



HAL
open science

Modifications physiopathologiques de la personne anorexique et conséquences sur le devenir du médicament

Lucile Delahoulière

► **To cite this version:**

Lucile Delahoulière. Modifications physiopathologiques de la personne anorexique et conséquences sur le devenir du médicament. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01812111

HAL Id: dumas-01812111

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01812111>

Submitted on 11 Jun 2018

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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Lucile Delahoulière

**Modifications
physiopathologiques de la
personne anorexique et
conséquences sur le
devenir du médicament**

**Thèse soutenue à Rennes
Le 6 décembre 2017**

devant le jury composé de :

Madame Valérie Lecureur
Maître de conférences,
Habilitée à diriger des recherches
Président du jury

**Madame Le Docteur
Anne Rucheton**
Pharmacien hospitalier
Directeur de thèse

**Madame Le Docteur
Capucine Robbe**
Pharmacien d'officine
Membre du jury



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Lucile Delahoulière

**Modifications
physiopathologiques de la
personne anorexique et
conséquences sur le
devenir du médicament**

**Thèse soutenue à Rennes
Le 6 décembre 2017**

devant le jury composé de :

Madame Valérie Lecureur
Maître de conférences,
Habilitée à diriger des recherches
Président du jury

**Madame Le Docteur
Anne Rucheton**
Pharmacien hospitalier
Directeur de thèse

**Madame Le Docteur
Capucine Robbe**
Pharmacien d'officine
Membre du jury

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences pharmaceutiques et Biologiques de Rennes - Année 2017-2018

Professeurs

BOUSTIE Joël
BURGOT Gwenola
DONNIO Pierre Yves
FAILI Ahmad
FARDEL Olivier
FELDEN Brice
GAMBAROTA Giulio
GOUGEON Anne
LAGENTE Vincent
LE CORRE Pascal
LORANT (BOICHOT) Elisabeth
MOREL Isabelle
SERGENT Odile
SPARFEL-BERLIVET Lydie
TOMASI Sophie
URIAK Philippe
VAN DE WEGHE Pierre
VERNHET Laurent

Professeurs associés

BUREAU Loïc
DAVOUST Noëlle

Professeurs émérites

CILLARD Josiane
GUILLOUZO André

Maîtres de conférences

ABASQ-PAOFI Marie-Laurence
ANINAT Caroline
AUGAGNEUR Yoann
BEGRICHE Karima
BOUSARGHIN Latifa
BRANDHONNEUR Nolwenn
BRUYERE Arnaud
BUNETEL Laurence
CHOLLET-KRUGLER Marylène
COLLIN Xavier
CORBEL Jean-Charles
DAVID Michèle
DELALANDE Olivier

DELMAIL David
DION Sarah
DOLLO Gilles
GICQUEL Thomas
GILOT David
GOUAULT Nicolas
HITTI Eric
JEAN Mickaël
JOANNES Audrey
LECURER Valérie
LE FERREC Eric
LE PABIC Hélène
LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice
LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise
MARTIN-CHOULY Corinne
MINET Jacques
NOURY Fanny
PINEL-MARIE Marie-Laure
PODECHARD Normand
POTIN Sophie
RENAULT Jacques
ROUILLON Astrid

Assistant hospitalo-universitaire

BACLE Astrid
BOUVRY Christelle

Attachés temporaires d'enseignement et de recherche

PALAZZO Claudio
VICTONI Tatiana

Remerciements

Aux membres du jury,

A Madame Anne Rucheton,

Pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir proposé ce sujet ; pour ses conseils, son aide et sa disponibilité tout au long de ce travail.

A Madame Valérie Lecureur,

Pour avoir accepté la présidence du jury.

A Madame Capucine Robbe,

Pour avoir accepté de faire partie des membres de jury de thèse et de m'avoir ouvert les portes de son officine au début de mes études.

A mes proches,**A mes parents,**

D'avoir fait de nos études une priorité, d'avoir toujours été présents au cours de ces six années d'études et pour tous les beaux moments qu'on partage ensemble tous les jours.

A mes grands-parents,

De m'avoir inculqué le sens de la réussite depuis toute petite et pour toute leur gentillesse envers moi.

A ma mamie et à Valérie,

Qui ont tout fait pour que je puisse réaliser mon stage officinal de 6^{ème} année en Guadeloupe et qui ont été présentes durant ces 6 mois.

A mes frères,

Pour leur présence et pour tous les moments que nous partageons ensemble depuis notre enfance.

A Hugo,

Pour tous les beaux moments passés ensemble et tous ceux à venir, pour ton soutien et ta présence au quotidien.

A l'ensemble de l'équipe de la pharmacie Robbe,

De m'avoir si bien accueillie au début de mes études, pour tout ce que vous m'avez appris et pour tous les souvenirs de ces différentes saisons passées au sein de la pharmacie.

A mes amis pharmaciens,

Pour tous ces souvenirs qui m'ont fait passer six formidables années.

A mes amies de première année,

Pour tous ces magnifiques fous rires qui ont abouti à une belle amitié.

Table des matières

Introduction générale	12
Première partie : Anorexie mentale : définition, origine et modifications	
physiopathologiques	13
I. Les troubles du comportement alimentaire.....	14
II. L'anorexie mentale.....	15
A. Définition de l'anorexie mentale.....	14
B. Origine de l'anorexie mentale.....	15
1. Facteurs génétiques et neurobiologiques.....	16
2. Facteurs familiaux.....	18
3. Facteurs socio-culturels.....	19
III. Critères de diagnostic de l'anorexie mentale.....	20
A. Triade de l'anorexie.....	20
B. Classifications internationales des diagnostics psychiatriques.....	22
1. DMS-IV.....	22
2. CIM-10.....	24
IV. Sémiologie de l'anorexie : complications somatiques de la dénutrition.....	25
A. Complications cardiovasculaires.....	25
B. Complications rénales.....	26
C. Hépto-gastro-entérologie	28
D. Complications endocriniennes et métaboliques	30
E. Complications hématologiques	32
F. Complications cutanées	33
G. Complications au niveau électrolytiques	34
1. Hypokaliémie.....	34

2. Hyponatrémie.....	34
3. Alcalose métabolique.....	35
4. Hypocalcémie.....	35
5. Hypomagnésémie.....	36
6. Hypophosphatémie.....	36
H. Hormones et neuromédiateurs spécifiques impliqués dans l'anorexie mentale.....	36
1. Leptine.....	36
2. Grhélina	38
V. Conséquences au niveau psychologique.....	40
A. Conduite de restriction alimentaire.....	40
B. Troubles de l'image du corps.....	40
C. Attitude de déni face aux troubles.....	41
D. Hyperactivité physique et mentale.....	41
E. Affectivité bloquée.....	42
F. Comportements à risque.....	42

Deuxième partie : conséquences sur le devenir du médicament et principales

classes médicamenteuses concernées.....	44
I. Prise en charge globale du patient anorexique.....	45
A. Approche psychologique.....	45
B. Approche nutritionnelle.....	46
C. Approche médicale.....	47
1. Psychiatrie.....	48
2. Analgésie.....	50
3. Médicaments utilisés contre l'ostéopénie.....	51

4. Hématologie.....	52
5. Hépatogastro-entérologie.....	52
5.1 Anti-ulcéreux.....	52
5.2 Antispasmodiques.....	54
6. Déplétion en phosphore.....	54
7. Supplémentation vitaminique.....	55
II. Médicaments contre-indiqués chez les patients souffrant d'anorexie mentale.....	55
A. Médicaments bradycardisants.....	55
B. Les médicaments hypokaliémisants.....	61
1. Par perte digestive.....	62
2. Par perte urinaire.....	62
3. Par transfert du potassium intracellulaire.....	65
C. Les médicaments torsadogènes.....	66
III. Modifications pharmacocinétiques et adaptations médicamenteuses.....	73
A. Phase d'absorption.....	73
B. Phase de distribution.....	74
C. Métabolisation.....	75
D. Élimination.....	76
Conclusion.....	80
Glossaire.....	81
Liste des abréviations utiles.....	82
Permis d'imprimer.....	83
Bibliographie.....	84

Table des illustrations

Figure 1 : Formule MDRD (modification of diet in renal disease).....	27
Figure 2 : Leptinémie, prise de poids et retour des cycles menstruels dans l'anorexie mentale [Rigaud, 2007].....	37
Figure 3 : Mécanismes d'action de la ghréline au niveau central pour réguler l'appétit et la prise alimentaire [Disse, 2011].....	39

Tableaux

Tableau 1 : Classification des indices de masse corporelle selon l'organisation mondiale de la santé.....	21
Tableau 2 : Relation entre Anorexie mentale et albuminémie [Aussel & Cynober, 2013].....	29
Tableau 3 : Classification des anti-arythmiques selon la classification de Vaughan-Williams.....	56
Tableau 4 : Béta-bloquants dotés d'une action sympathomimétiques intrinsèques.....	58
Tableau 5 : Médicaments torsadogènes, contre-indiqués chez les patients porteurs du syndrome du QT long congénital [Weissenburger & Davy, 2013].....	68
Tableau 6 : Tableau récapitulatif des contre-indications chez le patient anorexique.....	70
Tableau 7 : Tableau récapitulatif des trois méthodes d'adaptation posologique chez l'insuffisant rénal.....	78

Introduction générale

L'anorexie mentale est une pathologie se caractérisant par une restriction alimentaire volontaire mise en place par le malade et dont la prévalence ne cesse d'augmenter en France et dans la plupart des pays industrialisés. Cette pathologie est, de nos jours, un enjeu de santé publique majeur, touchant actuellement 1,5% de la population féminine âgée de 15 à 35 ans.

[1] L'anorexie survient généralement à la puberté, entre 14 et 17 ans, avec un pic à l'âge de 16 ans et un début généralement plus tardif pour la boulimie.

Dans les sociétés occidentales, l'influence de la mode, des médias aurait un rôle prépondérant dans l'augmentation de la prévalence de cette pathologie mais d'autres facteurs seraient concernés. En effet, l'anorexie mentale aurait une origine multifactorielle où des facteurs génétiques, neurobiologiques et socio-culturels seraient impliqués.

Bien que l'amaigrissement extrême soit un des symptômes le plus rapidement observé lors de l'évolution de la maladie, cette diminution volontaire de l'apport en nourriture a des conséquences potentiellement graves sur de nombreux organes ou encore au niveau hormonal et électrolytique. Dans une première partie, nous allons étudier l'ensemble des modifications observées chez les patients anorexiques afin de pouvoir dégager lors de la seconde partie l'impact de ces modifications sur le devenir du médicament dans l'organisme. Nous finirons par lister les classes thérapeutiques à risque chez cette population et les adaptations de traitement à mettre en place.

Première partie

Anorexie mentale : définition, origine et modifications
physiopathologiques

I. Les troubles du comportement alimentaire

L'anorexie mentale est considérée comme un des troubles majeurs du comportement alimentaire au sein des sociétés occidentales avec la boulimie. Les troubles du comportement alimentaire se définissent par des conduites alimentaires différentes de celles habituellement adoptées par des personnes vivant au sein du même environnement.

On considère alors un comportement alimentaire normal s'il répond à sa triple fonction : biologique, affective et relationnelle et contribue au maintien d'un bon état de santé. Par rapport à cette définition, on considère un comportement alimentaire pathologique si :

- La conduite alimentaire diffère de façon importante sur le plan qualitatif ou quantitatif de la conduite habituelle des individus dans le même environnement nutritionnel, social ou culturel
- La conduite alimentaire entraîne des conséquences néfastes sur la santé physique (obésité, dénutrition, carences) ou psychologiques (sentiment d'anormalité, exclusion sociale, obsession, dépression...)
- La conduite alimentaire témoigne d'une difficulté existentielle, d'une souffrance psychologique ou d'une lésion du système biologique qui contrôle la prise alimentaire.

Les troubles du comportement alimentaire se répartissent alors en deux catégories : les troubles alimentaires dits typiques comprenant l'anorexie et la boulimie et les troubles alimentaires atypiques tel que l'orthorexie* ou encore le mérycisme*. [2] De part cette définition, l'anorexie est considérée comme un trouble du comportement alimentaire dit typique.

Dans notre travail, nous nous intéresserons uniquement au sujet souffrant d'anorexie mentale, ce qui constituera notre population d'étude.

II. L'anorexie mentale

A. Définition de l'anorexie mentale

L'anorexie mentale, également nommée anorexia nervosa, provient du grec *an* qui signifie privatif *et orexis* ; appétit. Bien que signifiant étymologiquement « absence d'appétit », l'anorexie mentale se caractérise plutôt par une restriction volontaire mise en place par le malade, ainsi qu'une lutte contre la sensation de faim.

La prévalence de cette pathologie a nettement augmenté depuis quelques années. Les premières descriptions de conduite anorexique remontent à l'Antiquité et on attribue les premières descriptions physiopathologiques de l'anorexie mentale au médecin britannique William Withey Gull (hysteria aepsia) et au neuropsychiatre français Ernest Charles Lasègue (anorexia nervosa) au cours du XIXème siècle.

Aujourd'hui, nous pouvons distinguer deux formes d'anorexie : l'anorexie restrictive et l'anorexie purgative. L'anorexie restrictive se caractérisant par des apports alimentaires faibles voire inexistants alors que dans l'anorexie purgative le sujet alterne prise alimentaire et purge. Néanmoins, bien que l'anorexie soit souvent restrictive initialement, elle s'associe secondairement dans 50 à 64% des cas à des crises de boulimie. Ces deux formes d'anorexie sont donc le plus souvent intriquées et sont des maladies complexes et multifactorielles, ayant des influences biologiques et psychologiques, que nous allons évoquer maintenant.

B. Origine de l'anorexie mentale

L'anorexie mentale est une maladie complexe et de nombreuses études rapportent le rôle de différents facteurs impliqués dans la survenue de cette pathologie :

- Facteurs génétiques
- Facteurs familiaux
- Facteurs socio-culturels.

1. Facteurs génétiques et neurobiologiques [3]

De nombreuses études tentent à démontrer le rôle de facteurs génétiques dans les maladies psychiatriques dont l'anorexie. Il est vraisemblable que les facteurs génétiques ne soient pas les seuls facteurs responsables de la maladie mais interagissent avec des facteurs environnementaux. Néanmoins, 70% des facteurs de vulnérabilité dans l'anorexie passeraient par des facteurs génétiques.

En effet, certains auteurs ont montré que le risque de développer de l'anorexie mentale est d'autant plus important qu'il existe un sujet proche atteint dans la famille. Ces facteurs génétiques sont d'autant plus significatifs chez les parents au premier degré des personnes anorexiques.

Selon des études publiées dans la littérature, on note un taux de concordance plus élevé chez les jumeaux monozygotes (44%) que chez les jumeaux dizygotes (12.5%), [4] confirmant le poids des facteurs génétiques dans l'anorexie mentale. Néanmoins, leur influence a été démontrée dans le cadre de l'anorexie mentale dite restrictive et non dans l'anorexie mentale avec accès boulimiques.

L'avancée des connaissances permet de mettre en avant certains gènes candidats dans la prédisposition à l'anorexie et ces gènes sont ceux ayant notamment un rôle dans l'appétit, la satiété et la gestion du stress. Une des pistes les plus souvent envisagées concerne le gène codant pour la sérotonine. La sérotonine a un rôle majeur dans la satiété, la régulation de l'humeur, la réponse au stress, le comportement sexuel et social ou encore la thermogénèse, éléments souvent perturbés chez les sujets anorexiques.

Une publication sortie en 1997 établit le lien entre l'anorexie mentale et le gène codant pour le récepteur 5 HT₂-A, récepteur à la sérotonine. [5] Cette étude menée au sein du Bethlem

Royal and Maudsley Hospital inclue 81 femmes anorexiques et 226 sujets non malades. Les personnes participant à l'étude sont considérées comme anorexique par l'intermédiaire du CIM-10. Durant cette étude, il a été mis en avant un polymorphisme (1438G / A) dans la région du promoteur du gène 5 HT2-A. Dans la population souffrant d'anorexie mentale, la fréquence de cet allèle 1438 / A, ainsi que la fréquence du génotype 1438 / A par rapport à la population témoin sont nettement augmentées. Ces résultats montrent que le polymorphisme touchant le gène 5 HT2-A pourrait être un facteur de susceptibilité dans le développement de l'anorexie mentale. Ces résultats ont depuis été répliqués et semblent significatifs dans une population de sujets anorexiques avec une forte dimension obsessionnelle. D'autre part, en 2002, Kipman et al ont montrés que cet allèle A est associé à un âge de début plus tardif de l'anorexie mentale. [6]

Cowen et Al. [3] en 1996, ont également montré que les régimes dit hypocaloriques via une diminution des concentrations en triptophane trouvé au sein de l'alimentation et précurseur de la sérotonine entraine une hypersensibilité des récepteurs post synaptiques 5 HT2-C. Cette hypersensibilité des récepteurs à la sérotonine située au sein du noyau accumbens (aire de récompense) stimule la voie de signalisation AMPc/PKA/CART. Ceci entraine une augmentation de l'effet anorexigène du peptide de l'addiction : CART et conduit à une diminution de l'appétit et du seuil de satiété. Ceci peut montrer le rôle que la sérotonine peut avoir dans la régulation de l'appétit et l'incidence que peut avoir un régime conduit par une personne anorexique. Il a également été démontré que la stimulation des récepteurs 5 HT4 entraine une hyperactivité motrice, symptôme souvent retrouvé chez les personnes anorexiques.

Ces différentes données montrent bien que la génétique aurait un rôle non négligeable dans la susceptibilité à développer cette pathologie, interagissant notamment avec l'environnement

dans lequel se développe l'individu. On parle alors d'interaction gène-environnement. Néanmoins, les facteurs génétiques ne seraient impliqués que dans certaines dimensions de la maladie comme le perfectionnisme et d'autres facteurs doivent être pris en compte.

2. Facteurs familiaux

Certaines études mettent en avant le rôle des facteurs familiaux dans le développement de l'anorexie mentale, où différentes caractéristiques sont généralement décrites.

Une étude menée par Minuchin, Rosman et Baker [7] en 1978 a permis d'identifier quatre caractéristiques des familles des patients anorexiques, familles dit psychosomatiques, où sont décrites: l'enchevêtrement, l'hyperprotection, la rigidité des modèles relationnels et l'évitement des conflits. La restriction alimentaire serait alors pour l'adolescent un moyen de se détacher de ces désirs familiaux.

Nous pouvons également observer une exigence sociale et éducative de la part des parents, comme le décrit MacLeod en 1981 [7]. D'autre part, nous retrouvons souvent la notion d'une famille surprotectrice qui laisse peu de place à l'autonomie et à l'affirmation de la personnalité. Par ailleurs, sont décrits des troubles au niveau de la relation mère-fille, dans lesquels on observe des mères exigeantes envers leur fille mais également peu réceptives à leurs attentes. [7]

D'autre part, selon l'étude Strober [7] réalisée en 1984, le début du régime est souvent associé à un choc émotionnel comme la maladie chez l'un des membres de la famille, une augmentation des conflits entre les parents ou encore à l'absence du père à la maison. On peut également ajouter à ces éléments le divorce, les abus sexuels ou physiques, ou la perte du travail par l'un des parents.

Il semblerait également dans ces familles surprotectrices, que les moqueries ou les remarques déplaisantes faites par l'un des membres de la famille puisse engendrer une perte de confiance en soi et une volonté de maigrir chez les adolescents.

Toutefois, les familles des patients anorexiques ne présentent pas l'ensemble de ces caractéristiques mais généralement des points communs à ces différents critères. [8]

3. Facteurs socio-culturels

Au niveau culturel

L'anorexie est de nos jours, une pathologie essentiellement retrouvée dans les sociétés occidentales. En effet, dans ces pays industrialisés, les médias, la publicité véhiculent cette image de minceur, symbole de réussite mais qui n'a pas toujours été de mise. Durant de nombreux siècles, les formes féminines sont mises en avant et reconnues comme symbole de féminité.

Dès le milieu du XXème siècle, les valeurs traditionnelles évoluent et l'image du corps de la femme également. Dès leur plus jeune âge, les enfants sont exposés à ce culte de la minceur. Au contraire, le surpoids est généralement assimilé à une situation d'échec. Or comme le souligne Garfinkel et Kaplan [7] en 1986, bien que la plupart des jeunes filles soient soumises à cette pression sociale seule une minorité, plus vulnérable sur le plan psychologique développent de l'anorexie mentale.

Cette valorisation sociale de la minceur peut alors encourager, valoriser et banaliser au départ cette conduite de restriction alimentaire. Celle-ci peut donc passer longtemps inaperçue par la patiente mais également par son entourage. Cette quête anorectique devient ensuite une obsession de la part du sujet, voire compulsive car ne suffisant jamais assez au désir de minceur. [8]

Au niveau social

D'un point de vue social, comme le souligne Garner *et Al.* [7] en 1982, les patients anorexiques éprouvent généralement des troubles au niveau relationnel. On retrouve généralement chez ces patients un sentiment d'infériorité, une grande sensibilité face au regard d'autrui, et des difficultés à s'insérer dans un groupe de pairs [7]. Ces personnes souvent isolées au niveau social, chercheront par leur extrême maigreur à susciter de l'intérêt et à faciliter leur insertion.

L'anorexie mentale est donc une maladie complexe où différents facteurs sont généralement impliqués. La génétique joue un rôle non négligeable, mais interagit avec d'autres facteurs environnementaux notamment des facteurs familiaux et socio-culturels. La connaissance de ces différents facteurs permet aujourd'hui une prise en charge globale du patient en tenant compte de toutes ces dimensions.

III) Critères de diagnostic de l'anorexie mentale

A. La triade caractéristique

Le diagnostic clinique de l'anorexie mentale repose sur une triade caractéristique qui comprend trois critères : l'anorexie, l'amaigrissement et l'aménorrhée. Ces trois critères sont généralement les premiers recherchés par les praticiens pour poser le diagnostic.

Anorexie

L'anorexie correspond à la restriction alimentaire mise en place par le malade, ainsi que la lutte contre la sensation de faim. On parle également de sitiophobie*, qui correspond au sens large à un refus total de nourriture ou de certains aliments. Ce symptôme est généralement le symptôme qui survient en premier et qui est prédominant.

L'Amaigrissement

L'amaigrissement, deuxième élément de la triade de l'anorexie, est généralement un critère de diagnostic majeur chez les personnes malades. Cet amaigrissement est mesuré le plus souvent grâce à l'indice de masse corporel ou I.M.C. L'indice de masse corporel largement utilisé par le monde médical se mesure à l'aide de la formule :

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{poids (en kg)} / \text{taille}^2 \text{ (en m)}$$

L'organisation mondiale de la santé (O.M.S) a ainsi mis en place une classification grâce aux valeurs trouvées par cette formule, qui permet d'établir une relation entre le poids et la taille de la personne.

Classification de l'IMC (kg/m²)	
IMC < 16	Insuffisance pondérale grave
16 < IMC < 17	Insuffisance pondérale modérée
17 < IMC < 18,50	Insuffisance pondérale légère
18,5 < IMC < 25	Corpulence optimale
25 < IMC < 30	Légère surcharge pondérale
30 < IMC < 40	Obésité modérée
IMC > 40	Obésité grave

Tableau 1 : Classification des indices de masse corporelle selon l'organisation mondiale de la santé

Nous pouvons parler d'insuffisance pondérale dès lors que l'I.M.C est inférieur à 18.5 et d'insuffisance pondérale grave quand il devient inférieur à 16. L'I.M.C est une méthode de mesure très utilisée par le corps médical pour évaluer la dénutrition des patients. Cependant, une perte de poids de plus de 15% par rapport au poids d'équilibre d'un patient peut également être un critère diagnostique, notamment chez les patients anorexiques.

Aménorrhée

L'aménorrhée se définit par une absence totale de règles chez la femme non ménopausée et est retrouvée chez 95% des malades de sexe féminin. Lorsqu'elle est secondaire, elle se caractérise par l'absence de trois cycles menstruels consécutifs. Chez les jeunes filles pré-pubères, l'aménorrhée peut également être primaire.

B. Classification internationale des diagnostics psychiatriques

Outre cette triade caractéristique, les médecins ont généralement recours à des classifications de référence au niveau international pour les pathologies mentales telles que le DSM-IV (diagnostic and statistical manual of mental disorders) et le CIM-10 (classification internationale des maladies) publiée par l'organisation mondiale de la santé.

1. DSM-IV

Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux est un ouvrage de référence publié par l'association américaine de psychiatrie décrivant et classifiant les troubles mentaux. Cet ouvrage reprend différents critères de diagnostic de l'anorexie et différencie notamment les deux types d'anorexie mentale.

Critères diagnostiques de l'anorexie mentale

- A. Refus de maintenir le poids corporel au niveau ou au-dessus d'un poids minimum normal pour l'âge et pour la taille (par exemple 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).
- B. Peur intense de prendre du poids ou de devenir gros, alors que le poids est inférieur à la normale.
- 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.
- D. Chez les femmes post-pubères, aménorrhée, c'est-à-dire absence d'au moins trois cycles menstruels consécutifs. (Une femme est considérée comme aménorrhéique si les règles ne surviennent qu'après administration d'hormones, par exemple oestrogènes).

Suite à ces critères de diagnostic, le DMS-IV différencie l'anorexie dite restrictive et l'anorexie dit purgative. Spécifier le type :

Type restrictif (restricting type) : pendant l'épisode actuel de l'anorexie mentale, 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'est-à-dire laxatifs, diurétiques, lavements).

Type purgatif (purging type) : pendant l'épisode actuel d'anorexie mentale, le sujet a, de manière régulière, présenté des crises de boulimie et/ou recouru aux vomissements provoqués ou à la prise de purgatifs (c'est-à-dire laxatifs, diurétiques, lavements).

2. CIM-10

L'organisation mondiale de la santé a également publiée une classification internationale des maladies, où des critères de diagnostic sont établis pour l'anorexie mentale.

Le diagnostic de l'anorexie mentale repose alors sur la présence de chacun de ces éléments :
[9]

- A. Poids corporel inférieur à la normale de 15 % (perte de poids ou poids normal jamais atteint) ou index de masse corporelle de Quetelet inférieur ou égal à 17,5).
Chez les patients pré-pubères, prise de poids inférieure à celle qui est escomptée pendant la période de croissance.
- B. La perte de poids est provoquée par le sujet par le biais d'un évitement des « aliments qui font grossir », fréquemment associé à au moins une des manifestations suivantes : des vomissements provoqués, l'utilisation de laxatifs, une pratique excessive d'exercices physiques, l'utilisation de « coupe-faim » ou de diurétiques.
- C. Une psychopathologie spécifique consistant en une perturbation de l'image du corps associée à l'intrusion d'une idée surinvestie : la peur de grossir. Le sujet s'impose une limite de poids inférieure à la normale, à ne pas dépasser.
- D. Présence d'un trouble endocrinien diffus de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique avec aménorrhée chez la femme (des saignements vaginaux peuvent toutefois persister sous thérapie hormonale substitutive, le plus souvent 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 la sécrétion d'insuline.

- E. Quand le trouble débute avant la puberté, les manifestations de cette dernière sont retardées ou stoppées (arrêt de la croissance ; chez les filles, absence 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.

Ces critères de diagnostic sont des critères de référence au niveau international pour l'ensemble du monde médical et sont utilisés au quotidien. Au-delà de ces critères de diagnostic retrouvés chez la plupart des malades, l'anorexie mentale a des conséquences néfastes au niveau de nombreux organes vitaux, s'accompagnant également de variations au niveau hormonal et électrolytique. Toutes ces variations que nous allons évoquer ont un impact direct sur le métabolisme du médicament au sein de l'organisme que nous verrons au sein de la deuxième partie.

Afin de mieux comprendre la nécessité d'adapter les posologies chez les patients anorexiques, nous allons étudier ces différents paramètres rencontrés dans notre population d'étude.

IV) Sémiologie de l'anorexie : complications somatiques de la dénutrition

A. Complications cardiovasculaires

Au niveau cardio-vasculaire, les complications sont fréquentes chez les patients anorexiques et seraient à l'origine d'un tiers des décès. La plupart des patients souffrent en effet de bradycardie avec une fréquence cardiaque basse inférieure à 50 battements/minute. Les

fréquences rencontrées les plus basses sont de l'ordre de 35 battements/minute. [10] La bradycardie est une réponse adaptative de l'organisme face à l'état de jeûne, en relation avec la chute du métabolisme de base et disparaît généralement lors de la phase de renutrition. Pour les mêmes raisons, ces patients souffrent également régulièrement d'hypotension artérielle. Au niveau de l'électrocardiogramme, certaines études rapportent un allongement de l'espace QT, en lien direct avec des cas de mort subite. [11] Néanmoins, ce risque de trouble du rythme ventriculaire est relativement faible lorsqu'il ne s'ajoute pas un facteur électrolytique ou médicamenteux tel que la prise de laxatifs.

B. Complications rénales

La fonction rénale est définie par le débit de filtration glomérulaire qui correspond au volume d'ultrafiltrat glomérulaire formé par unité de temps. Il est nécessaire afin d'établir le D.F.G (débit de filtration glomérulaire) d'avoir recours à différentes formules s'appuyant sur différents paramètres dont la créatinémie.

Chez un adulte, il est couramment utilisé la formule de Cockcroft et Gault. Néanmoins, l'estimation de la filtration glomérulaire via cette formule au sein de notre population semble faussée s'appuyant sur le taux de créatinine sérique et le poids du patient. Or la créatinine est un composant azoté, produit du métabolisme musculaire et excrété dans l'urine qui dépend de la masse musculaire du sujet et qui est à fortiori fortement diminué chez les patients anorexiques. A cause de cette diminution de la masse musculaire ainsi que des apports alimentaires diminués, l'estimation de la filtration glomérulaire par l'intermédiaire de cette formule n'est pas représentative. Une autre formule semble plus juste pour estimer cette valeur : la formule du M.D.R.D (Modification of Diet in Renal Disease study equation).

$$\text{DFG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186.3 \times (\text{Créatinémie}/88,4) - 1,154 \times \text{âge} - 0,203 \times \text{I} \times \text{k genre}$$

- Âge en années
- Créatinémie en $\mu\text{mol/L}$

Facteurs de correction

- ✓ I chez un patient de sexe masculin : 1
- ✓ I chez un patient de sexe féminin : 0,742
- ✓ Kgenre si patient afro-américain : 1.212, sinon K = 1

Figure 1 : Formule MDRD (modification of diet in renal disease) [12]

L'estimation de la filtration glomérulaire via cette formule est plus fiable pour tout patient dénutri. Il est primordial ensuite de convertir le débit de filtration glomérulaire en ml/min qui est exprimé en ml/min/1.73 m² pour adapter le débit de filtration glomérulaire à la réelle surface corporelle des patients, notamment dans le cadre de l'anorexie mentale.

Un autre marqueur semblerait également judicieux d'utilisation : la cystatine C, molécule indépendante de la masse musculaire et du régime alimentaire. Cette molécule est librement filtrée par le glomérule et métabolisée complètement au niveau des cellules tubulaires, ce qui en fait un paramètre de choix pour l'estimation du débit de filtration glomérulaire au sein de notre population d'étude. Cependant, son coût élevé entraîne une utilisation encore très faible au quotidien.

L'utilisation de ces formules a permis de constater chez plus de la moitié des patients anorexiques, une altération de la fonction rénale avec protéinurie ainsi qu'une diminution de

la filtration glomérulaire. Cette diminution de la filtration glomérulaire, a un impact direct sur de nombreuses molécules à élimination rénale que nous verrons au sein de la deuxième partie.

Les patients anorexiques souffrent également d'œdèmes d'origine multifactorielle : rétention d'eau par une augmentation du taux de cortisol et hyperaldostéronisme secondaire, ainsi qu'en cas d'hypothyroïdie secondaire. La présence de ces œdèmes peut également être le résultat de pratiques à risque tel que la potomanie où le sujet ingère de grande quantité d'eau. [13] L'utilisation répétée de laxatifs contenant de l'hydroxyde de magnésium peut également altérer la fonction rénale du patient anorexique à l'origine de la formation de lithiases. [14]

C. Hépto-gastro-entérologie

Les anomalies du bilan hépatique sont fréquentes dans notre population d'étude : on parle alors d'hépatite aigüe de dénutrition. Rivera-Nieves et al. [15] ont démontré que cette cytolysé hépatique est directement corrélée au degré de perte de poids, et régresse spontanément lors de la phase de renutrition du patient.

L'hépatite aigüe de dénutrition est majoritairement cytolytique avec une augmentation du taux de transaminases et associée à une insuffisance hépatique avec chute des facteurs de coagulation. L'étiologie de cette hépatite aiguë serait double : ischémique par hypo-perfusion et par autophagie des cellules hépatiques dans un contexte de restriction calorique intense. [15]

En ce qui concerne l'albumine, protéine d'origine hépatique et marqueur biologique le plus utilisé pour le diagnostic ou le suivi d'une dénutrition, certaines études rapportent le fait que son taux reste longtemps normal malgré une perte de poids considérable chez le sujet anorexique. Chez les patients anorexiques, on constate en effet peu de manifestations cliniques et peu de signes biologiques et lorsque ceux-ci sont présents ils reflètent alors la

gravité de la maladie. Selon les études, ce marqueur protéique nutritionnel resterait normal jusqu'à un IMC inférieur à 12 kg/m². D'après la littérature, Rigaud et al., rapportent que sur 413 femmes souffrant d'anorexie mentale ayant un IMC compris entre 11.1 et 17, seul 6% de ces patientes présentent une albuminémie inférieure à 35g/L. [16]

Tableau 2
Albuminémie et anorexie mentale. Valeurs de l'albuminémie et de l'IMC chez des patientes anorexiques mentales.

IMC (kg/m ²)	< 12, n=16	12-14, n=35	14-16, n=35	16-18, n=21	> 18, n=13
Albuminémie (g/L)	32,4 ± 5,1	40,2 ± 6,9	41,8 ± 6,3	43,4 ± 6,4	41,1 ± 7,2

Selon [12].

Tableau 2 : Relation entre anorexie mentale et albuminémie [17]

Il semblerait qu'il existe une adaptation de l'organisme face cette restriction protéino-énergétique et dans le cadre de l'anorexie mentale l'albumine n'est pas le reflet de la dénutrition. Cette diminution des taux d'albumine à un stade extrêmement avancé de la maladie aura donc un impact faible sur la distribution du médicament au sein de l'organisme. [18] D'autre part, nous remarquons que ces patients souffrent fréquemment d'hypercholestérolémie, certainement causé par l'hypothyroïdie, constatation surprenante au sien de cette pathologie où la restriction volontaire de nourriture et l'état de dénutrition extrême devrait conduire à un état d'hypocholestérolémie.

En ce qui concerne la fonction digestive de l'organisme, on note un ralentissement de la vidange gastrique, fonction étant sous contrôle nerveux et hormonal ainsi qu'une atonie intestinale souvent provoqués par la prise répétée de laxatifs pouvant engendrer une constipation sévère chez les patients.

On note également une variation du pH gastrique. En effet, les personnes souffrant d'anorexie mentale souffrent généralement d'insuffisance rénale, qui provoque alors une hypersécrétion

d'urée dans la salive. L'urée, est alors déglutie et arrive au niveau de l'estomac où elle est convertie en ions ammoniums par les uréases gastriques. Cela conduit directement à une augmentation du pH gastrique chez ces patients. Cette augmentation de pH entraîne alors une modification de la ionisation, de la dissolution et de la biodisponibilité des médicaments pH dépendants.

D'autre part, de nombreuses complications gastro-intestinales et bucco-dentaires sont la conséquence des pratiques purgatives et du stress mécanique qu'elles engendrent, ainsi qu'aux propriétés érosives du liquide gastrique. Parmi celles-ci, nous pouvons citer : l'érosion dentaire, caries, gingivites, stomatites, voire la chute des dents par déchaussement. Outre ces complications, ces pratiques purgatives peuvent être à l'origine d'une hypertrophie des parotides par une sollicitation excessive des glandes salivaires, ainsi qu'une altération des muqueuses bucco pharyngées et digestives par la répétition des vomissements provoqués : ulcérations œsogastriques, œsophagites, reflux gastro-œsophagien, rupture gastro-intestinale.

D. Complications endocriniennes et métaboliques

CROISSANCE OSSEUSE

L'apparition d'une dénutrition sévère avant la fin de la puberté entraîne souvent un arrêt de la croissance avec un risque de déficit sur la taille finale. D'ailleurs, nous constatons une ostéopénie détectable directement par ostéodensitométrie, corrélée à la durée de l'anorexie mentale et au pourcentage de perte de masse corporelle. Cette ostéopénie est corrélée à la baisse en estrogènes mais d'autres facteurs étiologiques tels que la baisse en facteur de croissance : IGF-1 est mis en avant. [18]

PERTURBATIONS METABOLIQUES

On constate des signes d'hypométabolisme, réactions de l'organisme face à cet état de dénutrition extrême, tel qu'un état d'hypothermie ou encore de l'hypoglycémie pouvant aller dans de rares cas jusqu'au coma.

PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES

- **Hormones thyroïdiennes**

On note une diminution de leur concentration lors de la phase de jeûne. On parle alors de syndrome de basse T3. Cette diminution importante de T3 est généralement associée à des taux de T4 et TSH dans la limite basse normale. Cependant, dans certains cas on retrouve des taux bas de T4, T3 et TSH.

Le but de cette hypothyroïdie est de diminuer la dépense énergétique de repos afin de limiter la perte de poids chez les malades. Cette hypothyroïdie fonctionnelle serait alors responsable de la baisse de température corporelle, de la frilosité et des troubles cutanéomuqueux (sécheresse de la peau, lanugo, et perte de cheveux) ainsi que de la constipation dont souffrent les malades. Lors de la phase de renutrition, les hormones thyroïdiennes augmentent dans un délai de 3 à 4 semaines. Aucun traitement n'est nécessaire car nous sommes dans le cadre d'une hypothyroïdie adaptative.

- **Cortisol**

Lors de la phase de jeûne, nous constatons généralement une augmentation du cortisol libre et du cortisol urinaire. L'ACTH est généralement augmenté. Cette augmentation peut être attribuée à l'état de stress physiologique dû à la dénutrition sévère et également à l'hyperactivité physique. Néanmoins, l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien peut être expliquée par l'augmentation de l'activité de la vasopressine dont le but

serait d'augmenter une pression artérielle rendue trop basse par la dénutrition. Cet excès de vasopressine pourrait alors favoriser l'acrocyanose* (pseudo-syndrome de Raynaud) dont souffre 15 à 20 % des maladies et également augmenter l'anxiété chez les patients. [19] Cet hypercorticisme pourrait également être un facteur de développement de l'ostéoporose. Cependant, lorsque l'IMC est inférieur à 15 kg/m², on observe à l'inverse un hyperaldostéronisme secondaire à la dénutrition.

- **Hormones sexuelles**

Dans la majorité des cas, nous observons un effondrement des taux d'estriol, d'estrone, de progestérone et de testostérone. Cet hypogonadisme serait alors en partie responsable de l'aménorrhée retrouvée chez la plupart des femmes anorexiques.

PERTURBATIONS IONIQUES

Pour conclure, lorsque l'IMC est inférieur à 15 kg/m², nous pouvons constater un inversement du rapport Na⁺/K⁺ urinaire par hyperaldostéronémie. On constate alors une augmentation du taux de sodium et au contraire une diminution du taux de potassium. Cela serait dû uniquement à la dénutrition sévère et corrigé lorsque l'IMC devient supérieur à 15kg/m². Cet inversement du taux de Na⁺/K⁺ explique la mise sous régime hyposodé lorsque l'IMC est inférieur à 15 kg/m².

E. Complications hématologiques

Des anomalies hématologiques sont fréquemment observées au cours de l'anorexie mentale notamment une anémie ainsi qu'une leucopénie. L'anémie, dans le cadre de l'anorexie mentale est généralement macrocytaire, c'est-à-dire qu'on observe une augmentation du

volume globulaire moyen (supérieur à 100 fL). La leucopénie, quant à elle, touche majoritairement la lignée neutrophile.

Nous pouvons rapporter également des cas plus rares de pancytopenie ainsi que de transformation gélatineuse de la moelle. Cette transformation gélatineuse de la moelle est une maladie grave et rare retrouvée à un stade avancé de dénutrition.

Son étiologie n'est pas encore clairement identifiée mais plusieurs hypothèses sont avancées.

La première hypothèse serait le dépassement des capacités d'adaptation nutritionnelle de la moelle osseuse au cours des carences glucido-énergétiques mis en place par les patients. La deuxième hypothèse serait l'effondrement de l'architecture intramédullaire entraînant alors la disparition du support de l'hématopoïèse. La dernière hypothèse, récemment découverte serait une insuffisance sécrétoire en facteurs de croissances hématopoïétiques comme l'érythropoïétine ou le G-CSF induisant alors les cytopénies.

Cette transformation gélatineuse de la moelle osseuse est généralement de mauvais pronostic mais peut régresser lors de la phase de renutrition. [15]

F. Complications cutanées

Nous pouvons constater des signes somatiques de carence avec une fonte musculaire notable, des joues creusées, des phanères fragilisés (cheveux sec et ternes, ongles cassants), un teint cadavérique ainsi qu'un effacement des formes féminines chez les patients de sexe féminin. Par ailleurs, la peau des patients se recouvre généralement d'un lanugo* au niveau des joues, dos et avant-bras ainsi qu'une hypertrichose*.

Un œdème de carence peut être également observé au niveau des chevilles et au niveau péri-orbitaire dû à un manque important en protéines, ainsi que de l'acrocyanose* dûe à un excès de vasopressine.

G. Conséquences au niveau électrolytique

1. Hypokaliémie

L'hypokaliémie est un facteur important dans l'anorexie mentale, car associée à un allongement de l'espace QT et à une bradycardie, elle constitue un facteur de risque de troubles du rythme et de mort subite. Selon une étude réalisée sur 99 patients anorexiques, Alvin et al. ont rapporté une proportion de 21 % d'hypokaliémie (inférieure à 3,5 mmol/L) chez ces sujets.

L'étiologie de l'hypokaliémie est multifactorielle : déficit d'apport au sein de l'alimentation mais également de part des pratiques mis en place par les patients anorexiques. L'abus de laxatifs ou de lavements, la pratique de vomissements répétés, la prise de diurétiques aggravent ce facteur électrolytique. Selon Rigaud, une kaliémie inférieure à 2,5 mmol/L est le témoin indiscutable de pratiques purgatives. Les valeurs de la kaliémie se corrigent lors de la phase de renutrition. Néanmoins, il convient d'une vigilance lors de cette phase pour ne pas entraîner une correction trop rapide qui pourrait être responsable de troubles du rythme de type hyperkaliémie par variation brutale du rapport potassique intra et extracellulaire maintenu normal. [10]

Les médicaments allongeant l'espace QT comme les anti-arythmiques doivent donc être évités chez les patients anorexiques, comme il sera évoqué au sein de la deuxième partie.

2. Hyponatrémie

L'hyponatrémie est un trouble hydro-électrolytique retrouvé chez environ 8% des patients. Ce trouble se caractérise par une concentration en sodium inférieure à 136 mmol/L dans le plasma sanguin. La prise par le patient de diurétiques ou encore l'absorption d'eau en grande quantité

peut être responsable de ce trouble électrolytique. Cette diminution de sodium n'est pas sans conséquence et peut être alors responsable d'œdèmes périphériques lorsque les concentrations deviennent inférieures à 100-115 mmol/L, avec risque d'œdème cérébral qui se manifeste par des céphalées aiguës, des vomissements, une ataxie* ou des crises épileptiques généralisées, voire le coma ou le décès du patient. [13]

3. Alcalose métabolique

L'alcalose métabolique correspond à un trouble de l'équilibre acide-base qui se définit par une augmentation du pH au sein du secteur extracellulaire. Les causes les plus fréquentes d'alcalose métabolique sont : une hypovolémie, des vomissements répétés, la prise excessive de diurétiques et l'hypokaliémie. Ces différents phénomènes sont responsables d'une perte d'ions H^+ et d'ions chlore ; à l'origine alors d'une accumulation d'ions HCO_3^- responsable de l'alcalose métabolique.

L'augmentation d'ions bicarbonate est la conséquence de la déplétion volémique mais elle est également liée à un hyperaldostéronisme secondaire. En effet, l'augmentation de l'aldostérone provoquée par une diminution d'au moins 15% de la volémie, peut augmenter la réabsorption de sodium, augmenter l'excrétion d'ions chlorure et élever les concentrations d'ions HCO_3^- . [13] [20]

4. Hypocalcémie

L'augmentation du taux de cortisol, ainsi que les faibles apports alimentaires peuvent également être à l'origine d'une hypocalcémie. Les conséquences de cette diminution du taux de calcium au sein de l'organisme peuvent être de l'ordre de : crampes, de myopathies, de troubles au niveau d'électrocardiogramme et de crises d'épilepsie.

5. Hypomagnésémie

Le taux en magnésium est généralement abaissé chez les patients anorexiques de par les faibles apports alimentaires et la prise répétée pour certains patients de diurétiques, le magnésium étant éliminé par voie rénale. Cette baisse du taux de magnésium peut être à l'origine de crampes chez les patients.

6. Hypophosphatémie

L'hypophosphatémie peut être retrouvée chez les sujets à risque de dénutrition sévère comme les patients anorexiques. L'hypophosphatémie sévère est liée à une morbidité et une mortalité significative mais reste cependant relativement faible (environ 7 à 9% des admissions en réanimation des patients anorexiques). Une carence en phosphore survient rarement suite à un manque d'apport alimentaire isolé. En effet, chez les patients souffrant de dénutrition sévère comme les patients anorexiques, cette déplétion phosphorée fait intervenir deux mécanismes. D'une part, un apport alimentaire insuffisant en phosphore d'autre part, une carence en vitamine D, qui favorise l'excrétion rénale de phosphore via une hyperparathyroïdie secondaire. L'hypophosphatémie, comme nous allons le voir au cours de la deuxième partie, est un élément qui doit être corrigé dans le cadre de la prévention du syndrome de renutrition.

[10] [21]

H. Hormones et neuromédiateurs spécifiques impliqués dans l'anorexie mentale

1. Leptine

Le taux de leptine, hormone de satiété, produite par les adipocytes est directement corrélée à l'indice de masse corporelle et au pourcentage de masse corporelle. Chez les sujets non malades, cette hormone exerce un rétrocontrôle sur l'hypothalamus, régulateur des centres de satiété et de la faim. Ce rétrocontrôle entraîne une inhibition de la sécrétion du neuropeptide Y (NPY) ayant un rôle dans la prise alimentaire et la thermogénèse.

En cas de jeûne chronique comme observé chez les patients anorexiques, on observe un effondrement des taux de leptine. Normalement, la diminution du taux de leptine a pour but de stimuler la prise alimentaire et de diminuer le métabolisme énergétique pour lutter contre la perte de poids. Cependant, chez les sujets anorexiques, ce mécanisme adaptatif semble inefficace car refusé par les patients.

De plus, le taux de leptine varie normalement selon le nyctémère avec un maximum atteint entre minuit et le début de la matinée. Or, chez les patients souffrant d'anorexie mentale, ces variations au cours de la journée semblent s'effacer.

Certaines études constatent également l'influence de la leptine sur les cycles menstruels, comme nous allons le voir ci-dessous.

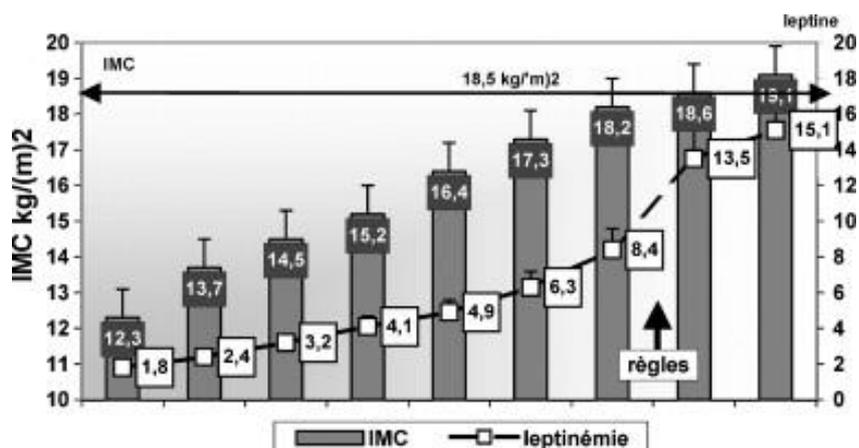


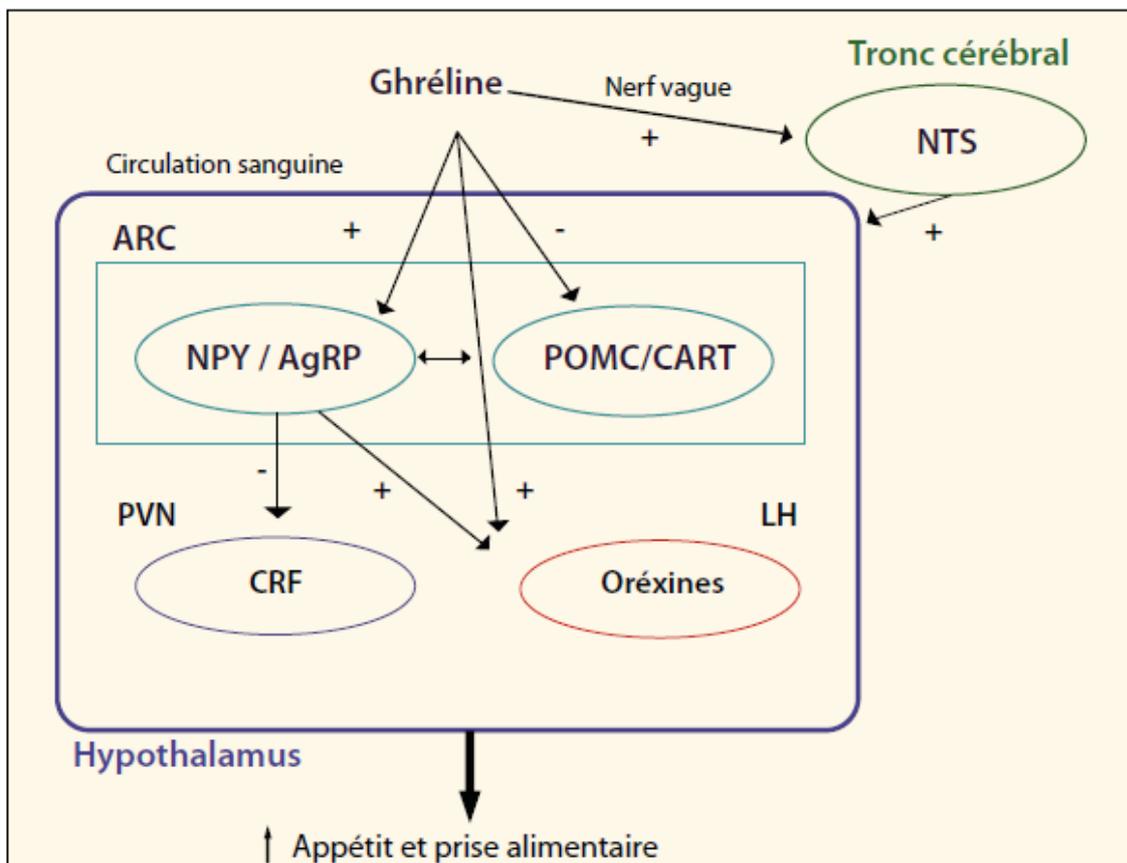
Figure 2 : Leptinémie, prise de poids et retour des cycles menstruels dans l'anorexie mentale [19]

Selon ce graphique, nous remarquons que lorsque l'IMC devient supérieur à 18,5 kg/m², le taux de leptine augmente de façon franche corrélé alors à une réapparition des règles (dans environ 87 % des cas). [17] Ce lien entre la leptine et l'aménorrhée est dû à la présence de récepteurs à la leptine au niveau des tissus périphériques et notamment au niveau des ovaires. La mise en évidence des récepteurs à la leptine dans différentes structures cérébrales et hypothalamiques confirme sa capacité à intervenir à ce niveau en modulant les sécrétions neuropeptidiques. La diminution du taux de leptine est un frein direct de l'axe gonadotrope. D'autres études ont en effet confirmé l'hypothèse d'un lien entre la leptine et son rôle sur la régulation gonadotrope et ovarienne par l'intermédiaire d'une injection de leptine chez des souris ob/ob, ayant un déficit congénital en leptine et étant infertiles. Cette injection entraîne alors une augmentation du taux de gonadotrophines circulantes, induit un follicule ovarien et restaure une fertilité chez les souris, ce qui prouve l'implication de la leptine sur les fonctions gonadotropes et ovariennes. [19]

2. Ghréline

La ghréline, peptide de 28 acides aminés, est synthétisée au niveau périphérique au niveau de l'estomac et du jéjunum mais également au niveau central au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus. Nous constatons lors de l'anorexie mentale une augmentation franche de ce peptide qui est au contraire diminué chez les sujets obèses.

Cette augmentation du taux de ghréline a pour but d'augmenter la sensation de faim chez les sujets anorexiques. L'influence de la ghréline sur la régulation de la balance énergétique passe par une activation des neurones hypothalamiques du noyau arqué sécrétant des neuropeptides : le NPY (neuropeptide Y) et l'AgRP (l'agouti-related protein). L'activation des neurones du noyau arqué primant sur la voie NPY/AgRP augmente normalement la prise alimentaire, diminue la dépense énergétique et augmente l'adiposité corporelle.



ARC : noyau arqué, PVN : noyau paraventriculaire, LH : hypothalamus latéral, NTS : noyau du tractus solitaire

Figure 3 : Mécanismes d'action de la ghréline au niveau central pour réguler l'appétit et la prise alimentaire [22]

Néanmoins, ce mécanisme adaptatif semble également inefficace chez les patients anorexiques. En effet, nous pouvons constater une résistance centrale et périphérique à ce mécanisme adaptatif. Cette résistance est en lien avec l'objectif parfois inconscient du malade de lutter contre cette sensation de faim, ce qui rend ce mécanisme adaptatif inefficace. [19] [22] [23]

V. Conséquences au niveau psychologique [24]

Au-delà des signes observés au niveau somatique, on retrouve chez ces patients anorexiques de nombreuses conséquences psychologiques souvent minimisées voire niées par les patients.

A. Conduite de restriction alimentaire

L'acte de restriction alimentaire est un signe déterminant. Ces restrictions alimentaires sont généralement d'ordre quantitatif et qualitatif. En effet, le patient diminue les quantités de nourriture mais effectue également un tri au niveau de certains aliments.

Associées à cette diminution d'aliments ingérés, on retrouve différentes pratiques telles que des rites alimentaires avec le refus de participer aux repas en famille, saut de repas, accès boulimique en cachette avec vomissements post-prandiaux, abus de laxatifs, de lavements ou encore usage de diurétiques.

Ces comportements sont généralement niés par la plupart des patients et à l'origine de conflits, de mensonges ou de manipulations avec les membres de la famille.

B. Troubles de l'image du corps

Les troubles de l'image du corps également appelés dysmorphophobie*, est un élément fondamental de la maladie étant à l'origine de restriction alimentaire volontaire. Cette perception qu'ont les patients de leur propre corps est totalement déformée et à l'origine d'une recherche acharnée de minceur, malgré un poids généralement inférieur aux normes recommandées.

La dysmorphophobie est associée à une peur intense de grossir et donc des pesées post-prandiales, ou encore des mesures de différentes parties du corps tel que le tour de cuisse.

C. Attitude de déni face aux troubles

Les patients anorexiques présentent généralement une attitude de déni face à la maladie. Bien que leur état de santé soit préoccupant, ils ne sont généralement pas inquiets voire même éprouve un sentiment de bien-être face à leur état. Cette attitude de déni, également nommée anosognosie*, est à l'origine de consultations tardives et d'un retard de diagnostic.

D. Hyperactivité physique et mentale

Les patients anorexiques souffrent généralement d'hyperactivité et d'un surinvestissement moteur. Malgré leur extrême maigreur, ces patients pratiquent de façon intense un sport ou une activité telle que la marche intensive, le jogging ou encore l'aérobic afin de brûler le maximum de calories. Ces activités menées à forte intensité peuvent aller jusqu'à l'épuisement physique chez le patient.

Au niveau intellectuel et scolaire, on retrouve également ce surinvestissement de la part du patient avec généralement de brillants résultats scolaires, et une soif accrue de connaissances. Malgré la plupart du temps de brillants résultats, l'échec est généralement très mal vécu par les malades.

Cette hyperactivité physique et mentale est sûrement en lien avec les taux élevés de cortisol, ACTH, CRH mais également de sérotonine, dopamine et catécholamines. Les systèmes intracérébraux stimulés par un système sérotoninergique hypertonique pourraient stimuler l'activité physique et mentale et être à l'origine de l'hyperactivation cognitive et de ce surinvestissement intellectuel.

E. Affectivité bloquée

Nous pouvons constater chez ces patients une vie affective et sexuelle souvent diminuée par rapport aux autres personnes du même âge. Néanmoins, ce trait de caractère est généralement dissimulé par un surinvestissement physique et intellectuel. Cette sexualité diminuée pourrait être en lien avec la diminution du taux de sérotonine.

F. Comportements à risques

La restriction alimentaire mise en place par les sujets anorexiques est souvent associée à d'autres conduites visant à perdre toujours plus de poids par l'utilisation de laxatifs ou encore de diurétiques. Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'anorexie est souvent restrictive initialement et peut s'associer secondairement à des crises de boulimie. Suite à ces crises de boulimie, le sujet essaye de neutraliser cet apport calorique massif par les vomissements provoqués ou par la mise en place d'autres stratagèmes.

Les vomissements provoqués, permettent de limiter l'absorption des aliments ingérés et de calmer cette peur intense de grossir en stimulant le réflexe glossopharyngé avec les doigts ou par l'utilisation d'un objet long tel que le manche d'une brosse à dents. Certains sujets, habitués à ces pratiques, arrivent à provoquer ces vomissements par une simple pression sur l'abdomen, voire à volonté, sans effort. Chez les sujets boulimiques, les vomissements donnent alors l'illusion d'annuler la crise. Comme évoqué précédemment, ces vomissements peuvent être à l'origine de complications cardiovasculaires graves à cause du risque d'hypokaliémie majeure ainsi que d'une altération des muqueuses bucco-pharyngées et digestives. Ces pratiques peuvent également être responsable de complications dentaires graves et irréversibles allant de l'érosion dentaire jusqu'au déchaussement des dents dans les cas les plus sévères. Certains signes peuvent être des indices de vomissements provoqués :

callosités ou dermabrasions de la face dorsale de la main, parotidomégalie ou l'altération dentaire.

L'utilisation abusive de laxatifs et plus rarement de diurétiques semblent être également une méthode purgative. La consommation de laxatifs peut atteindre une dizaine de comprimés par jour induisant alors des diarrhées douloureuses et des complications digestives importantes sur le long terme. Les laxatifs les plus à risque sont les laxatifs irritants à base de bisacodyl, augmentant les pertes de potassium, tel que le dulcolax ® ou le contalax ®, ou encore ceux contenant des plantes riches en dérivés anthracéniques (séné, cascara, bourdaine...).

Plus rarement, l'anorexie est associée à une potomanie. Ce trouble se caractérise par l'absorption de grands volumes d'eau ayant pour objectif de simuler une prise pondérale, à supprimer la sensation de faim ou encore dans le but de purifier l'organisme. Cette ingestion importante d'eau peut alors entraîner de graves troubles hydro-électriques notamment une hyponatrémie pouvant causer des troubles neurologiques, voire le coma du patient. L'absorption d'eau est souvent entretenue par la prise de certains neuroleptiques ou antidépresseurs, qui par leur effet anticholinergique, dessèchent la muqueuse buccale. [25]

D'autres troubles du comportement alimentaire plus rares sont associés à l'anorexie tels que le mérycisme*. Le mérycisme se définit par une régurgitation du bolus alimentaire peu de temps après le repas en l'absence de nausée, suivie d'une remastication puis d'une nouvelle ingurgitation. Ce va-et-vient du bol alimentaire peut durer quelques minutes voir 1 à 2 heures. Le sujet rapporte des sensations de plaisir et d'apaisement de part ce rituel, bien qu'il soit souvent dissimulé et constitue rarement un motif de consultation. [26]

Deuxième partie

Conséquences sur le devenir du médicament et principales
classes médicamenteuses concernées.

La prise en charge de l'anorexie mentale repose sur une stratégie pluridisciplinaire s'appuyant sur une dimension médicale, nutritionnelle et psychologique, que la prise en charge soit effectuée en ambulatoire ou en milieu hospitalier. Nous nous intéresserons dans un premier temps à la prise en charge globale du patient anorexique comprenant la prise en charge médicamenteuse ainsi que la nécessité d'adaptation des thérapeutiques. Dans une seconde partie, nous nous intéresserons aux classes thérapeutiques les plus à risque d'utilisation chez ces patients, notamment au sein d'une population de sujets adultes.

I. Prise en charge globale du patient anorexique

A. Approche psychologique

Une prise en charge psychologique du patient anorexique est primordiale pour sa guérison et intègre notamment de plus en plus la famille du patient dans le protocole de soin. En effet, la mise en place d'une thérapie familiale a prouvé son efficacité, permettant de construire une alliance de travail entre famille et équipe soignante. Dans les cas les plus sévères, des thérapies multifamiliales composées de 5 à 6 familles peuvent également être envisagées dont le but est notamment de diminuer le sentiment d'isolement des familles et de les déculpabiliser face à la maladie.

L'isolement familial du patient, au contraire est lui remis en cause, ou tout au moins devient moins rigide. L'isolement familial du patient anorexique est une thérapie ancienne, déjà évoquée par Gull au XIXème siècle, mais c'est Charcot au XVIIème siècle qui revendique la découverte du traitement par l'isolement des malades anorexiques. Aujourd'hui, l'isolement est moins rigide et s'intègre sous forme de contrat établi entre le patient et l'équipe soignante : chaque prise de poids est récompensée par la pratique de diverses activités, des courriers à des proches, des coups de téléphone, ou encore des visites. L'isolement doit être vécu comme une situation où l'enfant ainsi que les parents deviennent plus matures. [27]

Les patients anorexiques bénéficient en plus, d'entretiens individuels à raison d'au moins une fois par semaine quand l'état nutritionnel le permet. Ces entretiens individuels sont majeurs dans la prise en charge du patient car, malgré une prise de poids, la persistance d'une symptomatologie anxieuse ou dépressive est fréquente. Une prise en charge comportementale et cognitive peut être également envisagée si le patient souffre de troubles obsessionnels compulsifs ou de phobie sociale. [28]

B. Approche nutritionnelle

La prise en charge diététique du patient anorexique est primordiale, que ce soit en ambulatoire ou au sein d'une prise en charge hospitalière. Elle se fera par des diététiciennes, en lien avec l'équipe médicale. Au début de cette prise en charge, il convient tout d'abord d'identifier le niveau calorique de base ingéré par le patient ainsi que la qualité des aliments ingérés. Après cette évaluation, il conviendra d'une augmentation progressive des calories ingérées dans une journée, pour arriver au environ de 1200 Kcal/jour après deux semaines d'hospitalisation. Néanmoins, cette augmentation ne devra pas être trop rapide au risque d'apparition d'un syndrome de renutrition. Ce syndrome est en lien direct avec le déséquilibre métabolique dont souffre le patient et se rencontre en cas de renutrition trop rapide lors des premières semaines de traitement. Il se manifeste alors par une hypophosphorémie sévère, une hypokaliémie, une hypomagnésémie, une hyperglycémie avec hyperosmolarité, une surcharge hydrosodée et des carences vitaminiques, en vitamines B1 et PP notamment. Ce syndrome peut aller jusqu'à un syndrome de défaillance viscérale avec troubles du rythme, décompensation cardiaque, troubles neurologiques et insuffisance rénale aiguë pouvant aller jusqu'à la mort. Afin d'éviter ce syndrome de renutrition inappropriée, une supplémentation en phosphore est conseillée de l'ordre de 750-1500 mg/jour ainsi qu'une augmentation progressive de l'apport énergétique.

Dans un second temps, l'action sera principalement au niveau qualitatif avec une incitation à la diversification alimentaire, le but étant de réintroduire au sein de l'alimentation des aliments partiellement ou totalement éliminés de l'alimentation par les patients. [28]

C. Approche médicale

La prise en charge médicale du patient souffrant d'anorexie mentale a pour objectif la restauration du statut pondéral et du bon état de santé physique du patient. Cette dimension est indispensable pour le pronostic vital du patient.

En premier lieu, cette prise en charge médicale repose sur un examen clinique complet mettant en avant l'ensemble des variations évoquées au sein de la première partie. Cet examen comprend par conséquent un examen cardio-vasculaire complet (incluant électrocardiogramme et holter) ainsi qu'un bilan biologique et endocrinien. En cas de bradycardie sévère (inférieure à 40 battements/minute), la pose d'un monitoring cardiaque peut être réalisée.

Suite à la réalisation de ce bilan, un des premiers objectifs d'un point de vue médical est une reprise de poids de façon régulière. Dès les premières consultations, un poids minimum à atteindre doit être déterminé par rapport aux recommandations issues de la littérature scientifique ainsi que des critères propres aux patients (taille, poids le plus élevé atteint antérieurement, âge du patient, durée d'évolution de la maladie). Certaines études suggèrent d'atteindre au minimum le poids précédant l'amaigrissement. Lors d'une prise en charge hospitalière du patient, la prise de poids doit être environ de 500g à 1kg/semaine. Une nutrition entérale peut être envisagée en l'absence de reprise de poids malgré une hospitalisation du sujet malade depuis au moins 15 jours ou si le pronostic vital est engagé. L'indication de la nutrition entérale doit être réévaluée régulièrement et la reprise de l'alimentation par voie orale encouragée par l'ensemble de l'équipe soignante.

D'un point de vue médicamenteux, certains traitements sont mis en avant afin de lutter contre certaines composantes de la maladie que nous allons voir dans cette deuxième partie. Les médicaments qui y sont abordés sont les médicaments les plus souvent évoqués dans la littérature pour la prise en charge du patient anorexique ainsi que ceux retrouvés le plus fréquemment au sein des ordonnances du service Endocrinologie, diabétologie et nutrition, unité Jean Trémolières du C.H.U de Rennes (hôpital sud). Nous avons pu alors analyser 10 ordonnances issues de ce service du 1 octobre 2015 au 31 novembre 2015. [26] [28] [29]

1. Psychiatrie

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, sont utilisés dans la prise en charge du patient anorexique afin d'aider à la prévention des rechutes ainsi qu'en présence de comorbidités telles que les troubles obsessionnels compulsifs ou des épisodes dépressifs majeurs. Néanmoins, la prescription doit tenir compte du poids du patient ainsi que de son âge en cas de prescription chez l'enfant ou l'adolescent. On constate en effet une importante variation des taux plasmatiques entre les différents sujets. En milieu hospitalier, un dosage des taux plasmatiques des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine semblerait judicieux afin de permettre une meilleure adaptation posologique. Chez les patients anorexiques, il convient de commencer à une posologie inférieure aux posologies recommandées chez un sujet non malade et d'augmenter progressivement la posologie. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine peuvent également entraîner en début de traitement des effets sérotoninergiques avec nausées, vomissements, anorexie ainsi qu'une majoration de l'hyponatrémie déjà présente chez ces patients par une sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique qui peut se traduire par un syndrome confusionnel, voire des convulsions. De plus, certaines molécules de cette classe thérapeutique notamment le citalopram, l'escitalopram et la fluoxétine exposent le patient à des risques de torsade de pointe. Les inhibiteurs de la

recapture de la sérotonine ne doivent donc être prescrits qu'après correction du statut nutritionnel et du bilan biologique, sous surveillance étroite. Néanmoins, certaines études cliniques montrent que des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine tel que la fluoxétine se montrent significativement plus efficaces que les placebos à la posologie de 60mg/jour pour la fluoxétine dans la réduction des hyperphagies boulimiques, des vomissements ou dans la prise de laxatifs. [30]

Les neuroleptiques sont destinés à traiter des symptômes dits psychotiques : agitation au cours des états maniaques ou en cas de schizophrénie, délires et hallucinations en cas de psychoses. Dans le cadre de cette maladie, leur usage peut être destiné à faciliter une prise de poids, un de leur effet indésirable étant un gain de poids. Néanmoins, un des effets indésirables notable des neuroleptiques est un risque d'allongement de l'espace QT avec risque de survenue de torsade de pointe, ce qui contre-indique normalement leur utilisation chez les patients souffrant de troubles du rythme comme les patients anorexiques. [25] [31] [32] Nous sommes dans le même cas de figure avec l'utilisation de l'hydroxyzine (Atarax®), car l'utilisation de cette molécule de la classe des antihistaminiques, est contre-indiquée chez les patients souffrant d'arythmie cardiaque ainsi que d'hypokaliémie en raison du risque d'allongement de l'espace QT. Leur utilisation devrait être limitée aux patients dont les paramètres cardiaques sont normalisés, ou dans des cas exceptionnels sous la surveillance d'équipes spécialisées.

La prescription des psychotropes dans la prise en charge de l'anorexie mentale est encore largement discutée dans la littérature scientifique. On retient leur intérêt en cas d'anorexie mentale avec accès boulimique, ainsi qu'en cas d'anorexie associée à un syndrome dépressif franc.

2. Analgésie

On retrouve fréquemment au sein de prescriptions médicamenteuses, la prescription d'antalgiques de palier I afin de soulager des douleurs diverses. Cette classe thérapeutique doit être privilégiée en première intention chez les malades, notamment les spécialités à base de paracétamol. La posologie pour l'ensemble des spécialités contenant ce principe actif se fera, comme pour l'ensemble de la population, en fonction du poids du malade. Les spécialités à base de salicylés et d'AINS sont déconseillées en raison du risque d'aggravation des ulcérations gastriques potentiellement présentes, de gastralgies, de dyspepsies ainsi que chez les malades dont la fonction rénale est altérée.

Selon la classification de l'OMS, les antalgiques de palier II et III sont réservés aux douleurs d'intensité moyenne à sévère. Le palier II comprend les analgésiques opioïdes faibles destinés au traitement des douleurs d'intensité croissante ou persistante alors que le palier III regroupe les analgésiques opioïdes forts destinés à la prise en charge des douleurs sévères. Bien que la prescription d'antalgique de palier I doive être privilégiée, en cas de nécessité de prescription d'un autre palier, il est nécessaire pour les traitements à base de codéine d'espacer les prises d'au moins 8 heures et de diminuer la posologie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Pour les spécialités à base de tramadol, comme pour celles à base de codéine, il convient de diminuer la posologie à cause de l'altération de la fonction rénale. Une prudence lors de la prescription de ces spécialités est nécessaire en cas de prescription concomitante avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, ce qui peut être le cas dans la prise en charge du patient anorexique. Effectivement, l'association de ces deux classes thérapeutiques peut être responsable d'un syndrome sérotoninergique associant confusion, agitation, tremblement, bradycardie, frissons, sueurs, coma, voire décès. De plus, leur association abaisse le seuil epileptogène et augmente alors le risque de convulsion.

En ce qui concerne la prescription d'antalgiques de palier III, réservées à la prise en charge des douleurs sévères et ne répondant plus aux antalgiques de palier I et II, la balance bénéfice/risque sera évaluée par le clinicien. Toutefois pour l'ensemble des spécialités à base de morphine et de codéine, un des effets indésirables fréquents est la constipation. Déjà souvent évoquée chez les patients anorexiques, la prescription afin de lutter contre son aggravation d'un laxatif osmotique semble recommandée. [30] [31]

3. Médicaments utilisés contre l'ostéopénie

L'apport de calcium et de vitamine D semble primordial dans la prise en charge globale du patient anorexique, car cette maladie comme nous l'avons évoqué précédemment n'est pas sans conséquence sur la croissance et la minéralisation osseuse. Une ostéopénie est souvent diagnostiquée en lien avec la durée d'évolution de la maladie et le pourcentage de perte de poids. Cependant les possibilités thérapeutiques restent limitées car la plupart des études montrent qu'une supplémentation en calcium et en vitamine D de l'ordre de 1300 mg/jour pour le calcium et 400 UI/jour pour la vitamine D est utile mais généralement non suffisante pour accroître la masse osseuse. L'apport de vitamine D et de calcium se fait généralement sous forme de spécialités regroupant les deux éléments mais ne nécessitant pas d'adaptation posologique particulière vis-à-vis de sa pharmacocinétique. [30]

En ce qui concerne l'hormonothérapie estroprogestative, celle-ci est largement discutée. La carence estrogénique est un des premiers facteurs incriminés dans la diminution de la densité minérale osseuse au cours de l'anorexie mentale mais la mise en place d'une hormonothérapie de substitution n'a pas prouvé son efficacité et le retour des menstruations est souvent mal vécu par les patients.

La prévention de l'ostéoporose dans l'anorexie mentale repose essentiellement sur une normalisation du statut pondéral. [18]

4. Hématologie

De nombreux patients anorexiques souffrent d'une anémie par carence martiale et/ou vitaminique. Il est régulièrement prescrit pour corriger cette carence des sels de fer par voie orale tel que le tardyferon®, indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans. La durée du traitement doit être suffisante pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui sont de l'ordre de 600 mg chez la femme et de 1200 mg chez l'homme. Pour une optimisation de l'absorption, la prise doit être réalisée à jeûn ou en période préprandiale. Néanmoins, si la prise entraîne trop d'effets indésirables de type constipation, diarrhées, nausées ou encore brûlures gastriques chez les patients anorexiques déjà symptomatiques à ce niveau, une prise pendant le repas est conseillée. Au vu des modifications physiopathologiques du patient anorexique, la supplémentation en sel de fer ne nécessite pas d'adaptation posologique particulière par rapport à une population non malade.

La prescription d'acide folique, souvent retrouvée dans le traitement des patients anorexiques en raison d'une carence en acide folique par un défaut d'apport et lié également à l'état nutritionnel du patient, doit être de l'ordre de 5 à 15mg/jour chez un patient adulte. Aucune contre-indication ou précaution d'emploi n'est à relever sauf en cas de carence concomitante en vitamine B12 mais qui reste rare (régime végétalien strict et prolongé, maladies génétiques...) où il est nécessaire de corriger cette carence avant de débiter le traitement en acide folique en raison du risque d'aggravation de signes neurologiques. [30] [31]

5. Hépto-gastro-entérologie

5.1 Anti-ulcéreux

Nous pouvons constater régulièrement chez les patients souffrant d'anorexie mentale un déséquilibre au niveau gastrique avec comme nous l'avons évoqué précédemment une

augmentation du pH gastrique. De plus, certaines pratiques à risques telles que les vomissements répétés peuvent être responsables d'œsophagite, voire dans de rares cas d'ulcérations. Afin de lutter, contre cette hausse du pH, la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons est généralement retrouvée. Cette classe thérapeutique agit directement sur la pompe à protons H^+/K^+ ATPase en bloquant l'ATPase de la cellule pariétale gastrique. Ils inhibent donc la sécrétion d'ions H^+ en agissant directement au niveau du système enzymatique intracellulaire qui excrète les protons H^+ en les échangeant contre des ions K^+ . Cette classe thérapeutique ne présente pas de contre-indications chez les patients anorexiques et est à privilégier par rapport aux autres classes ayant la même action.

En effet, parmi cette classification, les antihistaminiques H_2 sont à utiliser avec prudence chez les patients insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques comme les patients anorexiques.

Une adaptation de la posologie en fonction de la clairance de la créatinémie est à conseiller.

L'utilisation prolongée de sucralfate (keal®, ulcar®), seul anti-ulcéreux topique, est déconseillé chez les patients insuffisants rénaux au risque d'une accumulation aluminique pouvant être à l'origine d'encéphalopathie par accumulation d'aluminium dans le système nerveux central. De plus, chez les sujets hypophosphatémiques tel que les patients anorexiques, son utilisation est d'autant plus déconseillé au risque d'une aggravation de l'hypophosphatémie déjà présente par complexation du phosphate alimentaire par une utilisation au long court.

En cas de maladie ulcéreuse, chez le patient anorexique l'utilisation d'inhibiteur de la pompe à protons est à conseiller car ils sont généralement bien tolérés et leurs effets indésirables sont rares. [31] [32]

5.2 Antispasmodiques

Les antispasmodiques utilisés dans le traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses des voies digestives et urinaires se divisent en deux catégories : les antispasmodiques anticholinergiques et les antispasmodiques musculotropes. L'utilisation des antispasmodiques anticholinergiques à base de dihexyvérine ou de scopolamine reste limitée par rapport au risque d'effets indésirables de type atropinique (rétention urinaire, constipation sécheresse buccale). Leur utilisation doit être par conséquent limitée chez les patients anorexiques car ces médicaments sont déconseillés en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, ainsi que chez les personnes souffrant d'atonie intestinale. On privilégiera l'utilisation d'antispasmodiques musculotropes, famille de médicaments hétérogène, agissant directement sur la fibre musculaire lisse tel que le phloroglucinol (spasfon®). [31]

6. Déplétion en phosphore

Une supplémentation en phosphore est indispensable dans la prise en charge du patient afin de prévenir l'apparition du syndrome de renutrition inappropriée. Une supplémentation en phosphore doit alors être réalisée de façon systématique de l'ordre de 30 à 60 mg/kg/jour en 3 prises notamment lors de la première semaine. Elle pourra être réalisée grâce à la spécialité Phosphoneuros® qui équivaut à 788 mg de phosphore élément pour 100 gouttes. Il est important d'adapter le nombre de gouttes en fonction du poids du patient car l'excès de phosphore ou une administration prolongée peut induire des déséquilibres hydro-électrolytiques.

L'administration de phosphoneuros peut être responsable de troubles digestifs de type nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales qui sont à surveiller chez les patients. [33]

[34]

7. Supplémentation vitaminique

De par leur faible apport alimentaire, les patients anorexiques souffrent généralement de carences vitaminiques. Pour rétablir l'équilibre nécessaire à l'organisme et également pour lutter contre le syndrome de nutrition inappropriée [35], certaines prescriptions contiennent des substituts vitaminiques tels que Hydrosol® contenant de la vitamine A, D2, E, B1, B2, PP, B5, B6 et vitamine C. L'hydrosol® est particulièrement indiqué dans la prévention ou la correction des troubles en rapport avec un régime alimentaire carencé ou déséquilibré, et ne nécessite pas d'adaptation posologique particulière au sein de notre population d'étude.

II. Médicaments contre-indiqués chez les patients souffrant d'anorexie mentale

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'amaigrissement extrême est à l'origine de graves complications somatiques notamment cardio-vasculaires, qui sont directement responsables d'une partie des décès. Il incombe aux praticiens d'essayer de corriger ces troubles et d'être vigilant face aux médicaments pouvant les aggraver. Au sein de notre travail, nous citerons une liste non exhaustive des médicaments les plus à risque d'utilisation au sein de notre population d'étude.

A. Les médicaments bradycardisants

La bradycardie, réponse adaptative de l'organisme face à l'état de jeûne, est une des complications cardio-vasculaires souvent décrite et pouvant être sévère avec des fréquences cardiaques descendant sous les 35 battements /minute.

Anti-arythmiques

Parmi les médicaments contre-indiqués, on retrouve notamment les anti-arythmiques. Ces médicaments sont utilisés dans trois situations : pour stopper un trouble du rythme aigu, pour en prévenir la récurrence, ou pour prévenir une arythmie potentiellement mortelle chez un patient considéré à risques, bien que n'en n'ayant jamais eu. Ils constituent une classe thérapeutique hétérogène dont la classification se réfère généralement à la classification de Vaughan-Williams :

Classe I	- Ia : hydroquinidine, disopyramide - Ib : lidocaïne - Ic : cibenzoline, flécaïnide, propafénone
Classe II	bêtabloquants
Classe III	amiodarone, dronadérone
Classe IV	vérapamil, diltiazem

Tableau 3 : Classification des anti-arythmiques selon la classification de Vaughan-Williams [31]

La plupart de ces médicaments sont dits à marge thérapeutique étroite, ce qui nécessite une vigilance lors de leur utilisation car toutes ces molécules peuvent être arythmogènes et aggraver alors l'arythmie déjà présente chez les patients anorexiques.

L'ensemble des molécules sont bradycardisantes et notamment les molécules de la classe Ia, de la classe II et de la classe III. Les patients souffrant d'anorexie mentale présentent déjà une bradycardie liée à leur état d'hypométabolisme. La prescription de ces molécules est contre-indiquée chez nos malades au risque d'une aggravation de la bradycardie et d'une augmentation du risque de torsades de pointe, potentiellement mortelle.

De plus, la présence d'hypokaliémie chez nos patients contre-indique l'utilisation de certaines molécules. En effet, leur utilisation chez les patients anorexiques semble délicate et nécessite une correction de l'hypokaliémie au préalable, notamment en cas de prescription des molécules de classe Ia : le chlorhydrate d'hydroquinidine (Sérécor®) et le disopyramide (rythmodan® et l'isorythm®).

Le choix du meilleur anti-arythmique devra se faire en connaissance de leur mécanisme d'action, de leur pharmacocinétique et de leurs principaux effets indésirables. Il est primordial de supprimer les facteurs arythmogènes avant d'instaurer un traitement par un anti-arythmique et de corriger l'hypokaliémie si elle est présente. Une instauration du traitement, après correction de ces différents paramètres, à la dose minimale efficace et sous contrôle biologique et cardiaque semble nécessaire.

Il convient de souligner que l'amiodarone, anti-arythmique de classe III, est contre-indiqué en cas de dysthyroïdie en raison de possible aggravation. Son utilisation semble délicate au sein de notre population d'étude souffrant pour la plupart du syndrome de basse T3 lors de la phase de jeûne. Néanmoins, comme nous l'avons cité précédemment, les hormones thyroïdiennes augmentent dans un délai de 3 à 4 semaines lors de la phase de renutrition. L'instauration de l'amiodarone semble possible uniquement en cas de correction du syndrome de T3 basse et nécessite un dosage régulier du taux des hormones thyroïdiennes.

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, il est nécessaire de choisir la molécule la plus adaptée en fonction de son mécanisme d'élimination et si nécessaire d'adapter les posologies

Bétabloquants

Autre classe thérapeutique concernée : les bétabloquants, classe thérapeutique indiquée dans le cadre de l'hypertension artérielle mais également dans le traitement de l'angor, la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme. Cette classe thérapeutique agit en s'opposant à l'action des catécholamines en bloquant les récepteurs béta-adrénergiques en particulier au niveau du cœur, des vaisseaux et des bronches. Ils se différencient essentiellement par quatre particularités selon qu'ils possèdent ou non : l'existence d'une cardioselectivité et l'existence d'une action sympathomimétique. Les bétabloquants sont des médicaments bradycardisants, qui peut majorer la bradycardie et le risque de torsade de pointe chez les patients anorexiques. Chez les patients bradycardes, dont la fréquence cardiaque est comprise entre 50 et 60 battements minute, on préférera les bétabloquants dotés d'une action sympathomimétique intrinsèque. En effet, les médicaments ayant cette caractéristique sont moins bradycardisants que les autres. Les médicaments à privilégier sont :

Médicaments non cardiosélectifs avec activité sympathomimétiques intrinsèque	<ul style="list-style-type: none"> • Cartéolol (MILEKAN®) • Pindolol (VISKEN®) • Oxprénolol (TRASICOR®)
Médicaments cardiosélectifs avec activité sympathomimétique intrinsèque	<ul style="list-style-type: none"> • Acébutolol (SECTRAL®) • Céliprolol (CELECTOL®)

Tableau 4 : Bétabloquants dotés d'une action sympathomimétique intrinsèque [31]

Néanmoins la présence d'une bradycardie sévère (inférieure à 50 battements/minute) avant traitement relève alors de la contre-indication et nécessite l'arrêt du traitement. Si la mise sous bêtabloquants est jugée indispensable, une surveillance accrue est nécessaire pendant tout le traitement avec surveillance de la fonction cardiaque afin de rechercher une bradycardie excessive.

De plus, parmi ces cinq médicaments dont l'utilisation est possible, il convient de prendre en considération que l'oxprénolol est un médicament lipophile dont la distribution tissulaire sera modifiée chez les patients anorexiques dont la masse grasse est fortement diminuée.

L'instauration d'un traitement sous bêtabloquants doit toujours se faire à dose initiale faible et la posologie doit être augmentée progressivement.

En cas d'insuffisance rénale ou insuffisance hépatique, la posologie devra être diminuée ou le praticien devra choisir dans la liste citée précédemment un bêtabloquant non éliminé par l'organe défaillant.

Les inhibiteurs calciques cardiaques

Les inhibiteurs calciques forment une classe thérapeutique utilisée en cardiologie grâce à leur effet vasodilatateur artériel périphérique et coronaire. Ces médicaments sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle notamment chez les sujets âgés mais également dans le traitement de l'angine de poitrine notamment en cas de contre-indication aux bêtabloquants ou en cas d'effets indésirables de ces derniers.

La classification des inhibiteurs calciques repose sur leur propriété pharmacologique et leur sélectivité plus ou moins marquée pour le vaisseau :

- Les inhibiteurs calciques à effet vasculaire prédominant
- Les inhibiteurs calciques caractérisés par leur effet cardiaque et vasculaire

Les inhibiteurs à tropisme cardiaque et coronaire prépondérant sont des médicaments bradycardisants comme les bêtabloquants. Cette classe thérapeutique regroupe deux molécules : le vérapamil et le diltiazem. Ces deux molécules ont comme effets indésirables : bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et hypotension orthostatique, signes d'hypométabolisme déjà retrouvés chez les patients anorexiques. Ces deux médicaments sont donc contre-indiqués au sein de notre population d'étude. Il convient de privilégier les inhibiteurs calciques à tropisme vasculaire uniquement qui agissent par leur effet vasodilatateur artériel mais qui ont peu d'effet sur le myocarde.

Les tonicardiaques

Les tonicardiaques sont des médicaments utilisés dans les états de choc en cardiologie et dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Ils se divisent en trois classes : les digitaliques, les sympathomimétiques et les inhibiteurs de la phosphodiesterase.

Les digitaliques regroupant la digoxine® et l'hémigoxine® sont les seuls digitaliques encore utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et dans les fibrillations auriculaires. Ces molécules sont néanmoins des molécules bradycardisantes donc déconseillées chez le sujet anorexique. De plus, la présence d'hypokaliémie, peut entraîner une majoration des effets indésirables des digitaliques notamment au niveau digestif (nausée, vomissement, anorexie) et neuro-sensoriels (vertiges, maux de tête, troubles visuels). L'hypokaliémie doit être obligatoirement corrigée avant l'instauration du traitement.

Clonidine

La clonidine (catapressan®) est un antihypertenseur à action centrale qui exerce une action alpha-2-sympathomimétique se traduisant par une baisse du tonus sympathique en périphérie avec une baisse de la tension artérielle. Ce médicament est utilisé seulement en seconde

intention dans le traitement de l'hypertension artérielle mais son emploi est contre-indiqué en cas de bradycardie excessive.

Ivabradine

L'ivabradine (procoralan®) est indiqué dans le traitement de l'angor stable en cas de contre-indication aux bêtabloquants. Un des effets indésirables majeur de ce médicament est de la bradycardie avec hypotension artérielle, fatigue et céphalées. En cas de bradycardie déjà présente chez nos patients, il convient d'éviter ce médicament. Néanmoins, une mise en route progressive du traitement semble limiter les effets indésirables. Cependant, si la fréquence cardiaque tend à diminuer sous les 50 battements/minute, le traitement doit être stoppé.

B. Les médicaments hypokaliémiants

Le potassium est le principal cation intracellulaire de l'organisme, avec une concentration dans les cellules élevée de l'ordre de 120 à 150 mmol/L grâce à l'activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase membranaire. Son homéostasie est régulée par le rein, augmentant ou diminuant alors son excrétion urinaire. L'hypokaliémie se caractérise par une concentration plasmatique en potassium inférieure à 3.5 mmol/L et est considéré comme sévère lorsque les taux sont inférieurs à 2.5 mmol/L. La kaliémie est un facteur électrolytique majeur à surveiller chez les patients anorexiques pouvant être responsable de crampes, confusion mentale, mais surtout pouvant favoriser l'apparition de torsades de pointe ainsi que l'aggravation de la toxicité de certains médicaments tel que les digitaliques. La perte de potassium peut être aggravée par la prise de certains médicaments que nous allons étudier ci-dessous et s'effectuer de différentes façons.

1. Par perte digestive

L'hypokaliémie par perte digestive est la cause la plus fréquente de perte de potassium, provoquée généralement par des vomissements ou des diarrhées aiguës. Cette perte de potassium engendrée notamment à cause de vomissements chez les patients souffrant d'anorexie, et fréquemment associée à une alcalose métabolique qui elle-même va aggraver la chute du taux de potassium en favorisant son élimination rénale.

Chez les patients anorexiques, l'hypokaliémie déjà retrouvée à cause d'un déficit d'apport au sein de l'alimentation, peut être aggravée par l'usage de certains médicaments comme les laxatifs stimulants, favorisant la perte de potassium dans les selles. L'utilisation de ces laxatifs est normalement contre-indiquée chez les patients anorexiques, bien qu'un usage détourné en soit fait, agissant par une augmentation de la motricité et des sécrétions intestinales et pouvant être à l'origine de graves troubles électrolytiques. Parmi cette classe thérapeutique, on retrouve :

- Les spécialités à base de bisacodyl (contalax®, dulcolax®)
- La spécialité à base de picosulfate de sodium (fructines®)
- Les spécialités à base de dérivés anthracéniques : séné, cascara, bourdaine

Une autre spécialité favorise la perte de potassium par voie digestive : le kayexalate®. La prescription de ce chélateur de potassium chez des patients déjà en hypokaliémie ne semble pas justifiée et donc ne sera pas développée dans cette partie.

2. Par perte urinaire

La perte de potassium peut être engendrée par la prise de certains médicaments favorisant directement la perte de potassium par voie urinaire. De plus, la présence de troubles acido-

basiques, augmente la perte de potassium par voie urinaire. En effet, la perte de chlore et la déplétion volémique engendrées par les vomissements et autres pratiques purgatives sont à l'origine d'une perte de potassium par stimulation du système rénine-angiotensine (hyperaldostéronisme secondaire). L'utilisation de ces molécules que nous allons citer est contre-indiquée au sein de notre population d'étude.

Les diurétiques hypokaliémiants

Les diurétiques hypokaliémiants regroupent les diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide) et les diurétiques de l'anse (furosémide). Les diurétiques de l'anse, sont les diurétiques les plus puissants, inhibant la réabsorption du sodium et du chlore dans la partie épaisse de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Les diurétiques thiazidiques, eux, inhibent également la réabsorption du sodium et du chlore mais au niveau du segment initial du tube distal.

Les diurétiques hypokaliémiants ne sont pas sans danger chez le patient anorexique. En effet, les effets indésirables majeurs de cette classe thérapeutique sont :

- Une majoration de l'hypokaliémie, déjà préexistante chez le patient. Cette déplétion potassique, majorée chez les patients dénutris, peut augmenter le risque de torsades de pointe potentiellement mortelle.
- Une majoration de l'hyponatrémie, associée à de la déshydratation avec hypovolémie et hypotension orthostatique

Ces médicaments sont donc contre-indiqués chez les patients anorexiques car ces modifications du ionogramme sanguin peuvent être potentiellement graves, voire mortelles.

Afin de limiter les variations des taux de sodium et de potassium, certaines spécialités regroupant un diurétique thiazidique et un diurétique hyperkaliémiant, telles que l'aldactazine® peuvent être envisagées. Néanmoins cette association ne prévient pas nécessairement les

déséquilibres du bilan potassique et une surveillance est indispensable avec un ionogramme sanguin et urinaire chez patients souffrant déjà d'un déséquilibre.

Amphotéricine B

L'amphotéricine B est un antifongique de la famille des macrolides polyènes. Ce médicament exerce une action fongicide en se fixant sur les stérols de la membrane cellulaire des champignons dits sensibles, la rendant alors perméable et permettant alors sa lyse cellulaire. Ce médicament par voie intraveineuse est réservé à des cas graves et à l'usage hospitalier. Il entraîne par une augmentation de la perméabilité de la membrane apicale au potassium, d'importantes pertes de potassium et de magnésium par voie urinaire. Ce médicament par voie I.V ne doit pas être utilisé chez les patients anorexiques dont l'hypokaliémie n'est pas corrigée. Néanmoins, en l'absence d'alternative thérapeutique et après correction du taux de potassium, son utilisation doit être discutée et validée après décision par une équipe spécialisée. [36]

Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont des médicaments largement utilisés de par leurs multiples indications grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppressives. Néanmoins, cette classe thérapeutique nécessite une vigilance d'emploi car ils provoquent une hypokaliémie. En effet, la prise de glucocorticoïdes est responsable d'une sortie d'eau et de sodium de la cellule, entraînant alors également une sortie de potassium. Cette sortie de potassium va alors favoriser son excrétion rénale et par conséquent provoquer l'hypokaliémie. Toutefois, il convient de prendre en considération que bien que le cortisol ait une affinité pour le récepteur aux minéralocorticoïdes, celui-ci ne stimule pas l'excrétion rénale du potassium via ce mécanisme. En effet, les cellules possèdent une enzyme : la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase qui métabolise les glucocorticoïdes en

métabolites n'ayant pas d'affinité pour ce récepteur et donc n'entraînant par l'hypokaliémie via ce mécanisme d'action. [37]

Réglisse

La réglisse, *glycyrrhiza glabra L*, plante herbacée de la famille des fabaceae peut en cas de consommation excessive être directement responsable d'hypokaliémie. A forte dose, l'utilisation de la racine de réglisse, partie contenant le principe actif, peut être à l'origine d'un syndrome cortisone-like avec l'apparition chez le patient d'œdèmes, d'hypokaliémie et d'hypertension. La glycyrrhizine, principe actif du réglisse, n'a pas un effet minéralocorticoïdes direct mais agit par le biais d'une inhibition enzymatique portant sur la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase. De par cette inhibition enzymatique, le cortisol ne peut être converti en cortisone au niveau rénal et se fixe alors aux récepteurs aux minéralocorticoïdes pour lequel il a une affinité reproduisant les symptômes de l'hyperaldostéronisme (perte de potassium et rétention hydrosodée). On retrouve la glycyrrhizine par exemple dans les bâtons de réglisse, utilisés dans le sevrage tabagique ou encore dans les tisanes pouvant être vendues en officine. Il convient au pharmacien d'être vigilant face aux demandes spontanées de bâtons de réglisse ou aux spécialités contenant la glycyrrhizine en officine par rapport au profil du patient. [38]

3. Par transfert du potassium intracellulaire

L'hypokaliémie sur shift cellulaire est rencontrée en cas d'alcalose métabolique ou respiratoire mais peut être également provoquée par certains médicaments. Ce mécanisme est basé sur un transfert excessif du potassium du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire.

Parmi ces médicaments, on trouve l'insuline utilisée à forte dose en intraveineuse, lors de l'acidocétose du diabétique ou après perfusion de grandes quantités de solutés glucosés. L'insuline, a un rôle permissif sur l'entrée du potassium dans la cellule en stimulant l'entrée de sodium au niveau intracellulaire par l'échangeur Na^+/H^+ membranaire. L'élévation du taux de sodium intracellulaire stimule secondairement la pompe Na^+/K^+ ATPase ce qui favorise alors l'entrée de potassium dans la cellule. L'administration d'insuline I.V provoque alors une hypokaliémie transitoire. Toutefois, les patients anorexiques souffrant généralement d'hypoglycémie ne sont normalement pas concernés par l'utilisation cette molécule. Autre classe thérapeutique concernée : les agents β -adrénergiques et notamment les β_2 -mimétiques par voie intraveineuse qui sont utilisés dans le cadre de l'asthme aigu grave ou en obstétrique en cas de menace d'accouchement prématuré. Ces médicaments sont responsables d'une hypokaliémie par stimulation direct de la pompe Na^+/K^+ ATPase. [37] [39]

D'autre part, parmi les sympathomimétiques, médicaments utilisés dans le cadre des états de choc anaphylactique, cardiogénique, infectieux ou en cas d'arrêt cardiaque, l'adrénaline est un médicament hypokaliémiant. Son utilisation chez le sujet anorexique nécessite alors une mise en garde lors de son utilisation. Une surveillance clinique et cardiaque via un électrocardiogramme est nécessaire. Néanmoins, l'hypokaliémie ne constitue pas une contre-indication au traitement car l'adrénaline est utilisée dans le cadre de situation d'urgence vitale. [40] [41]

C. Les médicaments torsadogènes

Les torsades de pointe sont des arythmies ventriculaires, d'origine congénitale ou acquise, pouvant aller au niveau cardiaque jusqu'à la fibrillation ventriculaire. La torsade de pointe est un événement rare, touchant principalement les sujets de sexe féminin et qui est du ressort de l'urgence médicale pouvant conduire au décès du patient.

Elles surviennent dans un contexte d'allongement de l'intervalle QT, causé généralement par différents facteurs : hypokaliémie, bradycardie, et certains médicaments. La déplétion potassique est le désordre métabolique le plus souvent impliqué dans l'apparition des torsades de pointe ainsi que l'hypomagnésémie. Toutefois, certains médicaments sont également impliqués dans l'apparition de ce phénomène et ce risque est d'autant plus fort que le patient présente déjà une hypokaliémie ou un autre facteur aggravant. Les classes thérapeutiques ou les médicaments les plus à risque sont :

- Les médicaments hypokaliémisants
- Les anti-arythmiques notamment de la classe Ia et III
- Les neuroleptiques de la famille des phénothiazines, benzamides et butyrophénones
- Certains macrolides : erythromycine IV, télithromycine
- Les médicaments bradychardisants
- Certains anti-histaminiques : mizolastine et ebastine
- Quinolones : moxifloxacine
- Certains anti-parasitaires : Halofantrine, dérivés de l'Artémisinine et pentamidine

Une liste a été éditée en France en 1998 mettant en avant les médicaments contre-indiqués ou déconseillés chez les patients porteurs du syndrome du QT long congénital, liste à laquelle on peut se référer afin de trouver les médicaments torsadogènes bien que nos patients ne soient pas porteurs de ce syndrome. Cette liste a été actualisée en 2008 sur le site ORPHANET, puis en 2010 par le centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. [42]

Tableau 1.
Médicaments à risque dans le syndrome du QT long congénital.

Classe thérapeutique	Médicaments contre-indiqués	Médicaments déconseillés
<i>Médicaments cardiovasculaires</i>		
Antiarythmiques de classe I	Quinidine Disopyramide	Cibenzoline Flécaïnide Propafénone Aprindine
Antiarythmiques de classe III	Amiodarone Sotalol Ibutilide	Dronédarone ^a Vernakalant ^a
Inhibiteurs calciques	Bépridil	
Diurétiques	Diurétiques hypokaliémants	
Vasodilatateurs cérébraux	Dérivés de la vincamine	
<i>Psychotropes</i>		
Neuroleptiques	Chlorpromazine Dropridol Halopéridol Sultropride Thioridazine Pimozide Rispéridone	Tous les médicaments de la famille des phénothiazines (étendue au flupentixol et au zuclopenthixol) ^a , des butyrophénones, des benzamides, des imipraminiques, le lithium
Antidépresseurs	Imipramine, désipramine Amitriptyline Doxépine Maprotiline Fluoxétine	
<i>Anti-infectieux</i>	Érythromycine Clarythromycine Spiramycine Amphotéricine B Triméthoprime Amantadine Pentamidine Chloroquine, halofantrine Luméfantrine ^a Moxifloxacine ^a /telithromycine ^a Sparfloxacine (retirée du marché) Azolés: kétoconazole, miconazole, itraconazole	Les médicaments de la classe des macrolides et les autres antipaludiens: quinine, méfloquine, amodiaquine Certaines fluoroquinolones (lévofloxacine, ofloxacine) ^a
<i>Antiallergiques</i>		Les antihistaminiques anti-H1 non anticholinergiques: cétirizine, loratidine, oxatomide Les antihistaminiques anticholinergiques: hydroxyzine, cyproheptadine, prométhazine, dexchlorphéniramine, alimémazine, carbinoxamine, buclizine, bromphéniramine, mêtiquazine, isohipendyl, doxylamine Les produits classés dans les « décongestionnants » qui contiennent des antihistaminiques
<i>Autres classes thérapeutiques</i>	Doxorubicine Cisapride Tamoxifène, torémifène ^a Arsenic ^a	Héxaquine (quinine) Laxatifs irritants, surtout associés à des azolés Méthadone ^a Sildénafil, vardénafil ^a Dompéridone Antimigraineux: sumatriptan Ondansétron ^a , dolasétron ^a , granisétron ^a

^a Médicaments ajoutés à la liste du centre de référence, provenant soit de la liste de l'Arzona à laquelle le centre de référence fait référence, soit des résumés des caractéristiques des produits pour les plus récents.

Tableau 5 : médicaments torsadogènes, contre-indiqués chez les patients porteurs du syndrome du QT long congénital [42]

L'ensemble de ces médicaments, à quelques exceptions près (arsenic, pentamidine) ont la propriété d'inhiber le canal potassique IKr au niveau cardiaque. De plus, il est nécessaire de prendre en compte que le pouvoir arythmogène des médicaments est potentialisé par certaines associations pharmacodynamiques et certaines conditions pharmacologiques :

- La présence chez le patient d'une hypokaliémie, comme au sein de notre population d'étude ou la prescription d'un traitement hypokaliémiant déjà présent.
- La dose et l'administration du médicament. Le risque torsadogène est pour la plupart des médicaments concentration dépendant à l'exception de la quinidine et est généralement plus élevé pour la voie I.V.
- Le métabolisme du médicament et notamment la prescription concomitante d'un inhibiteur du cytochrome P450 3A4 (macrolides, antifongiques azolés) avec des médicaments étant substrat de ce cytochrome. Parmi ces substrats, on retrouve : terfenadine, carbamazépine, cisapride, sertraline, astemizole, ciclosporine. Leur prescription concomitante peut alors être responsable de l'effet de ces médicaments sur l'intervalle QT en ralentissant alors leur métabolisme hépatique.

La prescription d'un de ces médicaments chez le patient anorexique souffrant d'hypokaliémie et de bradycardie semble donc contre-indiquée. En cas de nécessité absolue, il convient de contacter un centre de pharmacovigilance afin d'évaluer la balance bénéfique/risque. [42] [43]

Tableau récapitulatif des contre-indications chez le patient anorexique

Classe médicamenteuse	Sous-groupe ou molécule concernés	Contre-indication, déconseillé ou précaution d'emploi	Effets indésirables
A			
Anti-arythmiques		Contre-indication	Molécules bradycardisantes Classe I et III : médicaments torsadogènes
Anti-hypertenseur à action centrale	clonidine, <i>catapressan</i> ®	Contre-indication	Molécule bradycardisante
Anti-angoreux	ivabradine, <i>procoralan</i> ®	Contre-indication si fréquence cardiaque inférieure à 50 battements/minutes. Augmentation progressive de la posologie pour limiter les effets indésirables	Molécules bradycardisantes, Hypotension, céphalée, fatigue
Anti-fongique	Amphotéricine B	Contre-indication sauf en l'absence d'alternative thérapeutique après avis d'une équipe spécialisée et correction de l'hypokaliémie	Hypokaliémie par perte urinaire du potassium
Anti-histaminiques	Mizolastine Ebastine	Contre-indication	Risque de torsade de pointe
Anti-parasitaire	Halofantrine, dérivés de l'artémisinine (artésunate, artéméther)	Contre-indication	Médicaments torsadogènes

B			
Beta-bloquants		Contre-indication Si nécessité absolue : privilégiez les bétabloquants dotés d'une action sympathomimétique intrinsèque.	Molécules bradycardisantes
B2-mimétiques		Contre-indication de la voie I.V, sauf si nécessité absolue sur avis spécialisé	Hypokaliémie par shift cellulaire
D			
Diurétiques hypokaliémiants	- Diurétiques thiazidiques - Diurétiques de l'anse	Contre-indication	Hypokaliémie par perte urinaire et hyponatrémie Médicaments torsadogènes
G			
Glucocorticoïdes		Déconseillés	Hypokaliémie par perte urinaire
I			
Inhibiteurs calciques	- Inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque et vasculaire (vérapamil et diltiazem) - Inhibiteurs calciques à tropisme vasculaire	Contre-indication Déconseillés	Molécules bradycardisantes Effet vasodilatateur artériel mais peu d'effet sur le myocarde.
Insuline		Contre-indiquée si utilisation de la voie intraveineuse et à forte dose	Hypokaliémie transitoire par shift intracellulaire
L			
Laxatifs stimulants	Spécialités à base de bisacodyl, de picosulfate de sodium, de dérivés anthracéniques	Contre-indication	Hypokaliémie par perte digestive

M			
Macrolides	Erythromycine IV Telithromycine Clarithromycine Spiramycine	Contre-indication	Médicaments torsadogènes
N			
Neuroleptiques	Ensemble des médicaments de la famille des phénothiazines, butyrophénones, benzamides	Contre-indication en l'absence de normalisation des paramètres cardiaques et sous surveillance étroite	Médicaments torsadogènes
Q			
Quinolones	Moxifloxacine	Contre-indication	Médicament torsadogène
R			
Réglisse		Déconseillé si forte consommation	Si consommation excessive, risque d'hypokaliémie et rétention hydrosodée
S			
Sympathomimétiques	Adrénaline	A utiliser avec prudence chez le sujet anorexique uniquement en cas de situation d'urgence vitale (sous surveillance clinique et cardiaque)	Hypokaliémie sur shift cellulaire
T			
Les tonicardiaques	Digitaliques	Contre-indication	Molécules bradycardisantes Si hypokaliémie : majoration des effets indésirables digestifs et neurosensoriels des digitaliques

Tableau 6 : tableau récapitulatif des contre-indications chez le patient anorexique

III) Modifications pharmacocinétiques et adaptations médicamenteuses

Nous nous intéresserons dans cette partie aux 4 étapes clés de la distribution du médicament au sein de l'organisme, c'est-à-dire : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

A. Phase d'absorption

En premier lieu, nous nous intéresserons à l'absorption du médicament notamment par la voie orale, voie la plus souvent utilisée, bien que la voie I.V soit la voie de référence. L'absorption d'un médicament par diffusion passive est gouvernée par la loi de Fick :

$$M/t = Pk \times A (C1 - C2).$$

M/t = flux de médicament qui diffuse (unité de masse/temps)

Pk = coefficient de perméabilité (temps / cm^2)

A = section de la surface de diffusion (cm^2)

$C1$ et $C2$ = concentrations de médicament de part et d'autre de la membrane (unité de masse / par unité de volume)

La diffusion passive d'un médicament est influencée par différents paramètres : le gradient de concentration, la taille de la molécule, la lipophilie et l'état d'ionisation. Comme nous l'avons décrit précédemment, au sein de notre groupe d'étude, on constate une variation du pH au niveau gastrique de par les pratiques mises en place et l'insuffisance rénale dont souffrent les patients. Cette modification du pH au niveau gastrique interagit avec l'état d'ionisation des molécules et donc leur absorption. En effet, une molécule traverse la membrane cellulaire si

elle est sous forme non ionisée et suffisamment lipophile. C'est ainsi qu'un médicament acide tel que l'aspirine placé au sein d'un milieu acide comme l'estomac ne sera pas ionisé et donc absorbé à ce niveau. Toutefois, chez les patients anorexiques, l'augmentation du pH gastrique engendre une diminution de la fraction non ionisée d'un médicament acide ; son absorption se voit alors perturbée et par conséquent diminuée. Cependant cette augmentation de pH sera plus favorable aux médicaments dits basiques car leur état d'ionisation sera faible et donc ils traverseront plus facilement les membranes.

Néanmoins l'absorption des médicaments se fait essentiellement au niveau du duodénum, jéjunum ainsi que de l'intestin grêle où le pH plus basique ainsi qu'une surface d'absorption plus grande y seront plus favorables.

De plus, la vidange gastrique ainsi que la motilité intestinale tendent à diminuer chez les anorexiques, ce qui allonge le temps de présence du médicament au niveau de la muqueuse gastrique augmentant alors sa biodisponibilité. [44] [45]

B. Phase de distribution

Modifications des différents compartiments tissulaires de l'organisme

Nous observons une diminution notable de la masse grasse chez les sujets anorexiques, mais également une diminution de la masse maigre de par la fonte musculaire. Cette diminution de la masse grasse entraîne d'une manière générale une diminution du volume de distribution des molécules dites lipophiles telle que les antidépresseurs tricycliques ou les benzodiazépines.

Parallèlement, les malades souffrent régulièrement d'œdèmes d'origine multifactorielle, qui eux vont au contraire augmenter le volume de distribution des molécules hydrophiles telles que le paracétamol.

Modifications de la liaison aux protéines plasmatiques

En ce qui concerne, la liaison aux protéines plasmatiques et notamment à l'albumine, nous avons vu précédemment que son taux reste stable sauf à un stade extrêmement avancé de la maladie quand l'IMC est inférieur à 12 kg/m². Cette modification au niveau de la phase de distribution ne touche alors que très peu de malades. A ce stade extrême de la maladie, cette diminution du taux d'albumine serait responsable d'une augmentation de la fraction libre du médicament, seule forme active pharmacologiquement. Ce mécanisme touche uniquement les médicaments à liaison aux protéines plasmatiques élevée c'est-à-dire avec un pourcentage de liaison aux protéines supérieur à 90% tel que les AVK (anti-vitamine K), les sulfamides hypoglycémiantes ou encore les antiépileptiques. A noter que l'albumine est quantitativement la protéine la plus répandue dans le plasma mais les médicaments peuvent se lier sur d'autres protéines telles que α_1 glycoprotéine acide, les α , β , γ globulines et les lipoprotéines.

C. Métabolisation

A un stade avancé de l'anorexie mentale, les patients souffrent fréquemment d'hépatite aigüe dite de dénutrition associée à une insuffisance hépatique et une augmentation du taux de transaminases.

D'un point de vue pharmacocinétique, cette insuffisance hépatique peut être responsable d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique et par conséquent augmenter la biodisponibilité des médicaments à extraction hépatique élevée. Cette augmentation de la biodisponibilité et donc des concentrations maximales et à l'équilibre des médicaments peut avoir des conséquences néfastes si cela touche des médicaments à marge thérapeutique étroite pouvant conduire alors à une toxicité du médicament.

En cas de prescription de médicaments à fort métabolisme hépatique, il convient de réaliser un dosage des transaminases : ASAT (Aspartate amino transférase) et ALAT (Alanine amino

transférase). Cependant, il n'existe pas de règle générale d'adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique car à ce jour, il n'existe aucun score d'évaluation de la défaillance hépatique pouvant être corrélé à la clairance hépatique des médicaments. Néanmoins, si le dosage des transaminases se révèle entre 3 et 8 fois les limites supérieures à la normale, il est obligatoire d'adapter la posologie des médicaments par une réduction des doses des médicaments à forte élimination hépatique (paracétamol, tramadol, macrolides, AINS etc...). Si lors de ce dosage, le taux des transaminases est par contre 8 fois supérieur à la normale, leur prescription doit alors être évitée.

La biotransformation des médicaments peut également être altérée par une diminution de la synthèse hépatique. Toutefois, nous n'avons pas à ce jour de notions précises des modifications touchant les différents cytochromes chez les patients anorexiques.

D. Elimination

L'élimination des composés hydrosolubles se fait par voie rénale : molécules parents et les métabolites. En cas de diminution de la capacité rénale, l'ensemble de ces molécules éliminées essentiellement par voie rénale (supérieure à 60% de la dose administrée) voit leur pharmacocinétique modifiée. On constate en effet un allongement de la demi-vie d'élimination ainsi qu'une augmentation des concentrations à l'équilibre. Ceci peut conduire pour les médicaments à élimination rénale et notamment à marge thérapeutique étroite à un risque d'accumulation du médicament et d'apparition d'une toxicité. Il est de même pour les composés hydrosolubles produits par le métabolisme hépatique et éliminés par voie urinaire : quand l'élimination rénale est diminuée, l'élimination de ces métabolites hydrosolubles est entravée et leur accumulation peut conduire à des effets néfastes voire toxique.

Comme nous l'avons évoqué lors de la première partie, on constate chez les patients anorexiques une diminution de la filtration glomérulaire. Bien que l'estimation par la formule

de Cockcroft et Gault semble faussée les résultats, une estimation par la mesure du MDRD semble plus judicieuse. Suite à cette estimation, il est nécessaire d'éviter la prescription des médicaments à forte élimination rénale tel que certains antibiotiques (aminosides, fluoroquinolones, sulfamides), les diurétiques, les IEC, sartans, ARAII, les AINS, les antiviraux (tenofovir, adéfovir..), les antifongiques (Amphotéricine B IV, voriconazole...), ainsi que les médicaments néphrotoxiques (ciclosporine, tacrolimus, les dérivés du platine ; foscarnet, Adéfovir...).

Si l'insuffisance rénale du patient est avérée mais la prescription d'un de ces médicaments est jugée indispensable par l'équipe soignante, une adaptation posologique par l'intermédiaire de trois méthodes est possible : la méthode de la dose, la méthode de l'intervalle ou la méthode mixte.

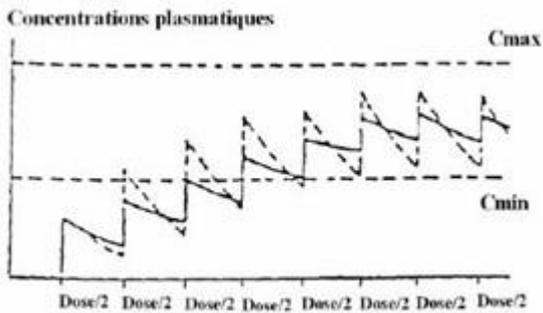
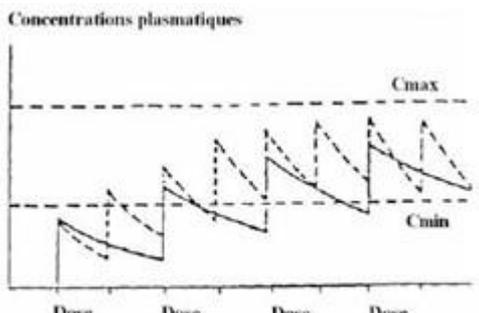
<p><u>La méthode de la dose</u> consiste à diminuer la dose unitaire et conserver l'intervalle d'administration. Elle est privilégiée s'il est nécessaire de maintenir la concentration plasmatique au-dessus d'un certain seuil tout au long du traitement</p>	 <p>Concentrations plasmatiques</p> <p>Cmax</p> <p>Cmin</p> <p>Dose/2 Dose/2 Dose/2 Dose/2 Dose/2 Dose/2 Dose/2 Dose/2</p> <p>Méthode de la dose</p> <p>Detailed description: A line graph showing plasma concentrations over time for the 'dose method'. The y-axis is labeled 'Concentrations plasmatiques' and has two horizontal dashed lines representing Cmax (higher) and Cmin (lower). The x-axis is labeled with 'Dose/2' repeated eight times. The graph shows a series of peaks and troughs. Each peak is lower than the previous one, and each trough is higher than the previous one, indicating that the drug concentration is being maintained above a certain level by reducing the dose while keeping the interval constant.</p>
<p><u>La méthode de l'intervalle</u> consiste à augmenter l'intervalle d'administration en conservant la même dose unitaire. Elle sera utilisée quand l'efficacité du traitement est directement liée au pic plasmatique Cmax.</p>	 <p>Concentrations plasmatiques</p> <p>Cmax</p> <p>Cmin</p> <p>Dose Dose Dose Dose</p> <p>Méthode de l'intervalle</p> <p>Detailed description: A line graph showing plasma concentrations over time for the 'interval method'. The y-axis is labeled 'Concentrations plasmatiques' and has two horizontal dashed lines representing Cmax (higher) and Cmin (lower). The x-axis is labeled with 'Dose' repeated four times. The graph shows a series of peaks and troughs. Each peak is higher than the previous one, and each trough is lower than the previous one, indicating that the drug concentration is being maintained above a certain level by increasing the interval while keeping the dose constant.</p>
<p><u>La méthode mixte</u>, elle, modifie à la fois l'intervalle d'administration et la dose unitaire.</p>	

Tableau 7 : tableau récapitulatif des trois méthodes d'adaptation posologique chez l'insuffisant rénal [46]

Il est donc indispensable pour les patients souffrant d'anorexie mentale d'évaluer au préalable leur fonction rénale afin de limiter les risques de toxicité du médicament. Les médicaments à forte élimination rénale sont à éviter et en cas de nécessité absolue de prescription, l'utilisation d'une des trois méthodes évoquées précédemment est possible.

Concernant, la mesure de la clairance hépatique, résultante de l'extraction, de la métabolisation hépatique et de la clairance biliaire, celle-ci est difficile à mettre en pratique car elle nécessite la mesure des concentrations des médicaments au sein de la veine porte, des veines hépatiques et de la bile. A ce jour, à la différence de la clairance rénale, celle-ci n'est pas mise en pratique au quotidien et donc ne sera pas plus développée au sein de ce travail.

Conclusion

L'anorexie mentale est une pathologie dont la prévalence n'a cessé d'augmenter ces dernières décennies au sein des pays industrialisés, bien que l'origine de cette pathologie remonte à l'Antiquité. De nombreuses études ont mis en avant, l'implication de facteurs génétiques dans le développement de cette pathologie, ainsi que le poids des facteurs familiaux et socio-culturels.

La prise en charge de ces patients repose sur une prise en charge globale prenant en compte la dimension psychologique, nutritionnelle et médicale de la pathologie. Que la prise en charge soit réalisée en ville ou à l'hôpital, les professionnels de santé ont régulièrement recours à des thérapeutiques médicamenteuses pour lutter contre certaines composantes de la maladie.

Toutefois, cette pathologie a des répercussions directes au niveau des organes majeurs du corps humain notamment au niveau cardiaque mais également au niveau endocrinien et métabolique. L'ensemble de ces perturbations a des conséquences directes sur le devenir du médicament au sein de l'organisme. De par certains effets secondaires, certaines classes thérapeutiques sont donc contre-indiquées chez les patients souffrant d'anorexie mentale. Dans cet ouvrage, un tableau reprend les principaux médicaments ou classes thérapeutiques contre-indiquées au sein de cette population d'étude. D'autres classes thérapeutiques sont moins à risques mais nécessitent toutefois une modification de leur plan de posologie. Il est primordial d'obtenir si possible une normalisation des paramètres biologiques évoqués dans ce travail avant leurs prescriptions.

Il est donc indispensable pour l'ensemble des professionnels de santé lors de la prescription de médicaments et lors de la délivrance de ceux-ci ainsi qu'en cas de conseil officinal de tenir compte de l'ensemble de ces paramètres propres au patient anorexique pour une prise en charge thérapeutique optimale.

Glossaire

Acrocyanose : Maladie vasculaire touchant les extrémités, qui provoque des extrémités froides, bleues et moites.

Anosognosie : Trouble neuropsychologique qui fait qu'un patient atteint d'une maladie ou d'un handicap ne semble pas avoir conscience de sa condition.

Ataxie : Trouble de la coordination des mouvements volontaires, souvent dû à une atteinte du système nerveux, lieu de cette coordination.

Dysmorphophobie : Préoccupation exagérée manifestée par quelqu'un au sujet de l'aspect disgracieux de tout ou partie de son corps, que cette crainte ait un fondement objectif ou non.

Hypertrichose : Symptôme d'un dérèglement hormonal qui se manifeste chez l'homme ou chez la femme par une pilosité envahissante sur une partie du corps ou sa totalité.

Lanugo : Duvet très fin qui couvre l'ensemble du corps du fœtus à l'exception des paumes des mains et des pieds. Un duvet similaire peut être observé chez les patients anorexiques.

Mérycisme : Trouble du comportement alimentaire se caractérisant par un retour volontaire ou involontaire d'aliments de l'estomac dans la bouche où ils peuvent être à nouveau mastiqués.

Orthorexie : Trouble du comportement alimentaire, qui se caractérise par une obsession de l'alimentation saine.

Sitiophobie : Symptôme qui correspond au sens large à un refus total de nourriture ou de certains aliments.

Liste des abréviations utiles

A

ASAT : aspartate amino transférase.....	75
ALAT : alanine amino transférase.....	75
AVK : anti vitamine-K.....	75
ARA II : antagoniste de l'angiotensine II.....	77
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien.....	50, 76, 77
AgRP : Agouti-related peptide.....	38

C

CIM-10 : classification internationale des maladies.....	17, 22, 23
CHU : centre hospitalier universitaire.....	48

D

DSM-IV : diagnostic and statical manuel of mental disorders.....	22, 23
DFG : débit de filtration glomérulaire.....	26

I

IGF-1 : insulin-like growth factor-1.....	30
IMC : indice de masse corporelle.....	20, 21, 29, 37, 75
I.V : intra-veineux.....	64, 66, 67, 69, 71, 72, 73, 77
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion.....	77

M

MDRD : modification of diet in renal disease.....	26, 27, 76
---	------------

N

NPY : neuropeptide Y.....	37,38
---------------------------	-------

O

OMS : organisation mondiale de la santé.....	21, 50
--	--------

P

pH : potentiel hydrogène.....	30, 35, 53, 73, 74
-------------------------------	--------------------

Permis d'imprimer

SCOLARITE
MEDECINE - ODONTOLOGIE -
PHARMACIE
BUREAU PHARMACIE



n° 4

NOM et Prénom : DELAHOUTERE LYSLE

TITRE DE LA THESE

MODIFICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA PERSONNE
AUSCULTATIVE ET CONSEQUENCES SUR LE DEVENIR DU
MEDICAMENT

Rennes, le 16/10/11
Le Président de thèse : V. Leclercq
[Signature]
Le Directeur de thèse : A. RICHETON
[Signature]

VU et Permis d'imprimer
Le Président de l'Université de Rennes 1.
D. Alis
D.A.L.I.S

Bibliographie

- [1] Carenity « Chiffres clés de l'anorexie - Carenity », consulté le 20 septembre 2017, <https://www.carenity.com/infos-maladie/anorexie/chiffres-cles-anorexie-119>.
- [2] Moscone A.L, « Troubles de l'image du corps et Troubles psychologiques associés dans l'anorexie mentale : mécanismes sous-jacents et proposition de régulation par les activités physiques adaptés », juin 2013.
- [3] Gorwood P., Wohl M., et Purper D., « Génétique des pathologies psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent », *EMC - Psychiatrie* 1, n° 1 (janvier 2004)
- [4] Kipman et al., « Genetic Factors in Anorexia Nervosa », *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 14, n° 4 (juillet 1999): 189-98.
- [5] Collier D. et al., « Association between 5-HT2A gene promoter polymorphism and anorexia nervosa », *The Lancet* 350, n° 9075 (9 août 1997)
- [6] Kipman et al., « 5-HT2A gene promoter polymorphism as a modifying rather than a vulnerability factor in anorexia nervosa », *European Psychiatry* 17, n° 4 (1 juillet 2002)
- [7] Pauze, Charbouillot, Saint-Pierre, « Perspective_multifactorielleinteractionniste_et_diachronique_de_lanorexie.pdf », 1996
- [8] Brusset B., « Sur la prévalence féminine de l'anorexie mentale », le 30 novembre 2016
- [9] Haute Autorité de Santé, « Anorexie mentale : prise en charge », Recommandations de bonne pratique, juin 2010.
- [10] Tric L. et al., « Prise en charge de l'anorexie mentale en réanimation », *Réanimation* 13, n° 6-7 (septembre 2004)
- [11] Lupoglazoff J-M et al., « Conséquences cardiaques de l'anorexie mentale de l'adolescence », *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 94, n° 5 (2001): 494-98.
- [12] Association Française d'urologie, « Étude de la sensibilité de l'échographie rénale comme moyen indirect d'évaluation de la fonction rénale chez les patients porteurs d'une vessie neurologique, à partir d'une cohorte de 103 patients | Urofrance », 2014.
- [13] Schneiter, Berwert, Bonny, Teta, Vogt, Burnier, « Les conséquences rénales de l'anorexie ». *Revue médicale suisse*, 2009.
- [14] M. Denner A. et A. Townley S., « Prise en charge périopératoire des patients souffrant d'anorexie nerveuse », 29 mars 2010.
- [15] E. Rivière et al., « Thrombopénie par transformation gélatineuse de la moelle et hépatite aiguë de dénutrition chez une patiente anorexique mentale », *La Revue de Médecine Interne* 33, n° 7 (juillet 2012): 2011.11.11

- [16] Rigaud D., « Conséquences métaboliques de l'anorexie mentale », *Nutrition Clinique et Métabolisme*, Comment intégrer nutrition artificielle et psychothérapie au cours de l'anorexie mentale, 21, n° 4 (décembre 2007)
- [17] Aussel C. et Cynober L., « L'albuminémie est-elle un marqueur de l'état nutritionnel ? », *Nutrition Clinique et Métabolisme* 27, n° 1 (février 2013)
- [18] Brihaye Abadie I., De Tournemire R., et Alvin P., « Anorexie mentale : conséquences sur la croissance et la minéralisation osseuse », *Archives de Pédiatrie* 10, n° 9 (septembre 2003)
- [19] Rigaud D., « Composantes neurosensorielles et hormonales dans l'anorexie mentale », *Nutrition Clinique et Métabolisme*, Comment intégrer nutrition artificielle et psychothérapie au cours de l'anorexie mentale, 21, n° 4 (décembre 2007)
- [20] Lewis James L. « Alcalose métabolique - Troubles endocriniens et métaboliques », *Édition professionnelle du Manuel Merck*, 2015
- [21] Sibai K., Rizzoli R. « L'hypophosphatémie : quelle importance, quand et comment la corriger », 2005
- [22] Disse E. « La-ghréline-physiologie-et-perspectives-thérapeutiques.pdf », novembre 2011
- [23] Tounian A., Laferrere B., et Guy-Grand B., « La ghreline : seule hormone orexigène connue », *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 40, n° 5 (novembre 2005)
- [24] Papet, Lafay, Manzanera, Senon « Troubles du comportement alimentaire.pdf », consulté le 21 janvier 2017,
- [25] Godart N. et al., « Troubles du comportement alimentaire à l'adolescence », <http://www.em-premium.com/data/traites/gn/10-50111/>, 16 janvier 2009
- [26] Léonard T., Foulon C., et Guelfi J.D, « Troubles du comportement alimentaire chez l'adulte », 2005.
- [27] Le Heuzey M.F, « Faut-il encore isoler les jeunes anorexiques mentales ? », *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 160, n° 4 (mai 2002)
- [28] Yon L. et al., « Traitement de l'anorexie mentale du sujet jeune en unité d'hospitalisation spécialisée : recommandations et modalités pratiques », *Archives de Pédiatrie* 16, n° 11 (novembre 2009)
- [29] Chaulet S. et al., « Troubles des conduites alimentaires chez l'adolescent », <http://www.em-premium.com/data/traites/pem/04-51722/>, 2 mars 2015, <http://www.em-premium.com.passerelle.univ-rennes1.fr/article/953135/resultatrecherche/2>.
- [30] Banque de donnée sur les médicaments « Thériaque », <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>.
- [31] Talbert, Willoquet, et Gervais, «*Guide pharmaco clinique 4ème édition*», (Le moniteur, 2015).

[32] Bianchi V., El Anbassi S., «*Médicaments*», de boeck supérieur, s. d. Collection Prépa-Pharma, novembre 2012

[33] Garabédian M. (MD.) et al., *Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant* (Lavoisier, 2011).

[34] « VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux », VIDAL

[35] Barras-Moret A.C, Guex E., et Coti Bertrand P., « Le syndrome de renutrition inappropriée : la clé du traitement est la prévention », *Nutrition Clinique et Métabolisme* 25, n° 2 (juin 2011)

[36] Site du collège national de pharmacologie médicale « Amphotéricine B »
pharmacomedicale.org, mai 2016

[37] Dussol B., « Équilibre potassique, hypokaliémie et hyperkaliémie », *Néphrologie & Thérapeutique* 6, n° 3 (juin 2010)

[38] « WikiPhyto, l'encyclopédie de la phytothérapie »,
<http://www.wikiphyto.org/wiki/Accueil>.

[39] CEMIR : collège des enseignants de médecine intensive réanimation « dyskaliemie.pdf » 2015

[40] Katerinis Z., Fumeaux, « Hypokaliémie : diagnostic et prise en charge », *Revue Médicale Suisse*, 2007

[41] Perruche F., Allo J.C, Charpentier J., « Hypokaliémie - Urgences-Online », 9 février 2012, <http://www.urgences-serveur.fr/hypokaliemie,1135.html>.

[42] Weissenburger J. et Davy J.M, « Torsades de pointes », <http://www.em-premium.com/data/traites/co/11-53177/>, 18 janvier 2013, <http://www.em-premium.com.passerelle.univ-rennes1.fr/article/748074/resultatrecherche/1>.

[43] Adot B., Rollet B., Cavee S. « TORSADES DE POINTES ET FIBRILLATION VENTRICULAIRE LIÉES À LA PRISE DE MÉDICAMENTS » 2007

[44] Buxeraud J., Faure S., et Picard N., « Les principales interactions médicamenteuses pharmacocinétiques », *Actualités Pharmaceutiques* 55, n° 554, Supplément (mars 2016)

[45] Faculté de médecine de Strasbourg « Introduction à la pharmacocinétique, passages transmembranaires » Module de pharmacologie générale, septembre 2004.

[46] IFSI croix rouge – module pharmacologie « Pharmacodynamie, effets indésirables, interactions médicamenteuses », 2010

DELAHOULIERE Lucile**Modifications physiopathologiques de la personne anorexique et conséquences sur le devenir du médicament**

86 feuilles, 2 illustrations, 7 tableaux, 30 cm.

Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2017 ; N° .

Résumé français

Le nombre élevé de patient souffrant d'anorexie mentale en fait, en France, un enjeu de santé publique majeur. Cette pathologie a des répercussions importantes au sein de l'organisme, ce qui par conséquent entraîne des conséquences au niveau pharmacologique.

L'ensemble des professionnels de santé doit rester vigilant face à la prescription et à la délivrance des médicaments au sein de cette population d'étude.

Dans cet ouvrage, sont évoqués l'ensemble des modifications physiopathologiques chez le patient anorexique et les principales classes thérapeutiques contre-indiquées ou déconseillées chez ces patients.

Abstract

In France, the high number of patients suffering from anorexia nervosa is currently a major health concern. This pathology has significant consequences on the human organism, leading therefore to pharmacologic effects. Health professionals should remain vigilant about prescriptions and sale of drugs to this population. In this thesis, the whole pathophysiological modifications in the anorexic patient and the main therapeutic classes contraindicated for these patients will be reviewed

Rubrique de classement : Trouble du comportement alimentaire**Mots-clés** : Anorexie, Modifications physiopathologiques, Conséquences pharmacologiques, Contre-indication**Keywords** : Anorexia nervosa, Consequences on the human organism, Pharmacologic effects, Contraindication**Jury** :
Président du jury : Madame Valérie Lecureur, maître de conférences, H.D.R
Directeur de thèse : Madame Le Docteur Anne Rucheton, pharmacien hospitalier
Membre du jury : Madame Le Docteur Capucine Robbe, pharmacien d'officine