011, Watkins *et al*. se sont intéressés aux antécédents de TCA chez des mères d'enfants présentant un TCA à début précoce. Sur les 66 mères interrogées, 11 mères (17%) rapportaient un antécédent de TCA (dont 7 un trouble du comportement alimentaire non spécifié - EDNOS). Parmi les 33 enfants avec une AM à début précoce (âge moyen 13,65 ans), on retrouvait des antécédents de TCA chez 4 mères (12,9%) : 3 EDNOS, et 1 BN. A noter qu'aucun cas d'AM n'était retrouvé. Notre population retrouve donc une prévalence d'AM beaucoup plus importante, mais dans l'étude de Watkins *et al*., le statut pubertaire des enfants n'était pas précisé.

Au-delà des diagnostics avérés de TCA selon une approche catégorielle, notre questionnaire semi-structuré, dans une approche dimensionnelle, nous a également permis de mettre en évidence pour la plupart des mères, l'importance des préoccupations alimentaires et pondérales, la fréquence des conduites restrictives, un désir de minceur souvent affirmé chez les mères. Or ceci n'est que partiellement corroboré par les résultats des scores à l'EAT-40 des parents. Si les scores sont plus importants chez les mères -comme classiquement en population non clinique (248) -, seules 2 mères atteignent le seuil de significativité.
Cette échelle présente des limites intrinsèques : ses qualités psychométriques ne sont pas excellentes. Il existe des différences interculturelles (249), touchant les populations non caucasiennes, et aussi les populations caucasiennes, de part et d'autre de l'Atlantique et entre le nord et le sud de l'Europe et il est donc difficile de définir des normes indiscutables. D'autre part, le taux très important de faux- négatifs est un handicap sévère, auquel on ne peut remédier par la fixation de notes-seuil plus basses, ce qui accroît le nombre de faux-positifs de manière rédhibitoire (250).
Le fait que l'EAT soit un instrument d'auto-évaluation est considéré par certains comme un avantage : les sujets remplissant l'échelle sous le couvert de l'anonymat auraient moins tendance à travestir la vérité que dans une situation d'hétéro-évaluation ; cependant, dans notre étude un réel anonymat n'a pas été possible, les parents ayant eux-mêmes renvoyé les questionnaires. D'autre part, l'auto-évaluation ne permet pas de lever des ambiguïtés sémantiques ou des connotations individuelles, touchant par exemple des termes aussi déterminants que celui de boulimie.

Les comorbidités dépressives et anxieuses chez les parents sont fréquentes, comme attendu selon la littérature (111,117). Cependant la proportion d'EDM est particulièrement importante (29,4% chez les pères et 52,9% chez les mères) en comparaison à l'Etude de Kaye *et al*. (207) qui retrouvait des taux de 7 à 25% d'EDM chez les apparentés de sujets AM. Si le premier épisode dépressif rapporté par les parents est généralement antérieur à la pathologie alimentaire chez les enfants, la fragilité thymique des parents s'exprime souvent lors de la maladie de l'enfant, avec des rechutes fréquentes à la phase aigüe du trouble. On retrouve un sentiment de culpabilité important, en particulier chez les mères, avec un vécu stigmatisant de la maladie de leur enfant vis-à-vis de l'entourage.
A noter également la proportion de phobie sociale chez les mères (29,4%) qui pourrait renforcer le fonctionnement somme toute assez auto-centré des familles.

L'analyse des corrélations montre que 3 variables parentales pourraient avoir un effet significatif sur la symptomatologie anorexique des enfants :

- plus le score EAT des mères est élevé, plus l'âge de début du trouble est précoce.
- plus l'IMC minimal de l'enfant a été faible, plus l'IMC actuel des parents est faible.
- plus l'IMC actuel du père est faible, plus la perte de poids des jeunes filles est importante.

En d'autres termes, notre analyse confirme l'impact des préoccupations alimentaires familiales sur l'émergence de l'AM chez l'enfant. Cela nous ramène aussi à la notion d'héritabilité du poids corporel.

Par contre, les analyses de comparaison entre les groupes avec DAP et sans DAP ne conduisent à aucun résultat statistiquement significatif. Si la faible puissance statistique de notre étude rendait prévisible l'impossibilité de conclure, certaines spécificités concernant le groupe DAP méritent d'être soulignées. En effet, les préoccupations pondérales et la phobie sociale chez la mère d'une part et l'EDM chez le père d'autre part pourraient être des facteurs de risque familiaux particulièrement favorables à l'apparition précoce des symptômes alimentaires dans la descendance.

- Intérêt de l'étude

a) L'AM prépubère est une pathologie rare, et peu d'études se sont spécifiquement intéressées à cette tranche d'âge.
b) Si le poids familial est reconnu dans l'AM aucune étude ne s'était intéressée à la distinction des différentes formes d'AM prépubères (avec ou sans DAP) en fonction du profil psychopathologique des parents.
c) La majorité des parents a répondu favorablement pour participer à l'étude et ont montré un fort intérêt à contribuer à la recherche dans la compréhension de l'AM.

- Limites de l'étude

a) Il s'agit d'un très petit échantillon ce qui limite considérablement la portée statistique de nos résultats ; toutefois, la taille des échantillons dans les études portant sur l'AM est classiquement faible du fait de la rareté du trouble.
b) L''échantillon n'est pas représentatif de la population générale, puisqu'il s'agit de patientes sélectionnées au sein d'une consultation spécialisée. Or on sait que l'accès aux soins constitue un biais de sélection, en témoigne la surreprésentation des patientes issues d'un milieu socio-économique élevé.
c) Nous n'avons pas pu constituer de groupe contrôle.
d) La première partie de l'étude, consistant en une description des caractères démographiques et cliniques de la population, est une étude rétrospective sur dossier. Les données découlent d'une évaluation clinique au cours d'entretiens médicaux libres et non d'entretiens structurés. Ainsi les résultats ne sont pas parfaitement standardisés et les éléments rapportés sur la psychopathologie du trouble manquent de précision.
e) Notre questionnaire semi-structuré n'est pas un questionnaire standardisé ce qui limite l'interprétation des données concernant la symptomatologie alimentaire des parents.

- Conclusions et perspectives de l'étude

Notre étude confirme l'impact de préoccupations alimentaires maternelles excessives sur la précocité des troubles du comportement alimentaire chez l'enfant. Au niveau psychopathologique, il semble que l'épisode dépressif chez les parents et la phobie sociale chez les mères soient des facteurs de risque particulièrement fréquents dans les familles de patients avec anorexie mentale prépubère.

Si compte tenu de la taille de l'échantillon, notre étude n'a pas pu conclure à une différence significative entre les patientes présentant une forme plus développementale d'anorexie mentale et les patientes présentant une forme strictement prépubertaire, plus proche de l'anorexie mentale de l'adolescence, nos résultats appellent à poursuivre les recherches concernant l'impact des préoccupations alimentaires et la phobie sociale des mères, d'une part, et les symptômes dépressifs chez les pères, d'autre part, sur l'âge de survenue de l'anorexie mentale chez l'enfant.

Une meilleure compréhension des mécanismes psychopathologiques et des facteurs de risque familiaux nécessite la réalisation d'autres études à plus grande échelle.

Des études incluant un plus grand nombre de patients, permettraient de mieux distinguer 2 sous-groupes selon l'existence de difficultés alimentaires anciennes, avec au mieux l'adjonction d'un troisième groupe de témoins sains.

Forts de nos observations, nous pouvons toutefois déjà ouvrir des perspectives en termes de prise en charge. Dans l'AM prépubère, le poids des facteurs familiaux confirme l'intérêt de l'approche familiale et la nécessité d'inclure les parents dans la démarche de soins. L'importance des préoccupations alimentaires dans les familles d'enfants avec une AM confirme l'intérêt de l'éducation thérapeutique et le développement d'une compétence alimentaire familiale pour une bonne évolution du trouble. Notre travail nous ouvre également des perspectives en matière de prévention : si des antécédents de TCA chez les parents sont classiquement repérés comme des facteurs de risque de troubles alimentaires chez leurs enfants, l'impact éventuel de la phobie sociale et des symptômes dépressifs chez les parents sur les comportements alimentaires des enfants pourrait conduire à la reconnaissance d'une nouvelle population à risque. Une attention particulière aux attitudes alimentaires de la descendance de ces patients, et ce très tôt dans l'enfance, pourrait éviter le développement ultérieur de troubles du comportement alimentaire constitués.

Conclusion

L'anorexie mentale est une pathologie rare, mais grave du fait des conséquences somato-psychiatriques à long terme qu'elle implique. Si aujourd'hui les symptômes cliniques sont bien connus et les outils d'évaluation diagnostique bien documentés, les mécanismes étiopathogéniques qui sous-tendent l'anorexie mentale sont encore incomplètement élucidés. Bien que le trouble semble en augmentation chez les plus jeunes, les études concernant l'AM à début précoce sont encore plus rares que celles concernant les adolescents et les jeunes adultes. Les psychiatres d'enfants et d'adolescents sont donc contraints de s'appuyer sur des recommandations basées sur des études menées chez l'adolescent ou le jeune adulte, ou encore basées sur un nombre limité d'études, avec des niveaux de preuve encore insuffisants. Or, il semble que l'étiopathogénie du trouble diffère en fonction de l'âge de survenue des symptômes, avec des facteurs familiaux d'autant plus importants que les symptômes sont précoces.

Les facteurs familiaux environnementaux sont prédominants chez les enfants avant la puberté ; toutefois, ils ne doivent plus être considérés comme la cause du trouble, mais plutôt comme des facteurs d'amélioration ou d'aggravation, conditionnant l'évolution du trouble.

Les études d'agrégation familiale chez les patients avant la puberté ne montrent qu'une faible héritabilité, sous-tendue par l'hypothèse que les gènes de prédisposition ne seraient activés qu'avec les modifications hormonales consécutives au processus pubertaire. Les avancées apportées par les recherches en épigénétique et sur les interactions gène/environnement laissent entrevoir un nouveau modèle de compréhension intégratif, plus global donc plus pertinent pour établir le lien entre clinique et neurosciences. En appliquant ce modèle à l'AM prépubère, on pourrait faire l'hypothèse que les stress environnementaux (et notamment la psychopathologie familiale) pourraient agir comme un équivalent de la puberté chez l'enfant et avoir une fonction similaire aux hormones ovariennes sur l'expression des gènes.de susceptibilité de l'AM.

Notre étude observationnelle nous confirme l'importance d'une approche globale des familles, compte tenu de la fréquence des antécédents psychiatriques parentaux. Si la taille réduite de notre échantillon limite la portée de nos résultats, ceux-ci semblent confirmer l'importance du poids des préoccupations alimentaires et pondérales parental et notamment des mères – et donc d'un environnement alimentaire dysfonctionnel – dans la précocité de survenue du trouble.

La prise en charge familiale reste donc l'option thérapeutique la plus pertinente et la plus documentée pour l'AM de l'enfant. Le développement de nouveaux travaux de recherche dans ce domaine doit être encouragé car il est essentiel pour l'amélioration des perspectives thérapeutiques et de la prise en charge en général.

Bibliographie

1. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1998 Jul;173:11–53.

2. Nasser M, Katzman M, Gordon RA. Eating disorders and cultures in transition. Hove, East Sussex; New York, NY: Brunner-Routledge ; Taylor & Francis; 2001.

3. Bemporad JR. Self-starvation through the ages: reflections on the pre-history of anorexia nervosa. Int J Eat Disord. 1996 Apr;19(3):217–37.

4. Vandereycken W, Deth RV. From fasting saints to anorexic girls: the history of self-starvation. London: Athlone Press; 1996.

5. Bliss E. Anorexia Nervosa-Its History, Psychology, and Biology-a Psychosomatic Medicine Monograph. ; Cover is Worn edition. Paul B. Hoeber, Inc.;

6. Guillemot A, Laxenaire M. Anorexie mentale et boulimie: le poids de la culture. Paris: Masson; 2000.

7. Morton R. Phthisiologia seu exercitationes de phtisi tribus libris comprehensae: Totumque opus variis historia illustratum. London: Samuelis Smith; 1689.

8. Soh N, Walter G, Robertson M, Malhi GS. Charles Lasègue (1816–1883): beyond anorexie hystérique. Acta Neuropsychiatr. 2010 décembre;22(6):300–1.

9. Gull WW. V.-Anorexia Nervosa (Apepsia Hysterica, Anorexia Hysterica). Obes Res. 1997;5(5):498–502.

10. Le Heuzey MF. Faut-il encore isoler les jeunes anorexiques mentales ? Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2002 mai;160(4):327–31.

11. Freud S. La naissance de la psychanalyse. Paris: Presses Universitaires de France - PUF; 2009. 432 p.

12. Brusset B. Psychopathologie de l'anorexie mentale. Paris: Dunod; 2008.

13. Klein M, Jones E, Derrida M, Abraham N, Torok M. Essais de psychanalyse: (1921-1945). Paris: Payot; 1989.

14. Meyer JE, Feldmann H, editors. Anorexia nervosa: Symposium am 24./25 April 1965 in Göttingen. Herausgeber: J.-E. Meyer und H. Feldmann. Stuttgart: Thieme; 1965.

15. DECOBERT S. Survol historique de la notion d'anorexie mentale. Groupal. 2000;nÂ° 7:pp. 8–17.

16. Jeammet P. Anorexie, boulimie: les paradoxes de l'adolescence. [Paris]: Hachette Littératures; 2005.

17. Raimbault G, Eliacheff C. Les indomptables: figures de l'anorexie. Editions Odile Jacob; 2001. 304 p.

18. Corcos M, Flament M, Jeammet P. Les conduites de dépendance: dimensions psychopathologiques communes. Paris: Masson; 2003.

19. Corcos M. Le corps absent: approche psychosomatique des troubles des conduites alimentaires. Dunod; 2000. 329 p.

20. Bruch H, Verne F, Manin M. Les Yeux et le ventre: l'obèse, l'anorexique. Paris: Payot & Rivages; 1994.

21. Bruch H, Rivière A. L'Enigme de l'anorexie: La cage dorée. Paris: P.U.F.; 1983.

22. Fairburn CG, Brownell KD. Eating disorders and obesity: a comprehensive handbook. New York: Guilford Press; 2002.

23. Serpell L, Treasure J, Teasdale J, Sullivan V. Anorexia nervosa: friend or foe? Int J Eat Disord. 1999 Mar;25(2):177–86.

24. Fairburn CG, Shafran R, Cooper Z. A cognitive behavioural theory of anorexia nervosa. Behav Res Ther. 1999 Jan;37(1):1–13.

25. Le Heuzey M-F. Enfant anorexique (L'). Odile Jacob; 2003. 164 p.

26. Blitzer JR, Rollins N, Blackwell A. Children Who Starve Themselves: Anorexia Nervosa. Psychosom Med. 1961 Sep 1;23(5):369–83.

27. Warren W. A Study of Anorexia Nervosa in Young Girls. J Child Psychol Psychiatry. 1968 Oct 1;9(1):27–40.

28. Irwin M. Early onset anorexia nervosa. South Med J. 1984 May;77(5):611–4.

29. Jacobs BW, Isaacs S. Pre-pubertal anorexia nervosa: a retrospective controlled study. J Child Psychol Psychiatry. 1986 Mar;27(2):237–50.

30. Jeammet P, Hurvy D, Rabreau JP, Piquard-Gauva A, Flavigny H. Anorexie mentale et retard de croissance. Neuropsychiatr Enfance Adolesc. 1984 mai;32(5-6):221–39.

31. Goodman S, Blinder BJ, Chaitin BF, Hagman J. Chapter 35 - Atypical Eating Disorders. The Eating Disorders. PMA Publishing Corp. BJ Blinder, BF Chaitin, & R Goldstein; p. 393–403.

32. Pugliese MT, Lifshitz F, Grad G, Fort P, Marks-Katz M. Fear of obesity. A cause of short stature and delayed puberty. N Engl J Med. 1983 Sep 1;309(9):513–8.

33. Nielsen GB, Lausch B, Thomsen PH. Three cases of severe early-onset eating disorder: Are they cases of anorexia nervosa? Psychopathology. 1997 Jan;30(1):49–52.

34. Bostic JQ, Muriel AC, Hack S, Weinstein S, Herzog D. Anorexia nervosa in a 7-year-old-girl. J Dev Behav Pediatr. 1997 Oct;18(5):331–3.

35. Grange DL, Lock J. Eating Disorders in Children and Adolescents: A Clinical Handbook. Guilford Press; 2011. 529 p.

36. Van Son GE, van Hoeken D, Bartelds AIM, van Furth EF, Hoek HW. Time trends in the incidence of eating disorders: a primary care study in the Netherlands. Int J Eat Disord. 2006 Nov;39(7):565–9.

37. Currin L, Schmidt U, Treasure J, Jick H. Time trends in eating disorder incidence. Br J Psychiatry. 2005 Feb 1;186(2):132–5.

38. Roux H, Chapelon E, Godart N. Épidémiologie de l'anorexie mentale : revue de la littérature. L'Encéphale. 2013 Apr;39(2):85–93.

39. Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. Int J Eat Disord. 2003 Dec;34(4):383–96.

40. Keski-Rahkonen MD, Ph.D. ,Anna, Hoek MD, Ph.D. ,Hans, Susser MD, Dr.P.H. ,Ezra, Linna BM, Milla, Sihvola MD, Elina, Raevuori MD Anu, et al. Epidemiology and Course of Anorexia Nervosa in the Community. Am J Psychiatry. 2007 août;164(8):1259–65.

41. Pinhas L, Morris A, Crosby RD, Katzman DK. Incidence and age-specific presentation of restrictive eating disorders in children: A canadian paediatric surveillance program study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011 Oct 1;165(10):895–9.

42. Madden S, Morris A, Zurynski YA, Kohn M, Elliot EJ. Burden of eating disorders in 5-13-year-old children in Australia. Med J Aust. 2009 Apr 20;190(8):410–4.

43. Nicholls D, Bryant-Waugh R. Eating disorders of infancy and childhood: definition, symptomatology, epidemiology, and comorbidity. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2009 Jan;18(1):17–30.

44. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. Arch Gen Psychiatry. 2006 Mar;63(3):305–12.

45. Wade TD, Bergin JL, Tiggemann M, Bulik CM, Fairburn CG. Prevalence and long-term course of lifetime eating disorders in an adult Australian twin cohort. Aust N Z J Psychiatry. 2006 Feb;40(2):121–8.

46. Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. Curr Opin Psychiatry. 2006 Jul;19(4):389–94.

47. Raevuori A, Hoek HW, Susser E, Kaprio J, Rissanen A, Keski-Rahkonen A. Epidemiology of Anorexia Nervosa in Men: A Nationwide Study of Finnish Twins. Huicho L, editor. PLoS ONE. 2009 Feb 10;4(2):e4402.

48. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The Prevalence and Correlates of Eating Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Biol Psychiatry. 2007 Feb;61(3):348–58.

49. Swanson SA. Prevalence and Correlates of Eating Disorders in Adolescents: Results From the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. Arch Gen Psychiatry. 2011 Jul 1;68(7):714.

50. McVey G, Tweed S, Blackmore E. Dieting among preadolescent and young female adolescents. Can Med Assoc J. 2004 mai;170(10):1559–61.

51. Nielsen S. Epidemiology and mortality of eating disorders. Psychiatr Clin North Am. 2001 Jun;24(2):201–214, vii–viii.

52. Lindblad F, Lindberg L, Hjern A. Improved survival in adolescent patients with anorexia nervosa: a comparison of two Swedish national cohorts of female inpatients. Am J Psychiatry. 2006 Aug;163(8):1433–5.

53. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders: A meta-analysis of 36 studies. Arch Gen Psychiatry. 2011 juillet;68(7):724–31.

54. Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. Am J Psychiatry. 1995 Jul;152(7):1073–4.

55. Steinhausen H-C. The Outcome of Anorexia Nervosa in the 20th Century. Am J Psychiatry. 2002 Aug 1;159(8):1284–93.

56. Hjern A, Lindberg L, Lindblad F. Outcome and prognostic factors for adolescent female in-patients with anorexia nervosa: 9- to 14-year follow-up. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2006 Nov;189:428–32.

57. Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. Curr Psychiatry Rep. 2012 Aug;14(4):406–14.

58. Halmi KA. Anorexia nervosa: an increasing problem in children and adolescents. Dialogues Clin Neurosci. 2009;11(1):100–3.

59. Pull CB, Organisation Mondiale de la Santé. Classification Internationale des Maladies - Dixième révision - Chapitre V (F): troubles mentaux et troubles du comportement : descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Genève; Paris: OMS ; Masson; 1993.

60. Nicholls D, Chater R, Lask B. Children into DSM don't go: A comparison of classification systems for eating disorders in childhood and early adolescence. Int J Eat Disord. 2000 Nov;28(3):317–24.

61. American psychiatric association, Crocq M-A, Guelfi J-D. DSM-IV-TR manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2004.

62. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013.

63. Bryant-Waugh R, Markham L, Kreipe RE, Walsh BT. Feeding and eating disorders in childhood. Int J Eat Disord. 2010 Mar;43(2):98–111.

64. Attia E, Becker AE, Bryant-Waugh R, Hoek HW, Kreipe RE, Marcus MD, et al. Feeding and Eating Disorders in DSM-5. Am J Psychiatry. 2013 Nov 1;170(11):1237–9.

65. Becker AE, Thomas JJ, Pike KM. Should non-fat-phobic anorexia nervosa be included in DSM-V? Int J Eat Disord. 2009 Nov;42(7):620–35.

66. Attia E, Roberto CA. Should amenorrhea be a diagnostic criterion for anorexia nervosa? Walsh BT, editor. Int J Eat Disord. 2009 Nov;42(7):581–9.

67. Bulik CM, Reba L, Siega-Riz A-M, Reichborn-Kjennerud T. Anorexia nervosa: definition, epidemiology, and cycle of risk. Int J Eat Disord. 2005;37 Suppl:S2–9; discussion S20–21.

68. Misès R. Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent R-2012 ; Correspondances et transcodage CIM 10. Rennes: Presse de l'École des hautes études en santé publique; 2012.

69. Lask B, Bryant-Waugh R. Early-onset anorexia nervosa and related eating disorders. Child Psychol Psychiatry Allied Discip. 1992 Jan;33(1):281–300.

70. Chatoor I. Feeding disorders in infants and toddlers: Diagnosis and treatment. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2002 avril;11(2):163–83.

71. Chatoor I, Hirsch R, Ganiban J, Persinger M, Hamburger E. Diagnosing infantile anorexia: The observation of mother–infant interactions. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1998 Sep;37(9):959–67.

72. Ammaniti M, Lucarelli L, Cimino S, D'Olimpio F, Chatoor I. Maternal psychopathology and child risk factors in infantile anorexia. Int J Eat Disord. 2010 Apr;43(3):233–40.

73. Cooper Z, Fairburn C. The Eating Disorder Examination: A semi-structured interview for the assessment of the specific psychopathology of eating disorders. Int J Eat Disord. 1987 Jan;6(1):1–8.

74. Fairburn CG, Cooper Z. The Eating Disorder Examination (12th edition). In: Fairburn CG, Wilson GT, editors. Binge eating: Nature, assessment, and treatment. New York, NY US: Guilford Press; 1993. p. 317–60.

75. Bryant-Waugh RJ, Cooper PJ, Taylor CL, Lask BD. The use of the eating disorder examination with children: a pilot study. Int J Eat Disord. 1996 May;19(4):391–7.

76. Cooper PJ, Watkins B, Bryant-Waugh R, Lask B. The nosological status of early onset anorexia nervosa. Psychol Med. 2002 Jul;32(5):873–80.

77. Lask B, Bryant-Waugh R. Eating Disorders in Childhood and Adolescence, 4th Edition: 4th Edition. Routledge; 2013. 504 p.

78. Garner DM, Garfinkel PE. The Eating Attitudes Test: an index of the symptoms of anorexia nervosa. Psychol Med. 1979;9(02):273–9.

79. Maloney MJ, McGuire JB, Daniels SR. Reliability testing of a children's version of the Eating Attitude Test. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1988 Sep;27(5):541–3.

80. Garner DM. Eating Disorder Inventory-2: Professional Manual. Psychological Assessment Resources; 1991. 70 p.

81. Eklund K, Paavonen EJ, Almqvist F. Factor structure of the Eating Disorder Inventory-C. Int J Eat Disord. 2005 May;37(4):330–41.

82. Childress AC, Jarrell MP, Brewerton TD. The Kids' Eating Disorders Survey (KEDS): Internal consistency, component analysis, and reliability. Eat Disord J Treat Prev. 1993;1(2):123–33.

83. Childress AC, Brewerton TD, Hodges EL, Jarrell MP. The Kids' Eating Disorders Survey (KEDS): A study of middle school students. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1993 juillet;32(4):843–50.

84. Lesser LI, Ashenden BJ, Debuskey M, Eisenberg L. Anorexia Nervosa in Children*. Am J Orthopsychiatry. 1960;30(3):572–80.

85. Les troubles du comportement alimentaire. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2012.

86. Peebles R, Wilson JL, Lock JD. How do children with eating disorders differ from adolescents with eating disorders at initial evaluation? J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med. 2006 Dec;39(6):800–5.

87. Treatment of Patients With Eating Disorders, Third Edition. APA Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Comprehensive Guidelines and Guideline Watches [Internet]. 1st ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; [cited 2014 Mar 2]. Available from: http://ajp.psychiatryonline.org.docelec.u-bordeaux.fr/content.aspx?bookId=28&sectionId=1671334

88. Codaccioni J-L, Conte-Devolx B, Guerin A. Les troubles de l ovulation dans les maigreurs [Internet]. 1991. Available from: https://getinfo.de/app/Les-troubles-de-l-ovulation-dans-les-maigreurs/id/BLCP%3ACN001291099

89. Mitan LAP. Menstrual dysfunction in anorexia nervosa. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2004 Apr;17(2):81–5.

90. Katz MG, Vollenhoven B. The reproductive endocrine consequences of anorexia nervosa. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2000 Jun;107(6):707–13.

91. Castro J, Gila A, Gual P, Lahortiga F, Saura B, Toro J. Perfectionism dimensions in children and adolescents with anorexia nervosa. J Adolesc Health. 2004 Nov;35(5):392–8.

92. Fosson A, Knibbs J, Bryant-Waugh R, Lask B. Early onset anorexia nervosa. Arch Dis Child. 1987 Feb;62(2):114–8.

93. Stice E, Davis K, Miller NP, Marti CN. Fasting increases risk for onset of binge eating and bulimic pathology: A 5-year prospective study. J Abnorm Psychol. 2008 Nov;117(4):941–6.

94. Goodman A. Addiction: definition and implications. Br J Addict. 1990 Nov;85(11):1403–8.

95. Thompson JK. Body image disturbance: assessment and treatment. Elmsford, N.Y., U.S.A.: Pergamon Press; 1990.

96. Rosen JC. Body image assessment and treatment in controlled studies of eating disorders. Int J Eat Disord. 1996 décembre;20(4):331–43.

97. Gillberg IC, Råstam M, Wentz E, Gillberg C. Cognitive and executive functions in anorexia nervosa ten years after onset of eating disorder. J Clin Exp Neuropsychol. 2007 février;29(2):170–8.

98. Lamas C, Shankland R, Nicolas I, Guelfi J-D. Les troubles du comportement alimentaire. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2012.

99. Bydlowski S, Corcos M, Consoli SM, Paterniti S, Laurier C, Chambry J, et al. [Anhedonia and emotional awareness: facts and perspectives in eating disorders]. Ann Médecine Interne. 2002 Nov;153(7 Suppl):2S52–61.

100. Chatoor I, Surles J. Eating Disorders in Mid-Childhood. Prim Psychiatry. 2004 avril;11(4):34–9.

101. Chambry J, Corcos M, Guilbaud O, Jeammet P. L'anorexie mentale masculine : réalités et perspectives. Ann Médecine Interne. 153(3):1S61–1S67.

102. Crisp A, Gowers S, Joughin N, McClelland L, Rooney B, Nielsen S, et al. Anorexia Nervosa in Males: Similarities and Differences to Anorexia Nervosa in Females. Eur Eat Disord Rev. 2006 mai;14(3):163–7.

103. Carlat DJ, Camargo CA Jr, Herzog DB. Eating disorders in males: a report on 135 patients. Am J Psychiatry. 1997 Aug;154(8):1127–32.

104. Sharp CW, Clark SA, Dunan JR, Blackwood DHR, Shapiro CM. Clinical presentation of anorexia nervosa in males: 24 new cases. Int J Eat Disord. 1994 Mar;15(2):125–34.

105. Muise AM, Stein DG, Arbess G. Eating disorders in adolescent boys: a review of the adolescent and young adult literature. J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med. 2003 Dec;33(6):427–35.

106. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Teplinsky C, DeAntonio M. Are there gender differences in core symptoms, temperament, and short-term prospective outcome in anorexia nervosa? Int J Eat Disord. 2006 Nov;39(7):570–5.

107. Bayes A, Madden S. Early onset eating disorders in male adolescents: A series of 10 inpatients. Australas Psychiatry. 2011 décembre;19(6):526–30.

108. Watkins B, Lask B. Eating disorders in school-aged children. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2002 Apr;11(2):185–99.

109. Atkins DM, Silber TJ. Clinical spectrum of anorexia nervosa in children. J Dev Behav Pediatr JDBP. 1993 Aug;14(4):211–6.

110. Rosen DS. Eating disorders in children and young adolescents: etiology, classification, clinical features, and treatment. Adolesc Med Phila Pa. 2003 Feb;14(1):49–59.

111. Godart NT, Flament MF, Perdereau F, Jeammet P. Comorbidity between eating disorders and anxiety disorders: a review. Int J Eat Disord. 2002 Nov;32(3):253–70.

112. Shafran R, Bryant-Waugh R, Lask B, Arscott K. Obsessive-compulsive symptoms in children with eating disorders: A preliminary investigation. Eat Disord J Treat Prev. 1995;3(4):304–10.

113. Sallet PC, de Alvarenga PG, Ferrão Y, de Mathis MA, Torres AR, Marques A, et al. Eating disorders in patients with obsessive-compulsive disorder: Prevalence and clinical correlates. Int J Eat Disord. 2010 mai;43(4):315–25.

114. Lipschitz DS, Winegar RK, Hartnick E, Foote B, Southwick SM. Posttraumatic stress disorder in hospitalized adolescents: Psychiatric comorbidity and clinical correlates. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1999 avril;38(4):385–92.

115. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III—R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Study. Arch Gen Psychiatry. 1994 Jan;51(1):8–19.

116. Godart N-T, Perdereau F, Jeammet P, Flament M-F. Comorbidité des troubles alimentaires et des troubles de l'humeur revue de la littérature: Problèmes méthodologiques et données. Encéphale Rev Psychiatr Clin Biol Thérapeutique. 2005 Nov;31(5):575–87.

117. Godart NT, Perdereau F, Rein Z, Berthoz S, Wallier J, Jeammet P, et al. Comorbidity studies of eating disorders and mood disorders. Critical review of the literature. J Affect Disord. 2007 Jan;97(1-3):37–49.

118. Herzog DB, Keller MB, Sacks NR, Yeh CJ, Lavori PW. Psychiatric comorbidity in treatment-seeking anorexics and bulimics. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1992 Sep;31(5):810–8.

119. Halmi KA, Eckert E, Marchi P, Sampugnaro V, Apple R, Cohen J. Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. Arch Gen Psychiatry. 1991 Aug;48(8):712–8.

120. Hsu LK, Crisp AH, Callender JS. Psychiatric diagnoses in recovered and unrecovered anorectics 22 years after onset of illness: a pilot study. Compr Psychiatry. 1992 Apr;33(2):123–7.

121. Karlsson L, Pelkonen M, Ruuttu T, Kiviruusu O, Heilä H, Holi M, et al. Current comorbidity among consecutive adolescent psychiatric outpatients with DSM-IV mood disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2006 juin;15(4):220–31.

122. Rofey DL, Kolko RP, Iosif A-M, Silk JS, Bost JE, Feng W, et al. A longitudinal study of childhood depression and anxiety in relation to weight gain. Child Psychiatry Hum Dev. 2009 décembre;40(4):517–26.

123. Higuchi S, Suzuki K, Yamada K, Parrish K. Alcoholics with eating disorders: Prevalence and clinical course: A study from Japan. Br J Psychiatry. 1993 Mar;162:403–6.

124. Godart N, Lamas C, Nicolas I, Corcos M. Anorexie mentale à l'adolescence. J Pédiatrie Puériculture. 2010 Mar;23(1):30–50.

125. Seidler T, Jacobshagen C, Bauer M, Hasenfuss G, Waeschle RM. Distribution of potassium levels on admission for CPR--severe hypokalaemia with dysmorphophobic eating disorders. Resuscitation. 2011 May;82(5):535–7.

126. Danziger Y, Mukamel M, Zeharia A, Dinari G, Mimouni M. Stunting of growth in anorexia nervosa during the prepubertal and pubertal period. Isr J Med Sci. 1994 Aug;30(8):581–4.

127. Swenne I. Weight requirements for catch-up growth in girls with eating disorders and onset of weight loss before menarche. Int J Eat Disord. 2005 décembre;38(4):340–5.

128. Rozé C, Doyen C, Le Heuzey M-F, Armoogum P, Mouren M-C, Léger J. Predictors of late menarche and adult height in children with anorexia nervosa. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Sep;67(3):462–7.

129. Lai KY, de Bruyn R, Lask B, Bryant-Waugh R, Hankins M. Use of pelvic ultrasound to monitor ovarian and uterine maturity in childhood onset anorexia nervosa. Arch Dis Child. 1994 Sep;71(3):228–31.

130. Misra M. Long-term skeletal effects of eating disorders with onset in adolescence. Ann N Y Acad Sci. 2008;1135:212–8.

131. Misra M, Prabhakaran R, Miller KK, Goldstein MA, Mickley D, Clauss L, et al. Weight gain and restoration of menses as predictors of bone mineral density change in adolescent girls with anorexia nervosa-1. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Apr;93(4):1231–7.

132. Hotta M, Fukuda I, Sato K, Hizuka N, Shibasaki T, Takano K. The relationship between bone turnover and body weight, serum insulin-like growth factor (IGF) I, and serum IGF-binding protein levels in patients with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jan;85(1):200–6.

133. Katzman DK. Medical complications in adolescents with anorexia nervosa: a review of the literature. Int J Eat Disord. 2005;37 Suppl:S52–59; discussion S87–89.

134. Muñoz MT, Argente J. Anorexia nervosa in female adolescents: endocrine and bone mineral density disturbances. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2002 Sep;147(3):275–86.

135. Van den Eynde F, Treasure J. Neuroimaging in eating disorders and obesity: implications for research. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2009 Jan;18(1):95–115.

136. Lask B, Gordon I, Christie D, Frampton I, Chowdhury U, Watkins B. Functional Neuroimaging in Early-Onset Anorexia Nervosa. Int J Eat Disord. 2005;37(Suppl):S49–S51.

137. Nunn K, Frampton I, Gordon I, Lask B. The fault is not in her parents but in her insula--A neurobiological hypothesis of anorexia nervosa. Eur Eat Disord Rev. 2008 Sep;16(5):355–60.

138. Galloway AT, Lee Y, Birch LL. Predictors and consequences of food neophobia and pickiness in young girls. J Am Diet Assoc. 2003 Jun;103(6):692–8.

139. National Collaborating Centre for Mental Health (Great Britain) NI for CE (Great B. Eating disorders: core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders. Leicester: British Psychological Society; 2004.

140. Haute Autorité de santé. Anorexie mentale : prise en charge. Recommandations de bonne pratique, juin 2010. Nutr Clin Métabolisme. 2011 juin;25(2):57–74.

141. Mouren M-C, Doyen C, Le Heuzey M-F, Cook-Darzens S. Troubles du comportement alimentaire de l'enfant: du nourisson au pré-adolescent : manuel diagnostique et thérapeutique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2011.

142. Yon L, Doyen C, Asch M, Cook-Darzens S, Mouren M-C. Traitement de l'anorexie mentale du sujet jeune en unité d'hospitalisation spécialisée : recommandations et modalités pratiques. Arch Pédiatrie. 2009 Nov;16(11):1491–8.

143. Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders (Revision). Am J Psychiatry. 2000 Jan;157(Suppl 1):1–39.

144. Tric L, Agman G, Tran D, Godart N, Benmansour EL, Lamer C. Prise en charge de l'anorexie mentale en réanimation. Réanimation. 2004 Sep;13(6-7):407–16.

145. Doyen C, Cook-Darzens S, Blanchard C, Assaoui S, Asch M, Mouren MC. 28 - Anorexie mentale du sujet prépubère: une clinique et une thérapeutique dépendantes du développement. In: Vénisse J-L, Grall-Bronnec M, editors. Prévenir et Traiter les Addictions Sans Drogue : un Défi Social [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2012 [cited 2014 Mar 16]. p. 216–23. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294711367000283

146. 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.

147. Holtkamp K, Konrad K, Kaiser N, Ploenes Y, Heussen N, Grzella I, et al. A retrospective study of SSRI treatment in adolescent anorexia nervosa: insufficient evidence for efficacy. J Psychiatr Res. 2005 May;39(3):303–10.

148. Norris ML, Spettigue W, Buchholz A, Henderson KA, Gomez R, Maras D, et al. Olanzapine Use for the Adjunctive Treatment of Adolescents with Anorexia Nervosa. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2011 Jun;21(3):213–20.

149. Correll CU, Carlson HE. Endocrine and Metabolic Adverse Effects of Psychotropic Medications in Children and Adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2006 juillet;45(7):771–91.

150. Gowers S, Bryant-Waugh R. Management of child and adolescent eating disorders: the current evidence base and future directions. J Child Psychol Psychiatry. 2004 Jan;45(1):63–83.

151. Halmi KA, Eckert E, LaDu TJ, Cohen J. Anorexia nervosa. Treatment efficacy of cyproheptadine and amitriptyline. Arch Gen Psychiatry. 1986 Feb;43(2):177–81.

152. Gross HA, Ebert MH, Faden VB, Goldberg SC, Nee LE, Kaye WH. A double-blind controlled trial of lithium carbonate primary anorexia nervosa. J Clin Psychopharmacol. 1981 Nov;1(6):376–81.

153. Lask B, Fosson A, Rolfe U, Thomas S. Zinc deficiency and childhood-onset anorexia nervosa. J Clin Psychiatry. 1993 février;54(2):63–6.

154. Hill K, Bucuvalas J, McClain C, Kryscio R, Martini RT, Alfaro MP, et al. Pilot study of growth hormone administration during the refeeding of malnourished anorexia nervosa patients. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2000;10(1):3–8.

155. Leger J, Le Heuzey M-F. Ralentissement sévère de la croissance staturale chez les enfants avec anorexie mentale : essai thérapeutique par l'hormone de croissance. Neuropsychiatr Enfance Adolesc. 2012 Sep;60(6):476–7.

156. LE Grange D. The Maudsley family-based treatment for adolescent anorexia nervosa. World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA. 2005 Oct;4(3):142–6.

157. Le Grange D, Eisler I. Family interventions in adolescent anorexia nervosa. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2009 Jan;18(1):159–73.

158. Cook-Darzens S, Doyen C, Mouren M-C. Family therapy in the treatment of adolescent anorexia nervosa: current research evidence and its therapeutic implications. Eat Weight Disord EWD. 2008 Dec;13(4):157–70.

159. Lock J. Treatment manual for anorexia nervosa: a family-based approach. New York: Guilford Press; 2001.

160. Lock J, le Grange D, Forsberg S, Hewell K. Is Family Therapy Useful for Treating Children With Anorexia Nervosa? Results of a Case Series. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2006 Nov;45(11):1323–8.

161. Gowers SG. Eating disorders: cognitive behaviour therapy with children and young people. Hove, East Sussex ; N.Y: Routledge; 2009.

162. Corcos M, Lamas C, Pham-Scottez A, Doyen C. L'anorexie mentale: déni et réalités. Rueil-Malmaison: Doin; 2008.

163. Geissmann-Chambon C, Houzel D. Psychothérapies de l'enfant et de l'adolescent. Paris: Bayard; 2003.

164. Baldock E, Tchanturia K. Translating laboratory research into practice: foundations, functions and future of cognitive remediation therapy for anorexia nervosa. Therapy. 2007 May;4(3):285–92.

165. Cook D. Anorexie, boulimie : Vous pouvez aider votre enfant. Édition : Nouvelle. Paris: InterEditions; 2004. 260 p.

166. Ainsworth MDS. Patterns of attachment: a psychological study of the strange situation. Hillsdale, N.J.: Erlbaum; 1978.

167. Main M, Solomon J. Discovery of an insecure-disorganized/disoriented attachment pattern. Affective Development in Infancy. T. Berry; Yogman, Michael W. Ablex Publishing; 1986. p. 95–124.

168. Halfon O, Turganti G, Pierrehumbert B, Miljkovitch R. La contribution distincte du père et de la mère dans la construction des représentations d'attachement du jeune enfant. Enfance. 1998;51(3):103–16.

169. Byng-Hall J. Creating a secure family base: some implications of attachment theory for family therapy. Fam Process. 1995 Mar;34(1):45–58.

170. Bruch H. Eating Disorders: Obesity, Anorexia Nervosa, and the Person Within. Routledge & Kegan Paul; 1974. 416 p.

171. O'Shaughnessy R, Dallos R. Attachment research and eating disorders: a review of the literature. Clin Child Psychol Psychiatry. 2009 Oct;14(4):559–74.

172. Zachrisson HD, Kulbotten GR. Attachment in anorexia nervosa: an exploration of associations with eating disorder psychopathology and psychiatric symptoms. Eat Weight Disord EWD. 2006 Dec;11(4):163–70.

173. Cook-Darzens S. Thérapie familiale de l'adolescent anorexique: approche systémique intégrée. Dunod; 2002. 252 p.

174. Meesters C, Muris P, Hoefnagels C, van Gemert M. Social and family correlates of eating problems and muscle preoccupation in young adolescents. Eat Behav. 2007 Jan;8(1):83–90.

175. Sharpe TM, Killen JD, Bryson SW, Shisslak CM, Estes LS, Gray N, et al. Attachment style and weight concerns in preadolescent and adolescent girls. Int J Eat Disord. 1998 Jan;23(1):39–44.

176. Delannes S, Doyen C, Cook-Darzens S, Mouren M-C. Les stratégies d'attachement, leur transmission et le fonctionnement familial d'adolescentes anorexiques mentales. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2006 Sep;164(7):565–72.

177. Di Pentima L, Magnani M, Tortolani D, Montecchi F, Ardovini C, Caputo G. Use of the Parental Bonding Instrument to compare interpretations of the parental bond by adolescent girls with restricting and binge/purging anorexia nervosa. Eat Weight Disord EWD. 1998 Mar;3(1):25–31.

178. Laporte L, Marcoux V, Guttman HA. Caractéristiques des familles de femmes présentant un trouble d'anorexie mentale restrictive comparées à celles de familles témoins. Encéphale Rev Psychiatr Clin Biol Thérapeutique. 2001 Mar;27(2):109–19.

179. Cook-Darzens S. Psychopathologie. Troubles du comportement alimentaire de l'enfant: du nourisson au pré-adolescent : manuel diagnostique et thérapeutique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2011. p. 95–114.

180. Charcot J-M. De l'isolement dans le traitement de l'hystérie. 17ème Leçon recueillie par M. Gilles de la Tourette. Prog Méd. 1885;238–52.

181. Minuchin S, Rosman BL, Baker L. Psychosomatic families: anorexia nervosa in context. Harvard University Press; 1978. 372 p.

182. Palazzoli MS, Pomerans AJ. The Work of Mara Selvini Palazzoli. Northvale, N.J: Jason Aronson Inc. Publishers; 1987. 437 p.

183. Eisler I. The empirical and theoretical base of family therapy and multiple family day therapy for adolescent anorexia nervosa. J Fam Ther. 2005 May;27(2):104–31.

184. Dimitropoulos G, Carter J, Schachter R, Woodside DB. Predictors of family functioning in carers of individuals with anorexia nervosa. Int J Eat Disord. 2008 Dec;41(8):739–47.

185. De Silva P. Cognitive-behavioural models of eating disorders. Handbook of eating disorders: theory, treatment, and research. Szmukler G, Dare C, Treasure J. Wiley; 1995. p. 141–53.

186. Scourfield J. Anorexia by proxy: Are the children of anorexic mothers an at-risk group? Int J Eat Disord. 1995 décembre;18(4):371–4.

187. Stein A, Woolley H, Cooper S, Winterbottom J, Fairburn CG, Cortina-Borja M. Eating habits and attitudes among 10-year-old children of mothers with eating disorders: longitudinal study. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2006 Oct;189:324–9.

188. Neumark-Sztainer D, Eisenberg ME, Fulkerson JA, Story M, Larson NI. Family meals and disordered eating in adolescents: longitudinal findings from project EAT. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008 Jan;162(1):17–22.

189. Kipman A, Gorwood P, Mouren-Siméoni MC, Adès J. Genetic factors in anorexia nervosa. Eur Psychiatry. 1999 juillet;14(4):189–98.

190. Gorwood P, Kipman A, Foulon C. The human genetics of anorexia nervosa. Eur J Pharmacol. 2003 Nov 7;480(1-3):163–70.

191. Treasure JL, Holland AJ. Genes and the ætiology of eating disorders. The New genetics of mental illness. Mcguffin P, Murray R. Oxford; [London]: Butterworth-Heinemann ; Mental Health Foundation; 1991.

192. Gorwood P, Wohl M, Purper D. Génétique des pathologies psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent. EMC - Psychiatr. 2004 Jan;1(1):4–14.

193. Logue CM, Crowe RR, Bean JA. A family study of anorexia nervosa and bulimia. Compr Psychiatry. 1989 Mar;30(2):179–88.

194. Reich T, James JW, Morris CA. The use of multiple thresholds in determining the mode of transmission of semi-continuous traits*. Ann Hum Genet. 1972;36(2):163–84.

195. Bruder CEG, Piotrowski A, Gijsbers AACJ, Andersson R, Erickson S, Diaz de Ståhl T, et al. Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. Am J Hum Genet. 2008 Mar;82(3):763–71.

196. Holland AJ, Hall A, Murray R, Russell GF, Crisp AH. Anorexia nervosa: A study of 34 twin pairs and one set of triplets. Br J Psychiatry. 1984 Oct;145:414–9.

197. Klump KL, McGue M, Iacono WG. Age differences in genetic and environmental influences on eating attitudes and behaviors in preadolescent and adolescent female twins. J Abnorm Psychol. 2000 May;109(2):239–51.

198. Klump KL, McGue M, Iacono WG. Differential heritability of eating attitudes and behaviors in prepubertal versus pubertal twins. Int J Eat Disord. 2003 avril;33(3):287–92.

199. Plomin R, Asbury K, Dunn J. Why Are Children in the Same Family So Different? Nonshared Environment a Decade Later. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2001 avril;46(3):225–33.

200. Klump KL, Suisman JL, Burt SA, McGue M, Iacono WG. Genetic and environmental influences on disordered eating: An adoption study. J Abnorm Psychol. 2009 Nov;118(4):797–805.

201. Gershon E, Scheiber JL, Hamovit JR, Dibble ED, Kaye W, Nurnberger JL, et al. Clinical findings in patients with anorexia nervosa and affective illness in their relatives. Am J Psychiatry. 1984 Nov 1;141(11):1419–22.

202. Gottesman II, Wolfgram DL. Schizophrenia genesis: the origins of madness. New York: Freeman; 1991.

203. Bulik CM, Hebebrand J, Keski-Rahkonen A, Klump KL, Reichborn-Kjennerud T, Mazzeo SE, et al. Genetic epidemiology, Endophenotypes, and eating disorder classification. Int J Eat Disord. 2007 Nov;40(Supl):S52–S60.

204. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Kaye W. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. Am J Psychiatry. 2000 Mar;157(3):393–401.

205. Bulik CM, Sullivan PF, Fear J, Pickering A. Predictors of the development of bulimia nervosa in women with anorexia nervosa. J Nerv Ment Dis. 1997 Nov;185(11):704–7.

206. 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 décembre;22(4):339–60.

207. Kaye W, Gendall K, Strober M. Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. Biol Psychiatry. 1998 Nov 1;44(9):825–38.

208. Lilenfield LR, Kaye WH, Greeno CG, Merikangas KR, Plotnicov K, Pollice C, et al. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: Psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. Arch Gen Psychiatry. 1998 juillet;55(7):603–10.

209. Strober M, Lampert C, Morrell W, Burroughs J, Jacobs C. A controlled family study of anorexia nervosa: Evidence of familial aggregation and lack of shared transmission with affective disorders. Int J Eat Disord. 1990;9(3):239–53.

210. Holderness CC, Brooks-Gunn J, Warren MP. Co-morbidity of eating disorders and substance abuse review of the literature. Int J Eat Disord. 1994 juillet;16(1):1–34.

211. Clarke TK, Weiss ARD, Berrettini WH. The genetics of anorexia nervosa. Clin Pharmacol Ther. 2012 Feb;91(2):181–8.

212. Grice DE, Halmi KA, Fichter MM, Strober M, Woodside DB, Treasure JT, et al. Evidence for a Susceptibility Gene for Anorexia Nervosa on Chromosome 1. Am J Hum Genet. 2002 Mar;70(3):787–92.

213. Devlin B, Bacanu S-A, Klump KL, Bulik CM, Fichter MM, Halmi KA, et al. Linkage analysis of anorexia nervosa incorporating behavioral covariates. Hum Mol Genet. 2002 Mar 15;11(6):689–96.

214. Bacanu S-A, Bulik CM, Klump KL, Fichter MM, Halmi KA, Keel P, et al. Linkage analysis of anorexia and bulimia nervosa cohorts using selected behavioral phenotypes as quantitative traits or covariates. Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet. 2005 Nov 5;139B(1):61–8.

215. Ribasés M, Gratacòs M, Armengol L, de Cid R, Badía A, Jiménez L, et al. Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. Mol Psychiatry. 2003 Aug;8(8):745–51.

216. Vink T, Hinney A, van Elburg AA, van Goozen SH, Sandkuijl LA, Sinke RJ, et al. Association between an agouti-related protein gene polymorphism and anorexia nervosa. Mol Psychiatry. 2001 May;6(3):325–8.

217. Dardennes RM, Zizzari P, Tolle V, Foulon C, Kipman A, Romo L, et al. Family trios analysis of common polymorphisms in the obestatin/ghrelin, BDNF and AGRP genes in patients with Anorexia nervosa: association with subtype, body-mass index, severity and age of onset. Psychoneuroendocrinology. 2007 Feb;32(2):106–13.

218. Hinney A, Bornscheuer A, Depenbusch M, Mierke B, Tölle A, Middeke K, et al. No evidence for involvement of the leptin gene in anorexia nervosa, bulimia nervosa, underweight or early onset extreme obesity: identification of two novel mutations in the coding sequence and a novel polymorphism in the leptin gene linked upstream region. Mol Psychiatry. 1998 Nov;3(6):539–43.

219. Quinton ND, Meechan DW, Brown K, Eastwood H, Blakemore AIF. Single nucleotide polymorphisms in the leptin receptor gene: studies in anorexia nervosa. Psychiatr Genet. 2004 Dec;14(4):191–4.

220. Monteleone P, Maj M. Genetic susceptibility to eating disorders: associated polymorphisms and pharmacogenetic suggestions. Pharmacogenomics. 2008 Oct;9(10):1487–520.

221. Hammer C, Kapeller J, Endele M, Fischer C, Hebebrand J, Hinney A, et al. Functional variants of the serotonin receptor type 3A and B gene are associated with eating disorders. Pharmacogenet Genomics. 2009 Oct;19(10):790–9.

222. Collier DA, Arranz MJ, Li T, Mupita D, Brown N, Treasure J. Association between 5-HT2A gene promoter polymorphism and anorexia nervosa. Lancet. 1997 Aug 9;350(9075):412.

223. Ziegler A, Hebebrand J, Görg T, Rosenkranz K, Fichter M, Herpertz-Dahlmann B, et al. Further lack of association between the 5-HT2A gene promoter polymorphism and susceptibility to eating disorders and a meta-analysis pertaining to anorexia nervosa. Mol Psychiatry. 1999 Sep;4(5):410–2.

224. Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Masters K. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. Am J Psychiatry. 2004 Dec;161(12):2215–21.

225. Frisch A, Laufer N, Danziger Y, Michaelovsky E, Leor S, Carel C, et al. Association of anorexia nervosa with the high activity allele of the COMT gene: a family-based study in Israeli patients. Mol Psychiatry. 2001 Mar;6(2):243–5.

226. Boraska V, Franklin CS, Floyd JAB, Thornton LM, Huckins LM, Southam L, et al. A genome-wide association study of anorexia nervosa. Mol Psychiatry. 2014 Feb 11;

227. Stein AD, Rundle A, Wada N, Goldbohm RA, Lumey LH. Associations of gestational exposure to famine with energy balance and macronutrient density of the diet at age 58 years differ according to the reference population used. J Nutr. 2009 Aug;139(8):1555–61.

228. Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, et al. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. Hum Mol Genet. 2009 Nov 1;18(21):4046–53.

229. Bouchard L, Rabasa-Lhoret R, Faraj M, Lavoie M-E, Mill J, Pérusse L, et al. Differential epigenomic and transcriptomic responses in subcutaneous adipose tissue between low and high responders to caloric restriction. Am J Clin Nutr. 2010 Feb;91(2):309–20.

230. Frieling H, Römer KD, Scholz S, Mittelbach F, Wilhelm J, De Zwaan M, et al. Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. Int J Eat Disord. 2010 Nov 1;43(7):577–83.

231. Ehrlich S, Weiss D, Burghardt R, Infante-Duarte C, Brockhaus S, Muschler MA, et al. Promoter specific DNA methylation and gene expression of POMC in acutely underweight and recovered patients with anorexia nervosa. J Psychiatr Res. 2010 Oct;44(13):827–33.

232. Jencks C. Inequality: a reassessment of the effect of family and schooling in America. New York: Basic Books; 1972.

233. Coulthard H, Blissett J, Harris G. The relationship between parental eating problems and children's feeding behavior: a selective review of the literature. Eat Behav. 2004 May;5(2):103–15.

234. Kotler LA, Cohen P, Davies M, Pine DS, Walsh BT. Longitudinal relationships between childhood, adolescent, and adult eating disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001 décembre;40(12):1434–40.

235. Campbell IC, Mill J, Uher R, Schmidt U. Eating disorders, gene-environment interactions and epigenetics. Neurosci Biobehav Rev. 2011 Jan;35(3):784–93.

236. Abrams BF, Laros RK Jr. Prepregnancy weight, weight gain, and birth weight. Am J Obstet Gynecol. 1986 Mar;154(3):503–9.

237. Van der Spuy ZM, Steer PJ, McCusker M, Steele SJ, Jacobs HS. Outcome of pregnancy in underweight women after spontaneous and induced ovulation. Br Med J Clin Res Ed. 1988 Apr 2;296(6627):962–5.

238. Cnattingius S, Hultman CM, Dahl M, Sparén P. Very preterm birth, birth trauma, and the risk of anorexia nervosa among girls. Arch Gen Psychiatry. 1999 Jul;56(7):634–8.

239. Józefik B, Pilecki MW, Sałapa K. Disordered eating among mothers of Polish patients with eating disorders. Med Sci Monit. 2012;18(12):CR758–CR764.

240. WHO | BMI-for-age (5-19 years) [Internet]. WHO. [cited 2014 Mar 21]. Available from: http://who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/

241. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry. 1998;59 Suppl 20:22–33;quiz 34–57.

242. Institut national de la statistique et des études économiques. Nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles 2003. Paris: INSEE; 2003.

243. Mouren-Simeoni MC, Fontanon M, Bouvard MP, Dugas M. L'anorexie mentale chez l'enfant prépubère. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 1993 février;38(1):51–5.

244. Klump KL, Burt SA, Spanos A, McGue M, Iacono WG, Wade TD. Age differences in genetic and environmental influences on weight and shape concerns. Int J Eat Disord. 2010 décembre;43(8):679–88.

245. Matsumoto H, Takei N, Kawai M, Saito F, Kachi K, Ohashi Y, et al. Differences of symptoms and standardized weight index between patients with early-onset and late-onset anorexia nervosa. Acta Psychiatr Scand. 2001 juillet;104(1):66–71.

246. Le Heuzey M-F, Acquaviva E. anorexie mentale de l'enfant prépubère. EMC Psychiatr. 2006;

247. Mickalide A. Sociocultural factors influencing weight among males. Males with Eating Disorders. Andersen, Arnold E. New York: Psychology Press; 1990.

248. Garner DM, Olmsted MP, Bohr Y, Garfinkel PE. The Eating Attitudes Test: Psychometric features and clinical correlates. Psychol Med. 1982 Nov;12(4):871–8.

249. Nasser M. The EAT speaks many languages: review of the use of the EAT in eating disorders research. Eat Weight Disord EWD. 1997 Dec;2(4):174–81.

250. Carrot G, Lang F, Estour B, Pellet J, Wagon. Etude de l'EAT - échelle d'auto-évaluation de l'anorexie mentale - dans une population témoin et dans une population d'anorexiques. Ann Méd-Psychol. 1987;145(3):258–63.

ANNEXES

ANNEXE A. Index des Figures

FIGURE 1 – INCIDENCE EN FONCTION DE L'AGE DE DEBUT ET DU DIAGNOSTIC (NICHOLLS *ET AL.*, 2009) 28
FIGURE 2 – PRISE EN CHARGE DE L'ANOREXIE MENTALE PREPUBERE 79
FIGURE 3 – SCHEMA INTERACTIF ET DEVELOPPEMENTAL DES DIFFERENTES CAUSES DE TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT 81
FIGURE 4 – CORRELATIONS INTRA-CLASSE POUR LE SCORE TOTAL AU M-EDI DE JUMEAUX DE 11 ANS PREPUBERES, PUBERES, ET DE 17 ANS 98
FIGURE 5 – SCHEMA SIMPLIFIE DES INTERACTIONS PERIPHERIE-SYSTEME NERVEUX CENTRAL POUR LA REGULATION DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE. 106
FIGURE 6 – FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX FAVORISANT LA PERPETUATION DU CYCLE DE L'AM 118
FIGURE 7 – FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX FAVORISANT L'INTERRUPTION DU CYCLE DE L'AM 119
FIGURE 8 – COMORBIDITES PSYCHIATRIQUES DES PATIENTES 128
FIGURE 9 – CATEGORIE SOCIOPROFESSIONNELLE DES MERES – N = 17 (PCS 2003, N1) 130
FIGURE 10 – CATEGORIE SOCIOPROFESSIONNELLE DES PERES – N=17 (PCS 2003, N1) 130
FIGURE 11 – SYMPTOMATOLOGIE ALIMENTAIRE DES PARENTS 133
FIGURE 12 – REPARTITION DES RESULTATS A L'EAT-40 DES PARENTS 134
FIGURE 13 – COMORBIDITES PSYCHIATRIQUES CHEZ LES PARENTS 135
FIGURE 14 – COMPARAISON DES MOYENNES AVEC ECARTS-TYPE 139

ANNEXE B. Index des Tableaux

TABLEAU 1 – COMPARAISON DES CRITERES DIAGNOSTIQUES DE L'ANOREXIE MENTALE : DSM-IV ET CIM-10 (64) 37
TABLEAU 2 – INDICATIONS D'HOSPITALISATION (137,140) 71
TABLEAU 3 – FREQUENCE DE L'ANOREXIE MENTALE CHEZ LES APPARENTES DE SUJETS ANOREXIQUES A PARTIR DES ETUDES CONTROLEES (189) 95
TABLEAU 4 – LISTE DES ENDOPHENOTYPES OU SUBPHENOTYPES DES TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE ADAPTEE DE BULIK *ET AL.* (200) 101
TABLEAU 5 – RESULTATS DE LA META-ANALYSE CONCERNANT LES PRINCIPAUX SNP ETUDIES DANS L'ANOREXIE MENTALE SELON BORASKA *ET AL.* (223) 113
TABLEAU 6 – DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DE LA POPULATION DE PATIENTES 129
TABLEAU 7 – DONNEES PONDERALES DES PARENTS 131
TABLEAU 8 – RESULTATS DE L'EAT EN FONCTION DE LA MORPHOLOGIE DES PARENTS 134
TABLEAU 9 – CORRELATIONS ENTRE LES VARIABLES QUANTITATIVES 137
TABLEAU 10 – COMPARAISON DES DONNEES CLINIQUES DES 2 GROUPES : DAP (N= 8), SANS DAP (N=9) 138

ANNEXE C. Classification de Tanner

Stade	Pilosité pubienne homme	Pilosité pubienne femme	Testicules et pénis chez l'homme	Développement des seins chez la femme
I	Absence de pilosité pubienne ; un fin duvet couvre la zone génitale	Absence de pilosité pubienne	Testicules, scrotum et pénis de taille prépubère	Pas de seins, élévation éventuelle du mamelon et aréole petite et plate
II	Quelques poils légèrement pigmentés, droits, allongés, en général à la base du pénis	Quelques poils longs pigmentés, apparaissant sur le pourtour des grandes lèvres	Croissance du scrotum et des testicules ; peau scrotale plus rouge et augmentation du volume du pénis	Apparition du bourgeon mammaire. Le mamelon et l'aréole augmentent de diamètre et sont légèrement bombés.
III	Poils pubiens bien visibles, pigmentés, bouclés, étalés latéralement	Augmentation de la pigmentation des poils pubiens, qui commencent à friser et n'occupent qu'une petite partie du pubis	Croissance du pénis en longueur. Allongement du scrotum et augmentation du volume testiculaire	Les bourgeons mammaires et l'aréole continuent de s'élargir. Le contour des seins ne se dessine pas encore
IV	Pilosité de type adulte, plus drue	Les poils pubiens continuent de friser et deviennent plus drus ; pilosité plus dense	Le volume testiculaire et le scrotum continuent d'augmenter ; pigmentation plus marquée du scrotum ; le pénis continue de grandir et le contour du gland devient visible.	Projection antérieure de l'aréole et du mamelon pour former une seconde protubérance.
V	Pilosité adulte qui s'étend sur la surface interne des cuisses	Pilosité de type adulte en triangle qui s'étend sur la surface interne des cuisses	Les testicules, le scrotum et le pénis atteignent leur taille et leur forme adultes.	La protubérance aréolaire a disparu, le mamelon continue de saillir ; anatomie de type adulte.

ANNEXE D. EAT-40

E.A.T.
(EATING ATTITUDES TEST)
EAT-40

D.M. GARNER et P.E. GARFINKEL

Outil d'évaluation

NOM : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

PRENOM : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

SEXE : |_| AGE : |_|_| DATE : |_|_|/|_|_|/|_|_|

POIDS ACTUEL : |_|_|_| Kg |_|_|_| g

INSTRUCTIONS

Vous trouverez ci-dessous une liste de phrases décrivant des problèmes et des symptômes que vous pouvez éprouver.
Nous vous demandons de lire attentivement chaque phrase.
Pour chacune de ces phrases, vous devez cocher, à l'aide d'une croix, une et une seule des six cases qui se trouvent à droite c'est-à-dire celle qui donne la meilleure description de ce qui s'est passé au cours de la semaine qui vient de s'écouler y compris aujourd'hui. Répondez à toutes les questions sans exception.
Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse.

		Toujours	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
1	J'aime manger en compagnie.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
2	Je prépare la cuisine pour les autres mais je ne mange pas ce que je fais.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
3	Je deviens anxieux(se) avant de manger.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
4	Je suis terrifié(e) à la pensée d'être trop gros(se).	❑	❑	❑	❑	❑	❑
5	J'évite de manger quand j'ai faim.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
6	Je suis préoccupé(e) par la nourriture.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
7	J'ai eu des accès de gloutonnerie durant lesquels j'ai senti que je ne pourrai peut-être pas m'arrêter.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
8	Je découpe mes aliments en petits morceaux.	❑	❑	❑	❑	❑	❑

		Toujours	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
9	J'ai conscience de la teneur calorique des aliments que je mange.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
10	J'évite spécialement les aliments riches en hydrates de carbone (pain, pommes de terre, riz).	❑	❑	❑	❑	❑	❑
11	Je me sens gonflé(e) après le repas.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
12	Je sens que les autres préféreraient que je mange davantage.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
13	Je vomis après avoir mangé.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
14	Je me sens extrêmement coupable après avoir mangé.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
15	Le désir d'être plus mince me préoccupe.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
16	Je m'acharne à faire de l'exercice pour brûler des calories.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
17	Je me pèse plusieurs fois par jour.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
18	J'aime que mes vêtements soient moulants.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
19	Je prends plaisir à manger de la viande.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
20	Je me réveille tôt le matin.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
21	Je mange tous les jours les mêmes aliments.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
22	Quand je fais de l'exercice je pense aux calories que je brûle.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
23	J'ai des règles régulières.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
24	Les autres pensent que je suis trop maigre.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
25	Je suis préoccupé(e) à l'idée d'avoir de la graisse sur le corps.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
26	Je passe plus de temps que les autres à prendre mes repas.	❑	❑	❑	❑	❑	❑

		Toujours	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
27	J'aime bien manger au restaurant.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
28	Je prends des laxatifs.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
29	J'évite de manger des aliments sucrés.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
30	Je mange des aliments de régime.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
31	J'ai l'impression que la nourriture domine ma vie.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
32	Je montre volontiers mes capacités à contrôler mon alimentation.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
33	Je sens que les autres font pression sur moi pour que je mange.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
34	Je consacre trop de temps et je pense trop à la nourriture.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
35	Je souffre de constipation.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
36	Je me sens mal à l'aise après avoir mangé des sucreries.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
37	J'essaie d'entreprendre des régimes.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
38	J'aime avoir l'estomac vide.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
39	Je prends plaisir à essayer des aliments nouveaux et riches.	❑	❑	❑	❑	❑	❑
40	J'ai l'impulsion de vomir après les repas.	❑	❑	❑	❑	❑	❑

ANNEXE E. Questionnaire Père et Mère

Age :

Statut conjugal :

Taille actuelle : m

Poids actuel : kg

IMC :

HISTOIRE PERSONNELLE DU POIDS

Poids minimal/ âge …

Poids maximal/âge …

Au cours de votre vie, avez-vous connu une période où :

Vous avez perdu beaucoup de poids en peu de temps? OUI … NON …

Si oui, combien de kilos avez vous perdu, en combien de temps ? …

Vous avez pris beaucoup poids en peu de temps? OUI … NON …

Si oui, combien de kilos avez vous pris, en combien de temps? …

Votre poids a représenté un souci pour vous ? OUI … NON …

Vous vous êtes trouvée trop gros (se) ? OUI … NON …

Vous vous êtes trouvée trop maigre ? OUI … NON …

Vous avez eu peur de prendre du poids ou vous redoutiez de devenir trop gros (se) ? OUI … NON …

Vous avez eu une perte de libido pendant plusieurs semaines ? (P) OUI … NON …

Ce fléchissement de votre activité sexuelle était-elle liée à une perte de poids importante ? (P) OUI … NON …

OU

Vous avez eu une absence de règles de plus de 3 mois ? (en dehors des grossesses/dispositif de contraception) (M) OUI … NON …

Cette absence de règles était-elle liée à une perte de poids importante ? (M) OUI … NON …

PRATIQUES DE CONTROLE DU POIDS

Au cours de votre vie :

Avez-vous fait un régime dans le but de maigrir ? OUI … NON …

Vous est-il arrivé de jeûner pendant toute une journée dans le but d'influencer votre poids? OUI … NON …

Vous est il souvent arrivé de sauter des repas ? OUI … NON …

Vous est-il souvent arrivé de restreindre vos quantités de nourriture afin de contrôler votre poids ? OUI … NON …

Avez vous tendance à vous restreindre en aliments gras, sucrés, riches en hydrates de carbones? OUI … NON …

Avez-vous eu des crises de boulimie (prise d'énormes quantités de nourriture en peu de temps, en dehors des repas) ? OUI … NON …

Avez vous pu consommer certains aliments de manière excessive (avec la sensation de perdre le contrôle)? OUI … NON …

Avez-vous ressenti de la culpabilité après certains repas copieux? OUI … NON …

Vous êtes-vous fait vomir quand vous mangiez beaucoup ? OUI … NON …

Avez vous utilisé des médicaments afin de maintenir votre poids ou maigrir ? OUI … NON …

Avez-vous fait beaucoup de sport pour perdre du poids ? OUI … NON …

Avez-vous été particulièrement attentif au développement de votre musculature ? (P) OUI … NON …

Actuellement :

Combien de repas par jour prenez vous ? …

A quelle fréquence vous pesez-vous ? …

Votre poids est-il stable ? OUI … NON …

Etes-vous satisfait de votre poids ? OUI … NON …

Y a t-il une partie de votre corps que vous trouvez trop grosse ? OUI … NON …

Si oui, laquelle ? …

Votre alimentation est-elle une préoccupation quotidienne ? OUI … NON …

Votre alimentation est-elle différente du reste de la famille ? OUI … NON …

Vos variations de poids ont-elles un impact sur votre estime
de vous même ? OUI … NON …
Pratiquez vous une activité sportive régulière ? OUI … NON …
Si oui, laquelle ? …
Si oui, combien de temps y consacrez vous par semaine ? …

HISTOIRE FAMILIALE DU POIDS

Dans votre famille, hormis votre fille, y-a-t 'il des personnes qui :
Vous paraissent trop maigres ? OUI … NON …
Si oui, lesquelles ? …
Vous paraissent trop grosses ? OUI … NON …
Si oui, lesquelles ? …
Ont fait ou font un régime amaigrissant ? OUI … NON …
Si oui lesquelles ? …
Souffrent ou ont souffert d'un trouble des conduites alimentaires ? OUI … NON …
Si oui, lesquelles ?

Avant la maladie de votre enfant, aviez vous déjà eu des préoccupations :
Par rapport à son poids ? OUI … NON …
Par rapport à son alimentation ? OUI … NON …

Avant la maladie de votre enfant
A quelle fréquence pesiez vous votre enfant ? …
Lui aviez vous déjà fait suivre un régime dans le but de perdre
du poids ? OUI … NON …

Actuellement
Avez vous des préoccupations concernant le poids ou l'alimentation
D'un autre de vos enfants ? OUI … NON …

PRATIQUES ALIMENTAIRES FAMILIALES

Habitudes familiales :

Prenez vous vos repas tous ensemble ? OUI … NON …

Faites vous le même menu pour tous les membres de la famille ? OUI … NON …

Mangez vous devant des écrans ? OUI … NON…

Combien de temps durent les repas en moyenne ? …

La maladie de votre enfant a-t-elle modifié les habitudes alimentaires de la famille OUI … NON …

Pratiques culinaires :

Etes-vous végétariens ? OUI … NON …

Portez vous une attention particulière à la qualité nutritionnelle des aliments ? OUI … NON …

Portez vous une attention particulière à la valeur calorique des aliments ? OUI … NON …

Consommez-vous préférentiellement des produits issus de l'agriculture biologique ? OUI … NON …

Mangez-vous des légumes et fruits en abondance ? OUI … NON …

Vous arrive-t-il de faires des repas sans viande ni poisson ? OUI … NON …

Quand vous mangez de la viande, enlevez-vous le gras, la peau ? OUI … NON …

Restreignez-vous les matières grasses dans vos préparations ? OUI … NON …

Pour les achats alimentaires de la famille :

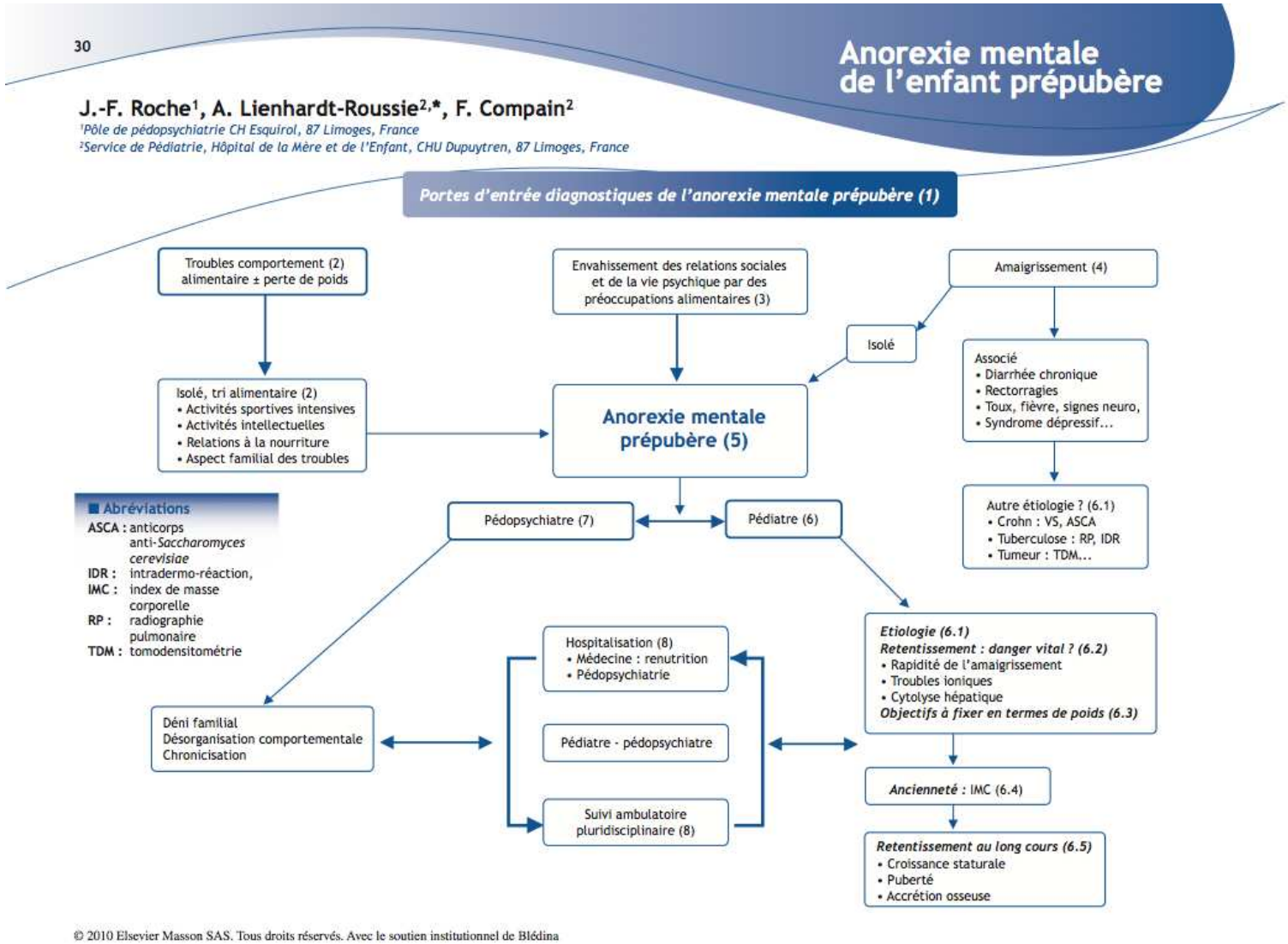
- restreignez-vous les aliments gras ? OUI … NON …
- restreignez-vous les aliments sucrés ? OUI … NON …
- restreignez-vous les produits de grignotage ? OUI … NON …
- restreignez-vous les féculents (pain, pâtes, riz, pdt) ? OUI … NON …

Consommez vous régulièrement des produits allégés OUI … NON …

Mangez-vous en petite quantité ? OUI … NON …

Avez vous modifié votre manière de cuisiner depuis le début de la maladie de votre enfant? OUI … NON...

ANNEXE F. Arbre diagnostique de l'anorexie mentale



© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. Avec le soutien institutionnel de Blédina

Arbre diagnostique - Commentaires

(1) Diagnostic : Les portes d'entrée dans le diagnostic d'anorexie mentale prépubère ne sont pas la triade classique amaigrissement-anorexie-aménorrhée, mais plus volontiers des troubles du comportement alimentaire, des troubles psychologiques, un amaigrissement. Il faut se méfier d'une préadolescente qui a débuté sa puberté et qui présente une régression du développement mammaire (diagnostic différentiel : adénome à prolactine, tumeur sellaire).

(2) Des troubles du comportement alimentaire peuvent initialement ne pas être associés à une perte pondérale. Repérer les rapports pathologiques à la nourriture, souvent dans un contexte familial (la famille a elle-même des rapports pathologiques à la nourriture). Repérer les caractéristiques du trouble de comportement alimentaire : tri progressif et sélectif avec un enfant qui peu à peu restreint et supprime des aliments de son alimentation. Rechercher une augmentation de l'activité physique (footing, natation, abdominaux) souvent méconnue des parents. Repérer les vomissements provoqués (pétéchies jugales, morsures jugales...).

(3) Symptomatologie relationnelle et comportementale allant vers la restriction des intérêts et des investissements ; envahissement par des préoccupations quant à l'image du corps et à l'alimentation volontiers déniées, banalisées, rationalisées avec l'aval de la famille.

(4) Amaigrissement : souvent découvert durant l'été, bien caché par l'utilisation de vêtements amples. Rechercher une autre étiologie somatique ou psychiatrique.

(5) Une fois *le diagnostic posé*, soit par le pédiatre, soit par le pédopsychiatre, une *consultation avec l'autre professionnel* s'impose pour mettre en place une prise en charge collaborative avec des allers-retours constants entre les deux professionnels de l'enfance.

(6) La *consultation du pédiatre* a plusieurs objectifs :

6.1 : *Affirmer l'absence d'une étiologie organique* (Crohn, tuberculose, tumeur...) ou psychiatrique (syndrome dépressif en collaboration avec le pédopsychiatre) ; retracer l'histoire de la puberté naissante si elle a existé.

6.2 : *Évaluer la gravité de l'amaigrissement* : plus qu'une valeur absolue de perte de poids, la rapidité de la perte de poids est importante, s'aider de courbes d'IMC ; évaluer les complications : cytolyse hépatique, hypophosphatémie, hypokaliémie, troubles de l'hémostase ; l'hypokaliémie peut signer la prise occulte de diurétiques, l'alcalose hypochlorémique les vomissements.

6.3 : *Fixer des poids limites* : poids de renutrition entérale, poids d'hospitalisation et contrat de poids à fixer avec les pédopsychiatres. Ne pas fixer des objectifs insoutenables, mais des objectifs pondéraux mettant l'enfant hors de danger, objectifs qui seront déjà terribles pour l'enfant ; s'aider de la courbe d'IMC, du poids idéal par rapport à la taille, de la corpulence habituelle (par exemple : renutrition quand IMC < 3e percentile et ce, jusqu'à IMC 15-20e percentile).

6.4 : *La courbe d'IMC* permet souvent de retrouver que les faits ne sont pas si récents que cela et souvent la perte de poids remonte à plusieurs mois, voire quelques années auparavant (tolérance du milieu familial ?).

6.5 : *Essayer de prévenir les complications à long terme* avec principalement un arrêt souvent définitif de la croissance, des troubles de l'accrétion osseuse, reprise ou début pubertaire.

(7) La consultation pédopsychiatrique doit apprécier la capacité personnelle et familiale de prise en compte de la dimension pathologique du trouble et évaluer les facteurs de mobilisation ou de résistance psychique ; prêter attention aux organisations familiales compliantes au symptôme.

(8) Au terme de ce premier bilan pédiatrique et pédopsychiatrique, une prise en charge sera proposée, ambulatoire ou hospitalière avec réévaluations régulières et adaptation selon évolution.

Conflits d'intérêts :

Aucun.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : Anne.Lienhardt@chu-limoges.fr

Références

Alessi NE, Krahn D, Brehm D, et al. Prepubertal anorexia nervosa and major depressive disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1989;28:380-4.

Askenazy F. Expérience de vie séparée sans rupture pour l'anorectique. Neuropsychiatr Enfance Adolesc 2009;57:240-4.

Does anorexia nervosa occur in the prepubertal years? Paediatr Child Health 2005;10:378.

Olivry E, Corcos M. Eating disorders. Prepubertal anorexia nervosa. Presse Med 1999;28:100-2.

Treasure J, Claudino AM, Zucker N. Eating disorders. Lancet 2010;375:583-93.

ANNEXE G. Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés ; reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Résumé

L'anorexie mentale (AM) est classiquement identifiée comme une pathologie grave et complexe de l'adolescence, pourtant l'incidence du trouble chez les enfants en période prépubertaire semble en augmentation depuis 30 ans. Or, l'AM prépubère reste mal connue et peu d'études concernant le modèle étiopathogénique s'intéressent à cette tranche d'âge. Une revue de la littérature préliminaire nous a permis de redéfinir les spécificités cliniques du trouble chez l'enfant, puis de déterminer l'impact des facteurs de risque familiaux, prédominants à l'émergence du trouble pour cette tranche d'âge. Les études portant sur l'AM prépubère, montrent que les facteurs environnementaux partagés au sein de la cellule familiale sont plus importants que les facteurs génétiques, bien loin des 70% d'héritabilité reconnus pour l'anorexie mentale de l'adolescent.
Nous avons réalisé une étude portant sur une population de 17 patientes suivies en ambulatoire pour une AM à début pré ou péripubertaire et leur parents (pères et mères) dont l'objectif était d'évaluer l'impact de l'environnement familial sur les difficultés alimentaires de ces jeunes patientes. Différentes mesures psychométriques nous ont aidé à définir un profil psychopathologique des parents. D'autre part, nous voulions savoir si une distinction pouvait être faite, au niveau de ce profil parental, entre les sujets présentant une forme d'AM plus « développementale » et ceux présentant une forme *de novo*, à début strictement prépubertaire. Notre étude confirme une corrélation significative entre l'intensité des préoccupations alimentaires des parents et l'âge de survenue des symptômes anorexiques. Par contre, bien que l'EDM chez les pères, la phobie sociale et les préoccupations pondérales chez les mères semble plus fréquents chez les enfants avec des difficultés alimentaires dès la petite enfance, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative entre les deux formes d'AM prépubère.

Mots-clés : anorexie mentale prépubère, début précoce, agrégation familiale, génétique, environnement, épigénétique.