

9

Dénutrition de l'adolescent

L'anorexie mentale se situe à un carrefour bio-psycho-social. Elle est l'exemple type d'un trouble du comportement à l'origine duquel s'entremêlent des facteurs individuels de vulnérabilité, psychologiques sûrement, biologiques peut-être et des facteurs familiaux et culturels. Il s'agit d'une pathologie essentiellement psychologique, ayant des conséquences somatiques graves qui à leur tour retentissent sur l'état psychologique et contribuent à entretenir le trouble.

Anorexie mentale

L'anorexie mentale n'est pas une affection récente. La précision et la stéréotypie de son tableau clinique permettent de la reconnaître dans des descriptions de l'Antiquité, comme dans certains tableaux cliniques décrits par Avicenne (XI^e siècle), Richard Morton (1694), Whyte (1767) ou Nadeau (1783). Il faut pourtant attendre Lasègue et Gull en 1874 pour que le syndrome soit parfaitement individualisé dans sa clinique et ses risques évolutifs.

Données épidémiologiques

Les premières études réalisées en Suède (Nylander, 1971) et dans des écoles privées à Londres (Crisp et coll., 1976 ; Szmukler, 1983) estiment la prévalence de l'anorexie mentale chez les jeunes filles âgées de 16 ans ou plus entre 1 % et 1,2 %. Dans une des études les plus rigoureuses, celle qui porte sur toute la population âgée de 15 ans de la ville de Göteborg en Suède (Rastam et coll., 1989), le taux de prévalence cumulative de l'anorexie mentale chez les filles de 0 à 15 ans est de 0,70 %. Le taux de prévalence chez les filles de 15 à 20 ans est de 1,3 % dans l'étude de Rathner et Messner (1993). Trois études obtiennent des taux de prévalence plus faibles, en Australie (Ben-Towin et Morton, 1990), aux États-Unis (Whitaker et coll., 1990) et aux Açores (De Azevedo et Ferreira, 1992).

Comme on le sait depuis longtemps, l'anorexie mentale est une affection à large prédominance féminine. Elle peut néanmoins toucher les garçons. Dans les études épidémiologiques citées plus haut, le sex ratio garçon : fille est le

plus souvent compris entre 1 :9 (Rastam et coll., 1989) et 1 :14 (Jones et coll., 1980). Il est de 1 :16 dans une revue cumulative sur plus de 300 cas de patients traités pour anorexie mentale rapportés dans la littérature (Mester, 1981).

L'âge moyen de début de l'anorexie mentale chez les filles est de 15,8 ans dans l'étude de Cullberg et Engström-Lindberg (1988), et de 16,8 ans dans celle de Willi et coll. (1990). Dans cette dernière, l'intervalle moyen entre le début du trouble et l'hospitalisation est de 2,4 années.

C'est le suédois Theander qui, le premier, a signalé une apparente augmentation de l'incidence de l'anorexie mentale, montrant que dans les statistiques d'admissions des hôpitaux psychiatriques du sud de la Suède, l'incidence de l'anorexie mentale avait été multipliée par cinq en 20 ans (Theander, 1970). De même, les études de Camberwell (Kendell et coll., 1973), Monroe County (Jones et coll., 1980) et North-East Scotland (Szmukler et coll., 1986) montrent toutes une augmentation de l'incidence de l'anorexie mentale depuis 1960. L'étude de Lucas à Rochester (Lucas et coll., 1991) ne montre pas de changement dans l'incidence de l'anorexie mentale entre 1950 et 1979, mais une augmentation au cours des cinq années qui suivent (1980-1984). Dans l'étude de Willi et coll. en Suisse (1990), c'est entre 1956 et 1973 que l'incidence de l'anorexie mentale chez les femmes de 12 à 25 ans est en augmentation, elle reste stable par la suite. Enfin, deux études récentes portant toutes deux sur l'ensemble des premières hospitalisations psychiatriques au Danemark ont des résultats contraires : pour Nielsen (1990), l'incidence de l'anorexie mentale entre 1973 et 1987 n'augmente que relativement par rapport au chiffre des admissions psychiatriques en général, et non par rapport à l'ensemble de la population ; pour Møller-Madsen et Nystrup (1992), l'incidence de l'« anorexie mentale et autres troubles des conduites alimentaires » a augmenté entre 1970 et 1985.

Que conclure de ces données apparemment contradictoires ? Il est possible que l'incidence de l'anorexie mentale ait atteint un pic au début des années quatre-vingt, même si l'augmentation décrite doit être tempérée par l'amélioration des méthodes de détection des cas par rapport aux relevés plus anciens. Depuis les années quatre-vingt, l'incidence de l'anorexie elle-même serait restée stable, alors que des formes mixtes d'anorexie-boulimie plus ou moins sévères se seraient développées, comme l'indique dans l'étude de Willi et coll. (1990) l'augmentation significative du recours aux vomissements provoqués et de l'abus de laxatifs pendant la période 1983-1985 par rapport aux trois périodes antérieures (Flament, 1998 ; Wakeling, 1996).

Données cliniques et paracliniques

Dans sa forme la plus typique, l'anorexie mentale survient chez une adolescente, peu après le début de la puberté ou vers 16-17 ans. Le diagnostic est le plus souvent aisé tant du fait du caractère stéréotypé des symptômes que de la

séquence de leur déroulement. La triade classique anorexie-amaigrissement-aménorrhée reste d'actualité, mais sa clinique s'est nuancée avec la plus grande attention portée au contexte psychologique et la moindre fascination exercée par les symptômes les plus bruyants.

Données cliniques

La conduite anorexique demeure le maître symptôme qui annonce le plus souvent le début des troubles. Il ne s'agit pas d'une vraie anorexie, avec une perte passive de l'appétit, mais d'une conduite active de restriction alimentaire et de lutte contre la faim, en accord avec la peur de grossir et le désir de maigrir qui apparaissent, eux, comme les signes les plus spécifiques, dans la mesure où ils persistent malgré une perte de poids déjà significative, reflétant ainsi un trouble particulier de l'image du corps. La conduite anorexique s'accompagne souvent d'envies boulimiques, donnant lieu à de véritables accès boulimiques, à un moment ou l'autre de l'évolution, dans probablement plus d'un cas sur deux.

Les rites alimentaires sont bien décrits par l'entourage qu'ils contribuent à tyranniser : refus de participer au repas familial, saut systématique d'un repas, tri des aliments, refus de prendre une autre nourriture que celle que les malades cuisinent elles-mêmes, accès boulimique le plus souvent réalisé en cachette qui révèle l'échec de leur lutte active contre la faim. Tous ces troubles ont tendance à s'atténuer à l'extérieur du milieu familial. On peut en rapprocher la préoccupation concernant le fonctionnement intestinal, la prise abusive et souvent considérable de laxatifs (jusqu'à 1 à 2 boîtes par jour) ainsi que les vomissements provoqués postprandiaux qui, avec l'hyperactivité, représentent autant de moyens de contrôle du poids.

L'amaigrissement est provoqué, secondaire à la conduite de restriction alimentaire. Il dépasse rapidement 10 % du poids normal et peut atteindre 30 % à 50 % du poids initial. Sa rapidité est un facteur de risque. La méconnaissance de leur maigreur, de la part de ces malades, reflète l'importance du trouble quasi délirant de la perception de l'image de leur corps. L'aménorrhée est parfois première en date, mais généralement elle suit de quelques mois la restriction alimentaire. Il s'agit le plus souvent d'une aménorrhée secondaire, mais elle peut être primaire chez les jeunes filles chez lesquelles les troubles commencent avant que la puberté ait fait son apparition. Elle est remplacée chez le garçon par la disparition de tout désir sexuel et l'absence d'érection. L'absence de fatigue et l'hyperactivité motrice sont caractéristiques et souvent associées à la diminution de la durée de sommeil et à des mesures d'ascétisme : se tenir sur une jambe, marcher jusqu'à épuisement, dormir à même le sol.

L'anorexie mentale du garçon demeure relativement rare, de l'ordre de 10 % des cas. La peur de grossir est également au premier plan des symptômes. Les préoccupations hypocondriaques, concernant l'intérieur du corps et non plus son apparence, y sont plus habituelles que chez les filles. Le désir de maigrir

peut passer au second plan derrière le souci d'affirmer une virilité incertaine par le recours à une musculation effrénée.

Dans l'anorexie prépubère (8 % des anorexies mentales débutent avant 10 ans), les défenses de type schizoïde sont généralement prévalentes, accompagnées d'une forte composante obsessionnelle, ce qui aboutit à un pronostic plus sévère, retentissement statural et troubles graves de la personnalité au décours (Jeammet et coll., 1984). L'anorexie prépubère s'accompagne de relations familiales parfois singulièrement pathologiques, se rapprochant du syndrome de nanisme psycho-social, mais avec une organisation de la personnalité parfois plus figée. Elle doit être distinguée des anorexies péripubertaires, survenant avant les premières règles mais avec les premiers signes de la puberté, d'évolution beaucoup plus favorable.

L'anorexie tardive, chez la femme mariée, d'âge mûr, avec un ou plusieurs enfants, est souvent consécutive à un événement de vie. La dimension dépressive est plus nette, mais le pronostic pas nécessairement meilleur, avec une tendance à la chronicisation, des phobies extensives et un vécu paranoïde pouvant s'associer secondairement. À noter que, dans la majorité des cas, la femme a été marquée par une phase anorexique pendant l'adolescence, plus ou moins discrète et donc méconnue.

La question du diagnostic différentiel se pose peu en réalité, tant le problème reste de ne pas méconnaître l'anorexie mentale. Il est néanmoins nécessaire qu'un examen somatique et un bilan éliminent, uniquement en cas de doute important, les autres étiologies organiques d'amaigrissement et d'aménorrhée de l'adolescente :

- certaines infections (notamment la tuberculose) ;
- un syndrome de Turner ou de Stein-Lewenthal (donnant une aménorrhée) ;
- une maladie d'Addison (mais la kaliémie y est élevée, et il existe une asthénie) ;
- un panhyperpituitarisme ;
- une hyperthyroïdie ;
- un diabète ;
- une maladie de Crohn ou de Gaucher (mais il n'y a pas d'altération de l'image du corps, et la maigreur est reconnue) ;
- les néoplasies, incluant les tumeurs cérébrales (du diencéphale ou de la fosse postérieure).

Le bilan clinique doit chiffrer la perte pondérale et apprécier les troubles trophiques : altération des phanères avec chute des cheveux, hyperpilosité, frilosité, ongles cassants, refroidissement et cyanose des extrémités, fonte musculaire, état dentaire dont la surveillance évolutive est fondamentale, polynévrites, voire œdèmes de carence dans les dénutritions sévères. Le bilan paraclinique initial se limite à évaluer la dénutrition : numération formule sanguine, où leucopénie et anémie sont fréquentes, ionogramme sanguin, pouvant objectiver une hypokaliémie avec alcalose hypochlorémique (en

particulier lors de vomissements et/ou prise de diurétiques). L'hypoprotidémie est rare, la glycémie et le bilan phosphocalcique sont en général normaux ; une élévation du cholestérol sanguin est fréquente, sans conséquence clinique. Une radiographie thoracique et surtout un électrocardiogramme (montrant le retentissement d'une éventuelle hypokaliémie) sont utiles. Il est en revanche néfaste de multiplier ensuite les examens complémentaires qui focaliseront l'attention de la patiente et de la famille sur une hypothétique pathologie organique, et inquiéteront outre mesure le médecin, l'obligeant à des rééquilibrations inutiles (fer, vitamines...) ou dangereuses (K^+ , régime hypocholestérolémiant...).

Données paracliniques et profil endocrinologique

Les données paracliniques citées sont fonctionnelles, c'est-à-dire secondaires à l'amaigrissement et réversibles (tableau 9.I).

Les taux sériques de leptine sont bas dans les anorexies non traitées mais ses relations avec les anomalies neuroendocrines liées à la dénutrition et son rôle possible dans les difficultés de renutrition demeurent imprécis (Eckert et coll., 1998).

Tableau 9.I : Données paracliniques dans l'anorexie mentale.

Anémie hypochrome, modérée ou sévère, avec carence martiale dans les formes évoluées, ou déficit en acide folique
Leucopénie, hyperlymphocytose
Hypokaliémie, alcalose hypochlorémique, dues aux vomissements, aux laxatifs et/ou aux diurétiques
Hyponatémie, dans le cas de dénutrition sévère, ou de potomanie associée
Glycémie normale, avec diminution de la tolérance en glucose et hypo-insulinémie basale
Hypolipidémie, cholestérol et triglycérides augmentés, ainsi que les LDL et ApoB
Hypoprotidémie et hypoalbuminémie, en cas de dénutrition sévère
Hyperamylasémie, en cas de vomissements
Augmentation de la créatinine : insuffisance rénale fonctionnelle, en cas de dénutrition sévère
Augmentation de la bilirubine et des transaminases : souffrance hépatique, en cas de dénutrition sévère, hypercaroténémie (Sherman et coll., 1994)
Hypocalcémie hypophosphatémie (Birmingham et coll., 1996)
ECG : bradycardie sinusale, troubles de la conduction (d'où une prudence pour utiliser les antidépresseurs tricycliques)
EEG : perturbations légères, à type d'anomalies généralisées et d'altération des rythmes non significatifs
Scanner cérébral : atrophie cérébrale réversible ; dilatation des scissures corticales et des sillons interhémisphériques (Golden et coll., 1995)
Dysfonctionnement gastro-intestinal : perturbation du sentiment de satiété et de vidange gastrique, accélération du transit oro-cæcal, en cas de poids très bas
Ostéodensitométrie : diminution de la densité minérale osseuse ; ostéoporose secondaire à la diminution de la formation osseuse et à l'augmentation de la résorption osseuse, elles-mêmes secondaires à l'hypercortisolémie et à l'hypogonadisme

Les globulines sériques liées aux hormones sexuelles (SHBG) (préalbumine, transferrine, ceruloplasmine, *retinol-binding globulin*) pourraient constituer un index fiable de l'état nutritionnel de ces patientes (Barbe et coll., 1993).

On relève chez l'anorexique mentale en phase de dénutrition sévère l'existence de modifications immunologiques : élévation des IgM sériques totales ainsi que des auto-anticorps naturels (AAN) de type IgM, diminution des IgG sériques totales ainsi que des AAN de type IgG, ces modifications se corrigeant avec le gain pondéral. L'augmentation des IgM polyréactives naturelles pourrait favoriser une défense non spécifique contre l'infection (extrêmement rare chez l'anorexique mentale en phase de dénutrition) par augmentation des réactions d'opsonisation (Lévy-Soussan et coll., 1993).

Le profil endocrinologique de l'anorexie mentale est présenté dans le tableau 9.II.

Tableau 9.II : Profil endocrinologique de l'anorexie mentale.

Fonction thyroïdienne : euthyroïdie clinique, T3 et TSH normales et abaissement réversible de T3

Fonction corticotrope : pas d'anomalies cliniques ; cortisolémie et cortisol libre urinaire augmentés, disparition du rythme circadien du cortisol, ACTH normale

Fonction gonadotrope : dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire, régression à un stade pré-pubertaire avec hypo-œstrogénie, perte du rétrocontrôle positif, disparition des pics spontanés de LH, diminution de LH et de FSH sériques, prolactinémie normale ou légèrement élevée, réceptivité ovarienne normale

Fonction somatotrope : taux basal d'hormone de croissance souvent augmenté, secondairement au jeûne glucidique

Autres : œdèmes, avec augmentation de l'aldostérone et de l'hormone antidiurétique

Différents signes de gravité imposant une hospitalisation en urgence :

- un amaigrissement important, rapide et brutal ;
- un BMI ≤ 14 ;
- une tension artérielle systolique inférieure à 9 ;
- une tension artérielle diastolique inférieure à 5 ;
- une bradycardie inférieure à 50 ;
- une hypothermie ;
- un sentiment d'épuisement physique (évoqué par la patiente), une apathie, une prostration ;
- des troubles de la conscience et de la vigilance : obnubilation, confusion, stupeur (ces signes pouvant être discrets, donc à rechercher soigneusement).

En cas de doute, une hospitalisation brève en médecine pour surveillance et bilan est bien sûr légitime, l'hospitalisation en psychiatrie étant de préférence à préparer en ambulatoire.

Plusieurs facteurs peuvent précipiter une décompensation aiguë : un séjour en altitude à plus de 1 500 mètres, un effort physique intense, une diarrhée, une maladie infectieuse intercurrente.

Évolution et pronostic

Les études longitudinales sur le devenir de l'anorexie font ressortir qu'il s'agit d'une affection potentiellement grave, qui doit toujours être prise au sérieux. Les répercussions somatiques immédiates ou à moyen et long termes en sont souvent graves et parfois mortelles (Alvin et coll., 1993).

La mort due aux effets de la dénutrition concerne environ 5 % des cas, ce qui est considérable pour un trouble psychique de l'adolescence. Le risque suicidaire n'est pas négligeable, surtout pour les formes qui évoluent vers la boulimie. Une étude sur près de cinq décennies comme celle de Theander en Suède montre que la mortalité augmente beaucoup avec le recul, et ce d'une façon très significative par rapport à l'augmentation naturelle du taux de mortalité avec l'âge. Ainsi avec un recul de 33 ans, on atteint un taux de mortalité de 18 % (Theander, 1985).

Les rechutes sont fréquentes et semblent concerner au moins 50 % des cas. Leur répétition rend plus difficile le traitement et moins efficaces les mesures de séparation. Néanmoins, elles ne sont pas en elles-mêmes un facteur de mauvais pronostic. En revanche, le déni de l'anorexie l'est davantage, notamment au-delà de quatre ans.

L'anorexie chronique est particulièrement sévère, non seulement par son pronostic vital, mais aussi par ce qu'elle représente de restriction et d'appauvrissement de la vie affective, relationnelle et même professionnelle, la conduite anorexique s'étendant progressivement mais inéluctablement à l'ensemble des investissements.

La guérison est diversement appréciée suivant les critères choisis, et les études parlent prudemment de résultats bons ou satisfaisants au moment de l'enquête. Elle concerne 60 à 80 % des cas, si on prend en compte les seuls paramètres symptomatiques de la conduite anorexique : anorexie, amaigrissement, aménorrhée. Elle n'est plus que de 30 % à 50 % si on fait intervenir des critères de personnalité tenant compte de l'existence d'autres symptômes psychiatriques et de la qualité de l'insertion sociale et affective. Il faut un certain recul avant d'affirmer la guérison et il paraît nécessaire de ne pas s'en tenir aux seuls critères symptomatiques, même si la reprise du cycle menstruel semble de bon pronostic. Le fonctionnement mental dans son ensemble, ainsi que la qualité et les modalités des investissements et des relations doivent également être considérés. La guérison de l'anorexie mentale est un processus lent qui n'est que rarement inférieur à 4 ans. Il ressort des dernières études longitudinales, et l'expérience le confirme, que ce délai est souvent une étape charnière dans le cours de l'évolution. Mais des guérisons complètes restent possibles jusqu'à 15 ans et plus après le début.

Une étude française portant sur le devenir de 129 cas, avec un recul de 4 à 20 ans et une moyenne de 11 ans, montre une répartition des modalités évolutives comparable à la fourchette optimale des études étrangères similaires, soit 7 % de décès, 80 % de normalisation de poids et des conduites

alimentaires, 70 % de retour des règles mais un peu moins de 50 % d'état psychologique jugé satisfaisant (Jeammet et coll., 1991). Les troubles psychiatriques susceptibles d'apparaître dans les suites de l'anorexie sont très variables et concernent pratiquement toute la nosographie. Néanmoins, les plus habituels sont de l'ordre de la dépression, des phobies invalidantes et restreignant beaucoup les contacts affectifs et sociaux, et de la pathologie obsessionnelle compulsive.

L'importance d'un écart possible entre l'apparence donnée par l'ancienne anorexique et la réalité de sa vie intime est caractéristique de cette pathologie. En effet, on ne peut qu'être frappé par la différence entre la fréquence d'une bonne insertion professionnelle et l'ampleur des difficultés de la vie intime et par celle qui existe entre le bon résultat pondéral et la persistance de difficultés alimentaires.

Facteurs étio-pathogènes

L'étiologie proprement dite de l'anorexie mentale demeure inconnue. On sait en revanche que de nombreux facteurs contribuent à son apparition, sans qu'il soit toujours facile de discriminer ceux qui jouent un rôle dans sa survenue et ceux qui entretiennent le trouble. On connaît également le rôle déterminant des facteurs psychologiques, individuels et familiaux, dans le traitement, preuve *a posteriori* de leur importance probable dans le déclenchement du trouble.

Facteurs biologiques

Ces facteurs à l'œuvre dans l'anorexie mentale restent encore pour l'essentiel à l'état d'hypothèses. On constate un certain nombre de faits qui apparaissent relever davantage des effets secondaires de la dénutrition que de facteurs étiologiques. Il en est ainsi du dysfonctionnement de l'axe gonadotrope-hypothalamopituitaire. L'élévation du cortisol plasmatique, l'abaissement du métabolisme du cortisol, l'élévation du CRH (*corticotropin-releasing hormone*) et des opiacés endogènes, une sérotonine abaissée apparaissent secondaires à la dénutrition. Des dysfonctionnements hypothalamo-hypopituitaires-adrénaux ont été mis en évidence. Il en est de même d'une altération de l'immunoréactivité en rapport avec certains neuropeptides centro-spinaux (γ et $\gamma\gamma$) (Lucas et coll., 1991 ; Kaye et coll., 1990). Des anomalies du tractus gastro-intestinal et de certains peptides jouant un rôle dans les mécanismes de la satiété et de la plénitude gastrique sont activement recherchées, mais là encore sans qu'il soit possible pour le moment d'en déduire des considérations étio-pathogéniques. Ainsi l'hyperactivité, le stress et le régime amaigrissant peuvent élever la cholécystokinine dans l'anorexie et perturber la vidange gastrique et la satiété (Pirke et Planck, 1991).

Enfin, des recherches sont conduites pour chercher d'éventuels supports génétiques. Elles s'appuient pour le moment sur la variation significative de la

distribution du taux d'anorexie entre les jumelles homo- et hétérozygotes avec les incertitudes propres à ce genre d'études (Holland et coll., 1984). Il est en effet toujours difficile de savoir si la forte concordance entre les monozygotes est liée à des facteurs génétiques (et de quel ordre pour un comportement aussi complexe que l'anorexie) ou résulte de facteurs environnementaux et développementaux favorisés par la ressemblance et les troubles de l'identité qui peuvent s'ensuivre.

Facteurs psychologiques

Ces facteurs individuels et familiaux tiennent un rôle déterminant dans le déclenchement, l'entretien et le traitement de l'anorexie. En effet, il est aisé de constater l'importance des facteurs relationnels sur l'état des patientes anorexiques ; la transformation possible des conduites anorexiques en troubles du caractère, manifestations d'angoisse ou dépressives, symptômes phobiques, obsessionnels ou hystériques ; l'existence enfin d'une fragilité de la personnalité pré- et postmorbide.

Ce type de personnalité doit être mis en rapport avec le milieu familial, les modalités relationnelles et éducatives qui y règnent et la place qu'occupe la future anorexique. Une relation de complétude avec un membre de la fratrie est fréquente. Schématiquement, les parents se caractérisent par l'importance de leur émotivité, leur difficulté à poser des limites à leur fille, leur quasi-impossibilité à entrer en conflit avec elle. En revanche, ils passent facilement d'une relation idéalisée et fusionnelle à une relation de rejet.

Facteurs culturels

Leur rôle ne peut pas être éludé du simple fait de l'accroissement de la fréquence de l'anorexie en fonction de ce que l'on appelle l'« occidentalisation » du mode de vie. Il est cependant probable que leur influence ne s'exerce pas d'une façon aussi simple qu'il pourrait paraître. Par exemple, ce ne sont vraisemblablement pas tant les critères esthétiques de minceur qui jouent un rôle que les changements dans les modes de relation dans la famille ou que ce qu'on a pu appeler le développement de la « civilisation du *self* ». Celle-ci s'inscrit dans un idéal de civilisation qui prône l'affirmation de soi au travers d'un corps modelé suivant ses désirs, maîtrisé et contrôlé pour en faire un instrument de puissance et de conquête, davantage que de plaisir.

Traitement

Les objectifs du traitement sont doubles et répondent aux données tirées des connaissances étio-pathogéniques et de celles provenant des études sur le devenir. Celles-ci font ressortir l'importance spécifique du symptôme majeur, l'alimentation anormale et l'amaigrissement qui en résulte. Cette importance est le fait des risques physiques propres à la dénutrition, mais aussi de ses conséquences psychologiques : effets psychiques de la dénutrition ; utilisation

défensive de la conduite alimentaire pour freiner tout changement ; effets réorganisateurs sur la personnalité et rôle d'auto-entretien et même d'auto-renforcement de la conduite (Rock et Curran-Celentano, 1994).

Quelques principes généraux découlent de ces considérations (Agman et coll., 1994) :

- L'étroitesse des liens entre les objectifs impose une continuité thérapeutique. Dès le départ, une personne, référente, doit assurer la cohérence du projet thérapeutique et apparaître comme le garant de la propre cohérence et valeur de la patiente.
- Le premier contact et les premières réponses thérapeutiques prennent un relief particulier chez ces patientes particulièrement sensibles et vulnérables aux effets qu'elles produisent chez les autres.
- Il est dangereux de laisser la patiente s'installer dans sa conduite. Les interventions précoces apparaissent associées à un meilleur pronostic (Fischer et coll., 1995).
- Les parents doivent être associés à la démarche thérapeutique.
- Le traitement symptomatique a pour objectif de restaurer une nutrition normale et de changer les habitudes alimentaires afin de retrouver un poids normal. La reprise de la nutrition est à la fois une question quantitative mais également qualitative.

L'hospitalisation ne constitue pas une indication constante. On doit plutôt la tenir en réserve. En revanche, l'établissement d'emblée d'un contrat de poids, avec nécessité d'une reprise régulière jusqu'au poids fixé et hospitalisation en cas d'échec, semble nécessaire et plus dynamique. Ainsi conçu, et si l'on obtient une bonne collaboration des parents, le traitement symptomatique de l'anorexie ne représente pas un problème. La rapidité de la perte pondérale comme celle de la reprise ne constituent pas un facteur pronostique. Il semble plutôt préférable que la reprise se fasse lentement et que le temps d'hospitalisation puisse être suffisant (Baran et coll., 1995). La relation avec ces patientes étant souvent difficile, l'hospitalisation doit se faire de préférence dans les services spécialisés (Doyle, 1995).

Le traitement de la personnalité fait essentiellement appel aux psychothérapies. Il peut s'agir de psychothérapie de type cognitif, cognitivo-comportementale ou d'inspiration psychanalytique.

Les médications psychotropes occupent, de l'avis général, une place actuellement limitée et elles s'adressent uniquement aux symptômes psychiatriques associés. Les anxiolytiques peuvent être prescrits, mais à doses modérées et pour un temps bref en cas d'angoisse importante. Les antidépresseurs ne sont indiqués que lorsque la symptomatologie dépressive prend une place importante. Les neuroleptiques sont envisageables en cas de psychose associée ou d'évolution psychotique. Les neuroleptiques sédatifs, lévomépromazine (Nozinan®) et cyamémazine (Tercian®), peuvent être utiles à dose modérée en cas d'angoisse importante et à condition que la dénutrition ne soit pas trop importante.

En ce qui concerne les parents, si les entretiens réguliers avec le psychiatre référent s'avèrent insuffisants, une thérapie familiale structurée (d'inspiration systémique ou psychanalytique) peut être proposée. Elle est surtout indiquée et efficace dans les formes précoces d'anorexie mentale, mais reste un appoint utile quelle que soit la durée ou la gravité de l'évolution : ses buts généraux sont d'aider à se dégager de la focalisation sur le symptôme, d'assouplir les modalités les plus rigides et les plus pathogènes de communication, de faciliter la restauration de l'identité propre et des limites de chaque membre de la famille.

Mais le traitement symptomatique n'est pas le traitement de l'anorexie mentale. Il faut faire en sorte que ce premier temps nécessaire soit le prélude à une résolution en profondeur de la crise.

Troubles de la fertilité au cours de l'anorexie mentale

De nombreux travaux suggèrent que le poids, la composition corporelle, la répartition du tissu adipeux, les apports et l'équilibre alimentaire influencent la fertilité féminine. L'insuffisance du poids et de la masse grasse, la réduction des apports caloriques, les troubles du comportement alimentaire, l'hyperactivité et le vécu contraignant de l'environnement sont fréquemment associés dans les anomalies du cycle et de la fertilité (Bringer et Lefevre, 1997). Une évaluation de l'état nutritionnel doit faire partie de l'examen d'une femme présentant des troubles de l'ovulation ou une infertilité.

Physiopathologie de l'aménorrhée

Dans l'anorexie mentale (AM), l'aménorrhée peut précéder, suivre, ou être contemporaine de l'amaigrissement. Elle peut être primaire, mais est le plus souvent secondaire. Suivant les études, l'aménorrhée précède la perte de poids dans 1 cas sur 6 à 2 cas sur 3 (Cooper, 1974 ; Halmi, 1974 ; Jacobs, 1976 ; Hurd et coll., 1977 ; Haller, 1992). Elle renvoie à deux facteurs étiologiques étroitement intriqués : l'un est organique, lié à l'amaigrissement secondaire à la dénutrition, l'hyperactivité physique, peu impliquée dans la perte pondérale, jouant un rôle spécifique ; le second est psychogène. L'équivalent chez le garçon est l'absence de désir sexuel et d'érection.

Données biologiques

L'aménorrhée est secondaire à une insuffisance gonadotrope globale à l'origine d'une anovulation chronique. Cette insuffisance gonadotrope est dite globale car on retrouve une absence de maturation folliculaire ovarienne dont témoignent l'effondrement de la sécrétion œstrogénique et les données de l'histologie endométriale. Elle entre dans le cadre des insuffisances gonadotropes hypothalamiques fonctionnelles dont l'altération ou l'origine est située au niveau des interactions entre le système nerveux central et l'hypothalamus.

L'hypogonadisme hypogonadotrophique est secondaire à une diminution de la sécrétion pulsatile de la GnRH (*Gonadotrophin releasing hormone*). Les dosages des taux d'œstradiol, diminué, et des gonadotrophines, FSH (*Follicle stimulating hormone*) plus ou moins normale et LH (*Luteinizing hormone*) diminuée, ainsi que la réponse diminuée de la LH à la stimulation de la GnRH avec réponse de la FSH prédominante, confirment l'origine haute de l'aménorrhée. La fonction gonadotrope régresse à un stade pubertaire ou même prépubertaire et, dans le temps, la récupération de cette fonction est superposable à celle mise en place au début de la puberté, c'est-à-dire sécrétion préférentielle de la FSH sur la LH et un tableau initial d'anovulation et de dysovulation. Le test au clomiphène est rapidement perturbé et constamment négatif dans l'anorexie mentale avérée. De même, le test à la progestérone n'entraîne pas d'hémorragie de privation. Toutes ces données peuvent être sensiblement différentes en fonction de la sévérité ou de la durée d'évolution de l'anorexie mentale. La corrélation avancée par certains entre le poids et la réponse à la GnRH est controversée. La prolactinémie est généralement normale. L'observation d'élévation modérée de la prolactinémie reflète l'anxiété de la patiente et/ou la prise de sédatifs et d'antinauséux. En amont, les systèmes de neurotransmission perturbés sont les systèmes noradrénergiques et dopaminergiques.

La constatation de taux augmentés de peptides opioïdes (β -endorphines) dans le liquide céphalo-rachidien des anorexiques mentales a été à l'origine de prescriptions de naloxone avec retour de règles. Ceci permet d'évoquer le rôle de ces peptides opioïdes dans l'inhibition de la production hypothalamique de la GnRH et l'effet de cette inhibition sur la LH.

Données anatomiques

Sur le plan anatomique, on note un utérus hypotrophique, une hypotrophie mammaire et une diminution de la taille des ovaires. Certaines études ont montré également la fréquence de l'association de troubles du comportement alimentaire, en particulier si une symptomatologie boulimique est associée et le syndrome des ovaires polykystiques (McCluskey et coll., 1991 ; Treasure et coll., 1985). Les kystes de l'ovaire observés dans l'AM seraient fonctionnels et surviendraient préférentiellement lors de la reprise de poids qui s'accompagne d'un rééquilibrage du dérèglement hypothalamo-hypophysaire. Il y a moins de données sur l'hypophyse. Elle serait normale dans un tiers des cas ; dans les autres cas, une prolifération de cellules principales et une éosinophilie dense avec même formation d'adénomes, ainsi qu'une réduction et une dégénérescence épithéliales ont été décrites. Pour les surrénales, une relative hypertrophie aussi bien qu'une atrophie et une dégénérescence lipéide du cortex ont pu être constatées sous l'effet de l'inanition chez l'homme ou l'animal. Ces discordances suggéreraient l'interférence de facteurs autres que la dénutrition (Codaccioni et coll., 1991).

Impact de la dénutrition sur l'aménorrhée

Plusieurs constatations sont en faveur de l'influence de l'état de nutrition et du poids corporel sur le fonctionnement hypothalamo-hypophyso-ovarien, en dehors de celle de facteurs hormonaux qui peuvent leur être associés (Codaccioni et coll., 1991). Ainsi, la durée de l'aménorrhée du post-partum est plus longue quand la nutrition et le poids corporel sont insuffisants. L'influence de ces facteurs se manifeste en dehors de celle de l'hyperprolactinémie résultant de l'allaitement prolongé. Une amélioration de l'état de nutrition réduit le délai du retour de couches chez ces femmes (Chavez et Martinez, 1973). De même, l'aménorrhée « post-pilule » est plus fréquente et de plus longue durée chez les femmes minces ou maigres, ou encore chez celles ayant perdu du poids sous contraception œstro-progestative. Les patientes devenant aménorrhéiques après l'interruption de la contraception sont significativement plus minces que celles d'un groupe témoin (Hancock et coll., 1976).

Enfin, différents types d'interventions nutritionnelles expérimentales induisant un ralentissement de la sécrétion pulsatile de LH, utilisée comme marqueur sanguin périphérique de la sécrétion pulsatile de GnRH (Dewailly, 1997), ont permis de mettre en évidence :

- la rapidité d'adaptation (aller-retour) de l'axe gonadotrope à l'état nutritionnel, dans les situations de défaut d'apport énergétique et après leur correction ;
- le rôle important de la glycémie et donc de l'apport glucidique ;
- la synergie entre l'insuline, qui n'agit pas directement sur les neurones à GnRH puisqu'ils sont au-delà de la barrière hémato-encéphalique, et les *Insulin-like growth factors* (IGF 1 et 2) locaux, qui ont un rôle important dans l'organisation plastique neuronale de l'hypothalamus gonadotrope ;
- le rôle non négligeable de certains acides aminés.

Dans l'anorexie mentale, les règles réapparaissent parfois avec la reprise de poids, bien que le poids requis pour la restauration de la menstruation puisse être quelque peu supérieur (d'environ 10 %) à celui nécessaire pour l'induction initiale des règles. Des cycles ovulatoires peuvent être induits chez les anorexiques par un traitement prolongé à la LH-RH (*LH-releasing hormone*) : ceci suggère que la diminution de la libération de gonadotrophine hypophysaire est due à un dysfonctionnement hypothalamique. De nombreuses anomalies cliniques autres que l'aménorrhée évoquent d'ailleurs un dysfonctionnement hypothalamique dans l'AM, comme des altérations de la vasomotricité, du métabolisme de l'eau (diabète insipide très discret), de la sudation ou de la thermorégulation.

Mais dans plus de 40 % des cas, l'aménorrhée persiste pendant des mois ou des années malgré la reprise pondérale. Rappelons de même que, dans 30 % des cas, l'aménorrhée précède l'amaigrissement. Ainsi, la renutrition ne rétablit pas toujours les règles ni un fonctionnement hormonal normal, ce qui permet de penser que certaines anomalies hormonales ne sont pas liées directement à la dénutrition : insuffisance de tout l'axe gonadotrope, hyperactivité de l'axe.

Codaccioni et coll. (1991) ont pu observer chez une malade dont le poids n'avait pas varié des réponses d'un type différent au GnRh à 10 et 30 jours d'intervalle. Dans une série de 20 patientes étudiées par Estour et coll., 3 seulement ont retrouvé un cycle normal après un an de stabilisation à un poids normal. Selon ces auteurs, l'insuffisance gonadotrope est d'autant plus prolongée que l'épisode d'AM a été long et important.

Ainsi, l'hypothèse de Frisch (Frisch et Mc Arthur, 1974), qui a avancé la notion de poids critique pour l'apparition et le maintien des cycles menstruels, et plus précisément celle d'une certaine masse grasse ou rapport adipo-musculaire (la masse grasse devrait représenter 22 % du poids corporel, et l'aménorrhée apparaîtrait en dessous de 15 %), doit être nuancée par plusieurs remarques : la masse grasse n'a pas été mesurée, mais évaluée, et il n'existe pas de retard pubertaire chez les filles atteintes de dénutrition par mucoviscidose, qui entraîne pourtant une diminution de la masse grasse au-dessous de 17 % du poids corporel. De même, il y a une très grande variabilité du poids au moment des premières règles dans une population de jeunes filles « normales », de 27,9 à 97,3 kg. S'il est effectif, le rôle de la perte de poids dans le déterminisme des altérations de la fonction gonadotrope et de l'aménorrhée ne peut être tenu pour exclusif (Codaccioni et coll., 1991). L'insuffisance du poids interviendrait plutôt comme un élément de plus grande sensibilité à un impact défavorable du régime sur les processus ovulatoires (Bringer et Lefevre, 1997).

Autres facteurs impliqués dans l'aménorrhée des états de dénutrition

L'aménorrhée de l'AM et des dénutritions a pu être rattachée au stress et à des anomalies de la régulation hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (Pugeat et coll., 1990). L'hypercortisolisme et l'hypersécrétion de CRF (*Corticotropin releasing factor*) peuvent expliquer l'aménorrhée en agissant sur la fonction gonadotrope, mais leurs relations avec le poids corporel sont complexes (Barbarino et coll., 1989). Des anomalies similaires sont retrouvées dans les autres états de dénutrition protido-calorique, la dépression nerveuse, et surtout la boulimie, indépendamment des modifications pondérales. Les mécanismes précis ne sont pas encore élucidés. Ils font intervenir le neuropeptide Y et la leptine, en connexion avec l'axe corticotrope. L'hyperactivité des neurones à CRF stimule localement la production de β -endorphine. Celle-ci inhibe l'activité pulsatile des neurones à GnRH.

Une autre hypothèse serait une augmentation du tonus opioïde endogène (β -endorphines) dont le déterminisme principal serait psychologique. Ces hormones opioïdes hypothalamiques inhibent la pulsatilité de la LH, cette hypothèse étant également retenue pour expliquer l'aménorrhée des sportives dont les endorphines sont aussi élevées (Baranowska et coll., 1984). Ce dernier auteur a par ailleurs mis en évidence chez un sous-groupe d'anorexiques mentales que l'infusion de naloxone (antagoniste des opioïdes) peut

restaurer les pulsations de LH, ce groupe étant d'ailleurs principalement constitué d'anorexiques mentales dont l'aménorrhée a précédé la perte de poids.

Le rôle des neuromédiateurs a également été évoqué. Certaines méthodes de dosage indirect ont permis de supposer des désordres dans la sécrétion d'arginine-vasopressine (Gold et coll., 1983) ou une augmentation de l'activité dopaminergique et opioïde au cours de l'AM et des aménorrhées hypothalamiques hypogonadotrophiques (Quigley et coll., 1980). Pour Coldacconi et coll. (1991), ces résultats sont peu convaincants et argumentés par trop peu de publications.

Une dernière hypothèse est développée par Bringer et Lefevre (1997) : la baisse du métabolisme de base et de la thermogenèse, et la modification des flux vasculaires et de la neurosécrétion qui l'accompagnent pourraient affecter les sécrétions hypothalamiques, dont celle de GnRH. En effet, il existe une très étroite corrélation entre les réserves hypophysaires en LH et le niveau du métabolisme de base déterminé par calorimétrie indirecte au cours de la renutrition des états de maigreur. Cette corrélation est plus forte que celle existant entre l'index de masse corporelle et la LH. La détermination de la dépense calorique de repos par calorimétrie indirecte peut être un moyen utile de déceler les états d'infertilité avec anomalie de l'ovulation secondaire à un déficit de la balance énergétique. L'exemple des sportives aménorrhéiques vient étayer ces considérations. Les femmes athlètes pratiquant des sports d'endurance ont fréquemment des troubles du cycle ovarien, en relation avec un apport nutritionnel inadapté à leurs besoins. Elles consomment moins de matières grasses et de viande rouge que les athlètes qui gardent des cycles réguliers. La restriction prolongée des apports alimentaires ne s'accompagne pas obligatoirement d'un amaigrissement, car le poids peut se stabiliser à un niveau donné en raison de la réduction de la dépense calorique de repos.

Conséquences de l'anorexie sur la fertilité et la grossesse

Les conséquences de l'anorexie mentale sur la fertilité, c'est-à-dire sur la capacité pour le couple de mener une grossesse à terme, ont été étudiées par plusieurs auteurs.

Bien évidemment, la dimension psychogène dans les infertilités (régression des désirs sexuels, ambivalence autour de la maternité...) en fonction des problématiques intrafamiliales paraît essentielle à considérer.

Le rôle de l'altération du métabolisme de l'œstradiol a été mis en évidence : la transformation d'œstradiol en œstriol par 16 α -hydroxylation est réduite en faveur d'une hydroxylation entraînant la formation de catécholestrogènes, qui peuvent avoir un effet antoœstrogénique par compétition vis-à-vis des récepteurs œstrogéniques. Les catécholestrogènes perturberaient la libération hypophysaire de la LH. Par ailleurs, certaines études suggèrent l'influence de

la chute pondérale, en particulier celle de la masse grasseuse, sur le métabolisme de l'œstradiol et de la progestérone et sur la thermorégulation.

On connaît les conséquences possibles de la dénutrition pendant la grossesse (épisode d'anorexie) et en post-partum. Un poids maternel bas avant la grossesse et un gain de poids maternel insuffisant pendant la grossesse élèvent le risque de morbidité/mortalité fœtale et infantile, de malformation congénitale, d'hypotrophie fœtale et de retard de croissance intra-utérin, de souffrance néonatale, avec un score d'Apgar plus bas à 5 min, de prématurité et de restriction calorique du nourrisson par la mère (Van der Spuy, 1985 ; Stewart et coll., 1987, 1990 ; Knuth et coll., 1977). D'autres complications ont été décrites, mais demandent à être confirmées sur des échantillons plus larges : aggravation du trouble des conduites alimentaires (TAC) pendant la grossesse, apparition d'une hypertension artérielle gravidique, élévation du nombre d'accouchements dystociques et de césariennes. Dans l'étude danoise de Brinch et coll. (1988), la mortalité infantile périnatale dans un groupe de 50 femmes ayant été traitées pour un épisode d'AM était 6 fois plus importante que dans la population générale. Hart et coll. (1970) rapportent une mortalité périnatale importante en raison d'avortements spontanés, de naissances prématurées, d'hypotrophies néonatales et de grossesses multiples chez plusieurs femmes anorexiques pour qui une induction ovulatoire avait été tentée.

Stewart et coll. (1987) décrivent des nouveau-nés hypotrophiques avec un score d'Apgar plus bas à 5 minutes chez les femmes ayant un TAC actif pendant la grossesse, comparé au groupe des femmes en rémission. Lacey et Smith (1987) décrivent une plus grande fréquence de grossesses multiples (sans ovulation induite), de malformations fœtales incluant bec de lièvre et fente palatine, de complications obstétricales incluant présentations par le siège et interventions chirurgicales chez 20 femmes boulimiques normopondérales. Treasure et Russell (1988) ont suivi 7 femmes enceintes aux antécédents d'anorexie mentale et ayant conçu en dépit de leur maigreur. Le périmètre abdominal des 7 nouveau-nés était en dessous du troisième percentile à la naissance. L'hypotrophie des enfants nés de mère anorexique à la naissance peut entraîner des conséquences à plus long terme, en particulier des retards psychomoteurs, surtout quand elle est associée à un retard de croissance intra-utérin débuté avant la 26^{ème} semaine de gestation (Van Der Spuy, 1985 ; Brinch et coll., 1988) (140 AM ; 50 grossesses ; 86 enfants). Ces auteurs constatent un taux de prématurité double, un taux de mortalité périnatale supérieur, avec cependant un bon développement psychomoteur des enfants vivants.

Un pourcentage non négligeable des patientes présentant un tableau d'AM infraclinique consulte pour un problème d'infertilité (Stewart et coll., 1990 ; Jacobs et coll., 1975 ; Cooper, 1974 ; Weltzin et coll., 1994 ; Reid et Van Vugt, 1987 ; Green et coll., 1988 ; Kreipe et coll., 1989). Dans l'étude de Stewart et coll. (1990), par exemple, le pourcentage de patientes souffrant

d'un TAC était de 17 % parmi un groupe de 66 femmes venant consulter pour un problème d'infertilité. Ces troubles se répartissaient de la manière suivante : 7,6 % de ces femmes étaient anorexiques ou boulimiques et 9,1 % étaient étiquetées « troubles du comportement alimentaire non spécifiés ». Parmi les patientes présentant une aménorrhée ou une oligoménorrhée, il y avait 58 % de TCA. Les 7,6 % de patientes souffrant d'un TCA avéré et consultant pour une infertilité représentent un pourcentage de deux à quatre fois supérieur à ce qui a été rapporté par d'autres auteurs (Garfinkel et Garner, 1982 ; Ben-Tovim, 1988 ; King, 1986). Dans l'étude de Nillius (1978) effectuée sur 287 patientes aménorrhéiques, 34 % pratiquaient une restriction alimentaire, mais l'auteur ne précise pas s'il s'agissait dans certains cas d'un TCA avéré.

En ce qui concerne le devenir des femmes souffrant d'anorexie mentale en matière de fertilité, plusieurs études prospectives ont montré que les patientes guéries et ayant souhaité avoir un enfant ont obtenu une grossesse (Kreipe et coll., 1989 ; Willi et Hagemann, 1976). Une des études les plus complètes (50 grossesses et 86 enfants relevés chez 140 patientes anorexiques suivies en moyenne 12,5 ans après le premier contact) montre que le taux de fertilité est environ le tiers de celui attendu (Brinch et coll., 1988). Les grossesses non désirées ne sont pas plus fréquentes que dans la population normale. Les périodes de grossesse et de post-partum n'ont pas montré de décompensations nutritionnelles ou psychopathologiques chez les mères. Le taux d'allaitement maternel est comparable à celui évalué dans la population générale et celui-ci s'est généralement bien passé. Les patientes fertiles sont considérées comme mieux stabilisées psychologiquement que les patientes n'ayant pas eu d'enfant.

Traitement de l'infertilité de l'anorexie mentale

La question de la prescription d'œstroprogestatifs permettant un retour des règles et le maintien d'une certaine trophicité vaginale évitant les effets de l'ostéopénie se pose de plus en plus souvent. Le retour naturel des règles dans le cadre d'un travail psychothérapeutique adapté doit être privilégié, mais n'est pas toujours possible, laissant des effets délétères somatiques évoluer à bas bruit. Cependant, il semble que bon nombre de patientes souffrant d'un trouble des comportements alimentaires se voient prescrire de manière anarchique des œstroprogestatifs en médecine de ville.

En cas de prescription, il importe de bien différencier les cas et de promouvoir un travail d'explication claire de l'attitude thérapeutique symptomatique auprès de la patiente. Cette prescription éventuelle se fera toujours à distance de l'épisode aigu.

En cas d'absence d'ovulation secondaire à la perte de pulsativité de LH, certains proposent un traitement par pompe à LH-RH fixée à la ceinture de la patiente. Cette pompe libère toutes les 90 minutes par voie intraveineuse, ou

sous-cutanée, des petites doses de GnRH, avec un résultat garanti quant à l'ovulation et au retour des règles. La fécondité reste toutefois très largement dépendante de l'état psychopathologique de la patiente ou du couple.

Il semble essentiel de promouvoir des échanges étroits entre cliniciens endocrinologues, spécialistes de l'infertilité et psychiatres, afin de pouvoir définir précisément les modalités particulières de traitements à visée régulatrice du fonctionnement hypothalamo-hypophysaire, ou favorisant la procréation. Les questions de plus en plus d'actualité, prévention de l'ostéoporose par la prescription d'œstroprogestatifs, traitement de l'infertilité, ne sont pas réductibles à une prescription efficace, certes, mais mécanique. Les faibles adhésion et compliance au traitement, comme l'acceptation sans élaboration d'une problématique interne, constituent des facteurs de risque non négligeables de décompensation psychologique.

Troubles du métabolisme osseux au cours de l'anorexie mentale

L'ostéoporose est une complication fréquente de l'anorexie mentale (Maugars et coll., 1995, 1996b ; Alvin et coll., 1994). Elle est responsable d'une ostéopénie importante touchant aussi bien l'os cortical (col fémoral, avant-bras proximal) que trabéculaire (rachis lombaire, os iliaque...). Elle a été mise en évidence chez l'adolescent comme chez l'adulte (Rigotti et coll., 1991). Lorsque l'anorexie est constituée, la déperdition osseuse est rapide et atteint 4 % à 10 % de la masse osseuse tous les ans, avec des variations individuelles importantes (Maugars et Prost, 1994). Au bout de 7 à 15 ans d'évolution, l'ostéoporose peut être responsable de fractures, parfois multiples, plus ou moins spontanées ou d'autres complications osseuses du même type que celles postménopausiques : fractures-tassements vertébraux surtout, mais aussi fractures du col du fémur, des côtes, du sternum, du métatarse, de l'avant-bras, du bassin, fractures par insuffisance osseuse, ostéonécrose aseptique... (Maugars et coll., 1991, 1996b).

Chez les anorexiques adultes, le risque de fracture serait sept fois plus élevé que chez les sujets normaux (Rigotti et coll., 1991). Mais ces fractures se produisent dans certains cas avant la fin de l'adolescence, car l'ostéopénie peut être plus précoce (Brotman et Stem 1985). Dans l'étude de Bachrach et coll. (1990), sur 12 patientes âgées de 12 à 20 ans dont la densité osseuse était très inférieure à la normale pour l'âge, le diagnostic d'anorexie mentale datait de moins de 1 an. Mais ce n'est souvent que des années après la guérison de l'anorexie mentale, en période postménopausique, qu'une perte osseuse survenue quelques décennies plus tôt sera susceptible de favoriser une ostéoporose fracturaire. Ainsi, pour Maugars et coll. (1991), beaucoup d'ostéoporoses idiopathiques pré- ou postménopausique seraient en fait en rapport avec une histoire anorexique.

Historique

Ce n'est qu'en 1983 que Rigotti et coll. rapportent pour la première fois une perte osseuse notable au cours de l'anorexie mentale. On savait déjà depuis longtemps que cette pathologie entraînait un retard d'âge osseux (Lacey et coll., 1979). C'est aussi en 1983 que les premières observations d'ostéoporoses fracturaires chez des anorexiques sont publiées : tassement vertébral, fractures de côte lors d'efforts de vomissement (Mc Anarney et coll., 1983). Toutes les études postérieures ont montré que plus de 90 % des anorexiques ont une densité osseuse diminuée (Davies et coll., 1990, Maugars et Prost 1994). Mais les cas d'ostéoporose fracturaire publiés restent encore peu nombreux (Maugars et coll., 1995). Au terme d'une enquête nationale récente réunissant 33 cas d'anorexie mentale, l'équipe de Maugars à Nantes rapporte 8 cas de fracture ostéoporotique (5 patientes avec 2 tassements vertébraux et 5 avec des fractures non vertébrales) et un contenu minéral osseux (CMO) lombaire anormalement bas pour l'âge et le sexe, inférieur à 2 écarts types dans 94 % des cas (Maugars et coll., 1991).

Étiopathogénie

La réduction de la masse osseuse dépend surtout de l'importance de la malnutrition, de la durée de l'anorexie et de l'aménorrhée et surtout de l'âge de début de l'anorexie ou de l'aménorrhée (Rigotti et coll., 1984 ; Ayers et coll., 1984 ; Treasure et coll., 1986 ; Biller et coll., 1989).

L'ostéoporose de l'anorexie mentale semble un modèle assez proche de la carence œstrogénique postménopausique. Comme semble le montrer la majorité des auteurs, la perte osseuse est corrélée à la durée de l'anorexie mentale, et la durée du dysfonctionnement hypothalamique responsable de l'aménorrhée est ainsi directement en cause dans le risque de fracture ostéoporotique ultérieur (Maugars et coll., 1996a et b ; Maugars et Prost, 1994 ; Davies et coll., 1990 ; Rigotti et coll., 1991). L'aménorrhée dure tant que le déficit pondéral n'est pas comblé, mais peut persister plusieurs années après le retour à un poids considéré comme normal ou subnormal. Ainsi, dans l'étude de Jeammet et coll. (1991) effectuée sur plus de 100 filles ayant débuté leur anorexie à un âge moyen de 16 ans, le quart de celles-ci est encore en aménorrhée après 11 ans d'évolution.

Dans l'étude nationale de Maugars et coll. (1991), les patientes victimes de fractures ostéoporotiques avaient toutes présenté une anorexie mentale ancienne (moyenne 14,5 ans) pour une durée d'aménorrhée moyenne de 13,8 ans. Pour certains, la perte osseuse serait d'autant plus sévère que l'aménorrhée est primaire ou arrive avant 14-15 ans. Ayers et coll. (1984) et Seeman et coll. (1992) ont rapporté une corrélation entre la baisse du CMO et un âge de début de l'anorexie mentale inférieur à 13 ans. Or l'on sait que c'est à l'adolescence que l'on acquiert la majeure partie de son capital osseux qui contribue à ce que l'on appelle le pic de masse osseuse (PMO). Il est

atteint avant la troisième décennie et, après ce moment, la masse osseuse se stabilise puis décroît lentement. Avant l'adolescence, près de la moitié de la masse définitive est acquise (Southard et coll., 1991). Le PMO dépend de facteurs génétiques mais aussi de nombreux autres dont le sexe, les hormones sexuelles et la corpulence physique ; il est aussi influencé par les apports en calcium et le niveau d'activité physique.

On sait par ailleurs depuis peu que des troubles dysovulatoires (phase lutéale courte, cycles anovulatoires), sans aménorrhée, s'accompagnent d'une baisse notable de la densité vertébrale, indépendamment du niveau d'activité physique ; la carence en progestérone, en dépit d'une imprégnation œstrogénique normale, pourrait donc être un facteur ostéopéniant supplémentaire important (Alvin et coll., 1994).

Parallèlement, il semblerait que la durée de la carence nutritionnelle n'influence pas directement la survenue d'une déminéralisation. De même, le poids ne serait pas corrélé avec la perte osseuse, sauf pour Hay et coll. (1989) et Treasure et coll. (1986) qui trouvent une corrélation index de masse corporelle/CMO. En fait, les facteurs suivants sont inconstamment retrouvés dans la littérature comme étant susceptibles d'expliquer la perte osseuse : diminution des apports calciques et protéiques, cortisolémie élevée, arrêt prématuré de la croissance et du développement du squelette. La pratique du sport semblerait protectrice pour le CMO du col fémoral sans effet net au niveau vertébral (Seeman et coll., 1992).

Mais certaines questions posées par les auteurs demeurent encore non résolues :

- le caractère totalement réversible de cette perte osseuse est difficile à montrer et a pu être remis en question par Rigotti et coll. (1991). Cet auteur se demande si un épisode d'anorexie mentale à l'adolescence ne peut pas entraîner une fragilité osseuse définitive ;
- l'origine hypothalamique de la carence œstrogénique reste mystérieuse. Certains ont évoqué une diminution de la masse grasse sous un certain seuil, notamment au niveau central, mais le rôle de facteurs psychologiques dont le stress chronique et la dépression est certainement important, de même que les anomalies neuroendocriniennes ;
- existe-t-il une baisse de CMO pendant toute la durée de l'anorexie mentale et aussi longtemps que dure l'aménorrhée, ou bien la réduction du capital osseux est-elle surtout importante les 2 ou 3 premières années de la maladie ?

Traitement

En plus de l'amélioration pondérale (avec apports suffisants en calcium et vitamine D) qui à elle seule pourrait jouer un rôle positif sur la masse osseuse, le traitement logique préventif de l'ostéoporose est la prescription d'œstroprogestatifs substitutifs (hormones naturelles), même si l'efficacité a été mise en doute par certains.

Chez les adolescentes normales et nullipares, le PMO est fortement corrélé au « score d'exposition œstrogénique » (Dhuper et coll., 1990). Par ailleurs, il semble désormais admis que ces produits sont efficaces sur la perte osseuse trabéculaire et non sur l'os cortical. La recalcification de l'os cortical semble par ailleurs beaucoup plus lente que celle de l'os trabéculaire (Herzog et coll., 1993). Or dans l'anorexie mentale c'est surtout l'os trabéculaire qui est atteint. Mais ce type de traitement présente plusieurs inconvénients : les vomissements auto-induits très fréquents dans l'anorexie mentale risquent de compromettre la prise de traitement. Par ailleurs, dans les anorexies avec aménorrhée primaire, le bénéfice osseux d'une hormonothérapie devrait toujours être pondéré par son risque d'accélération prématurée de la croissance tant que l'âge osseux reste inférieur à 15 ans (Alvin et coll., 1994). De plus la connotation que peut prendre la prescription d'une pilule risque de gêner la prise en charge psychiatrique de ces patientes. Elle est d'ailleurs souvent mal acceptée (Maugars et coll., 1991).

En revanche, les biphosphonates de troisième génération, qui ont également montré leur efficacité préventive et curative lors de la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique, offrent une tolérance excellente et peuvent être administrés par voie parentérale à raison d'une perfusion tous les 6 mois. En effet, ils sont les plus puissants inhibiteurs de la résorption osseuse et leur efficacité se prolonge au-delà de 6 mois après une administration unique (écartant ainsi les problèmes d'observance). Testés chez l'anorexique, ils ont déjà montré leur efficacité avec stabilisation du CMO (Kopp et coll., 1992).

Le fluor donné à petites doses a également montré une efficacité significative sur l'ostéoporose touchant l'os trabéculaire (Maugars et coll., 1996b). En revanche, une supplémentation calcique s'est révélée inefficace sur la prévention de l'ostéoporose pour plusieurs auteurs (Maugars et coll., 1991 ; Biller et coll., 1989 ; Hay et coll., 1989 ; Rigotti et coll., 1984).

Enfin, il n'y a pas eu jusqu'à maintenant de travaux concernant la prise en charge des atteintes du métabolisme osseux dans le cadre de la boulimie.

En conclusion, les troubles des conduites alimentaires, l'anorexie mentale et à un degré moindre la boulimie, représentent des causes graves de dénutrition à l'adolescence, par leur fréquence (1 % à 1,5 % des adolescentes sont anorexiques, 3 % à 5 % sont boulimiques) et la mortalité qui leur est associée (7-10 % par dénutrition ou par suicide). Si le diagnostic de l'anorexie mentale est relativement aisé, le trouble demeure quant à lui largement méconnu et fait l'objet d'une excessive tolérance de la part de la famille et de l'environnement social, conduisant à un retard de la prise en charge thérapeutique. Les conséquences somatiques et psychiques de ces troubles du comportement alimentaire sont également préoccupantes.

De nombreux travaux suggèrent que le poids, la composition corporelle, la répartition du tissu adipeux, les apports et l'équilibre alimentaire influencent

la fertilité féminine. Une évaluation de l'état nutritionnel doit faire partie de l'examen d'une femme présentant des troubles de l'ovulation ou une infertilité. Un pourcentage non négligeable des patientes présentant un tableau d'anorexie mentale infraclinique consulte pour un problème d'infertilité. Dans l'anorexie mentale, les règles réapparaissent parfois avec la reprise de poids, bien que le poids requis pour la reprise de la menstruation puisse être quelque peu supérieur (environ 10 %) à celui nécessaire à l'induction initiale des règles. Mais, dans plus de 40 % des cas, l'aménorrhée persiste pendant des mois ou des années malgré la reprise pondérale. Rappelons de même que dans 30 % des cas, l'aménorrhée précède l'amaigrissement. En ce qui concerne le devenir en matière de fertilité des patientes atteintes d'anorexie mentale, plusieurs études prospectives ont montré que les patientes guéries et ayant souhaité avoir un enfant ont obtenu une grossesse. La question de la prescription d'oestroprogestatifs permettant un retour des règles et le maintien d'une certaine trophicité vaginale évitant les effets de l'ostéopénie se pose de plus en plus souvent. En cas de prescription, il importe de bien différencier les cas et de promouvoir un travail d'explication claire de l'attitude thérapeutique symptomatique auprès de la patiente. Cette prescription éventuelle se fera toujours à distance de l'épisode aigu.

L'ostéoporose est une complication fréquente de l'anorexie mentale, aussi bien mise en évidence chez l'adolescent que chez l'adulte. La réduction de la masse osseuse dépend surtout de l'importance de la dénutrition, de la durée de l'anorexie et de l'aménorrhée, et surtout de l'âge de début de l'anorexie ou de l'aménorrhée. Les biphosphonates de troisième génération ont été testés avec succès pour stabiliser le contenu minéral osseux chez l'anorexique. Le fluor donné à petites doses a également montré une efficacité significative sur l'ostéoporose touchant l'os trabéculaire. En revanche, une supplémentation calcique pourrait se révéler inefficace sur la prévention de l'ostéoporose.

BIBLIOGRAPHIE

AGMAN G, CORCOS M, JEAMMET P. Troubles des conduites alimentaires. Éditions techniques. Encycl Méd Chir, (Paris-France) Psychiatrie, 37-350-A-10, 1994

ALVIN P, CONDAMINE L, CORMIER C. Pour une prévention précoce de l'ostéopénie dans l'anorexie mentale. *Arch Pédiatr* 1984, **1** : 537-540

ALVIN P, ZOGHEIB J, REY C, LOSAY J. Complications graves et mortalité au cours des dysorexies mentales à l'adolescence. *Ach Fr Pédiatr* 1993, **50** : 755-762

AYERS JWT, GIDWANI GP, SCHMIDT JMV, GROSS M. Osteopenia in hypoestrogenic young women with anorexia nervosa. *Fertil Steril* 1984, **41** : 224-228

BACHRACH LK, GUIDO D, KATZMAN DK, LITT IF, MARCUS R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics* 1990, **86** : 440-447

BARAN SA, WELTZIN TE, KAYE WH. Low discharge weight and outcome in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 1070-1072

BARANOWSKA B, ROZBICKA G, JESKE W, ABDEL-FATTAH MH. The role of endogenous opiates in the mechanisms of inhibited luteinizing hormone (LH) secretion in women with anorexia nervosa : the effects of naloxone on LH, FSH, prolactin and β -endorphin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1984, **51** : 433

BARBARINO A, DE MARINIS L, FOLLI G, TOFANI A, DELLA CASA S et coll. Corticotropin-releasing hormone inhibition of gonadotropin secretion during the menstrual cycle. *Metabolism* 1989, **38** : 504-506

BARBE P, BENNET A, STEBENET M, PERRET B, LOUVET JP. Sex-hormone-binding globulin and protein-energy malnutrition indexes as indicators of nutritional status in women with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1993, **57** : 319-322

BARBOUCHE MR, LEVY-SOUSSAN P, CORCOS M, POIRIER MF, BOURDEL MC et coll. Anorexia nervosa and lower vulnerability to infections. *Am J Psychiatry* 1993, **150** : 169-170

BEN-TOVIM DI. DSM III, DRAFT DSM III-R and the diagnosis and prevalence of bulimia in Australia. *Am J Psychiatry* 1988, **145** : 1000-1002

BEN-TOWIM DL, MORTON J. The epidemiology of anorexia nervosa in South Australia. *Aust NZ J Psychiat* 1990, **24** : 182-186

BILLER BM, SAXE V, HERZOG DB, ROSENTHAL DI, HOLZMAN S, KLIBANSKI A. Mechanisms of osteoporosis in adult and adolescent women with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol Metab* 1989, **68** : 548-554

BIRMINGHAM CL, ALOTHMAN AE, GOLDNER EM. Anorexia nervosa : Refeeding and hypophosphatemia. *Int J Eat Disord* 1996, **20** : 211-213

BRINCH M, ISAGER T, TOLSTRUP K. Anorexia nervosa and motherhood : reproduction. Pattern and mothering behavior of 50 women. *Acta Psychiatr Scand* 1988, **77** : 611-617

BRINGER J, LEFEVRE P. Poids et fertilité. Communication à la 37^e Journée Annuelle de Nutrition et de Diététique, Paris, janvier 1997

BROTMAN AW, STERN TA. Osteoporosis and pathological fractures in anorexia nervosa. *Am J Psychiatr* 1985, **142** : 495-496

CHAVEZ A, MARTINEZ C. Nutrition and development of infants from poor rural areas : III maternal nutrition and its consequences on fertility. *Nutr Repr Int* 1973, **7** : 1-8

CODACCIONI JL, CONTE-DEVOLSE B, GUERIN A. Les troubles de l'ovulation dans les maigreurs. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1991, **32** : 4-5

COOPER AJ. Psychosocial factors in infertility. *Clin Obstet Gynaecol* 1974, **1** : 429-447

CRISPS AH, PALMER RL, KALUCY RS. How common is anorexia nervosa ? A prevalence study ? *Br J Psychiatry* 1976, **129** : 549-554

CULLBERG J, ENGSTROM-LINDBERG M. Prevalence and incidence of eating disorders in a suburban area. *Acta Psychiatr Scand* 1988, **78** : 314-319

DAVIES KM, PEARSON PH, HUSEMZN A, GREGER G, KIMMEL DK et coll. Reduced bone-mineral in patients with eating disorders. *Bone* 1990, **11** : 143-147

DE AZEVEDO MHP, FERREIRA CP. Anorexia nervosa and bulimia. A prevalence study. *Acta Psychiatr Scand* 1992, **86** : 432-436

- DEWAILLY D. Influence de la nutrition dans la prise en charge des stérilités. Communication à la 37^e Journée Annuelle de Nutrition et de Diététique, Paris, janvier 1997
- DHUPER S, WARREN MP, BROOKS-GUNN J, FOX R. Effects of hormonal status on bone density in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **71** : 1083-1088
- DOYLE M. Practical management of eating disorders. *Nutrition Society* 1995, **54** : 711-719
- ECKERT ED, POMEROY C, RAYMOND N, KOHLER PF, THURAS P, BOWERS CY. Leptin in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83** : 791-798
- ESTOUR B, PUGEAT M, LANG F. Sex hormone binding globulin in women with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol* 1986, **24** : 571-576
- FISHER M, GOLDEN NH, KATZMAN DK, KREIPE RE, REES J et coll. Eating disorders in adolescents : a background paper. *J Adol Health* 1995, **16** : 420-437
- FLAMENT M. Épidémiologie des troubles des conduites alimentaires. In : *Epidémiologie psychiatrique*. LEPINE-TERRA-POUILLON Eds, Paris Ellipses (sous presse)
- FRISCH RE, MC ARTHUR JW. Menstrual cycles : fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974, **185** : 949-951
- GARFINKEL PE, GARNER D. Anorexia nervosa : a multidimensional perspective. New York : Bruner/Mazl 1982, **101** : 307-326
- GOLD PW, KAYE W, ROBERTSON GL, EBERT M. Abnormalities in plasma and cerebrospinal fluid arginine-vasopressin in patients with anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1983, **308** : 1117-1123
- GOLDEN NH, ASHTARI M, KOHN MR, PATEL M, JACOBSON MS et coll. Reversibility of cerebral ventricular enlargement in anorexia nervosa, demonstrated by quantitative magnetic resonance imaging. *J Pediatr* 1996, **128** : 296-301
- GREEN BB, WEISS NS, DALING JR. Risk of ovulatory infertility in relation to body weight. *Fertil Steril* 1988, **50** : 721-726
- HALLER E. Eating Disorders : a review and update. *West J Med* 1992, **157** : 658-662
- HALMI KA. Anorexia nervosa : demographic and clinical features in 94 cases. *Psychosom Med* 1974, **36** : 18-26
- HANCOCK KW, SCOTT JS, PANIGRAHI NM, STITCH SR. Significance of low body weight in ovulatory dysfunction after stopping oral contraceptives. *Br Med J* 1976, **2** : 399-402
- HART T, KASE N, KIMBALL CP. Introduction of ovulation and pregnancy in patients with anorexia nervosa. *Am J Obstet Gynecol* 1970, **108** : 580-584
- HAY PJ, HALL A, DELAHUNT JW, HARPER G, MITCHELL AW et coll. Investigation of osteopenia in anorexia nervosa. *Austr NZ J Psychiatry* 1989, **23** : 261-268
- HOLLAND AJ, HALL A, MURRAY R, RUSSELL GF, CRISP AH. Anorexia nervosa : a study of 34 twin pairs and one set of triplets. *Br J Psychiatry* 1984, **145** : 414-419
- HURD HP, PALUMBO PJ, GHARIB H. Hypothalamic-endocrine dysfunction in anorexia nervosa. *Mayo Clin Proc* 1977, **52** : 711-716

JACOBS HS, HULL MGR, MURRAY MAF, FRANKS S. Therapy orientated diagnosis of secondary amenorrhoea. *Horm Res* 1975, **6** : 268-287

JACOBS HS. Failure of components of the negative feedback system. *Clin Obstet Gynaecol* 1976, **3** : 515-534

JEAMMET P, BRECHON G, PAYAN C, GORGE A, FERMANIAN J. Le devenir de l'anorexie mentale : une prospective de 129 patients évalués au moins 4 ans après leur première admission. *Psychiatr Enfant* 1991, **34** : 381-442

JEAMMET P, HURVY D, RABEAU JP, PIQUARD-GOUVA A, FLAVIGNY H. Anorexie mentale et retard de croissance. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1984, **32** : 221-239

JONES DJ, FOX MM, BABIGIAN HM, HUTTON HE. Epidemiology of anorexia in Monroe Country, New York, 1960-1976. *Psychosom Med* 1980, **42** : 551-558

KAYE WH, BERRETTINI W, GWIRTSMAN H, GEORGE DT. Altered cerebrospinal neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 538-556

KENDELL RE, HALL DJ, HAILLEY A, BABIGIAN HM. The epidemiology of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1973, **3** : 200-203

KING MB. Eating disorders in general practice. *Br Med J* 1986, **293** : 1412-1414

KNUTH UA, HULL MG, JACOBS HS. Amenorrhoea and loss of weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1977, **84** : 801-807

KREIPE RE, STRAUSS J, HODGMAN CH, RYAN RM. Menstrual cycle abnormalities and subclinical eating disorders : a preliminary report. *Psychosom Med* 1989, **51** : 81-86

LACEY JH, CRISP AH, HART G. Weight and skeletal maturation. A study of radiological and chronological age in an anorexia. *Postgrad Med J* 1979, **55** : 381-385

LACEY JH, SMITH G. Bulimia nervosa the impact of pregnancy on mother and baby. *Br J Psychiatry* 1987, **150** : 777-781

LEVY-SOUSSAN P, CORCOS M, BARBOUCH R, AVRAMEAS S, POIRIER MF et coll. Anorexie mentale et vulnérabilité aux infections : rôle des auto-anticorps naturels. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1993, **41** : 309-315

LUCAS AR, BEARD CM, O'FALLON WM, KURLAND LT. 50-year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minn. A population-based study. *Am J Psychiatry* 1991, **148** : 917-922

MAUGARS Y, PROST A. Ostéoporose de l'anorexie mentale. *Presse Med* 1994, **23** : 156-158

MAUGARS Y, CLOCHON P, GIRARDEL B, HARY S, PHELIP X et coll. Étude du retentissement osseux dans 33 cas d'anorexie mentale dont 8 avec une ostéoporose fracturaire. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991, **58** : 751-758

MAUGARS Y, BERTHELOT JM, LALANDE S, CHARLIER C, PROST A. Osteoporotic fractures revealing anorexia nervosa in five females. *Rev Rhum Engl Ed* 1996, **63** : 201-206

MC ANARNEY ER, GREYDANUS DE, CAMPANELLA VA, HOCKELMAN RA. Rib fractures and anorexia nervosa. *J Adolesc Health Care* 1983, **4** : 40-43

MC CLUSKEY S, EVANS C, LACEY JH, PEARCE JM, JACOBS H. Polycystic ovary syndrome and bulimia. *Fertil Steril* 1991, **55** : 287-291

- MESTER H. Die Anorexia Nervosa. Springer Verlag, Berlin, 1981
- MOLLER-MADSEN S, NYSTRUP J. Incidence of anorexia nervosa in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1992, **86** : 197-200
- NIELSEN S. The epidemiology of anorexia nervosa in Denmark from 1973 to 1987. A nationwide register study of psychiatric admissions. *Acta Psychiatr Scand* 1990, **81** : 507-814
- NILLIUS SJ. Psycho-pathology of weight related amenorrhea. In : Advances in Gynaecological Endocrinology, JACOBS HS, Ed. London : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1978, 118-130
- NYLANDER I. The feeling of being fat and dieting in a school population : an epidemiologic interview investigation ? *Acta Socio-Medica Scand* 1971, **1** : 17-26
- PIRKE KM, PLANCK M. Biological aspects of eating disorders. Communication à International Symposium on Eating Disorder, Paris, 17-19 avril 1991
- PUGEAT M, ALVARADO-DUBOST C, GIRARDIN E, GAROSCO-CHOLET M, TOURNAIRE J. Hypercortisolisme et dénutrition. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1990, **31** : 457-464
- QUIGLEY ME, SHEEHAN KL, CASPER RF, YEN SSC. Evidence for increased dopaminergic and opioid activity in patients with hypothalamic hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, **50** : 949-954
- RASTAM M, GUILLBERG C, GARTON M. Anorexia nervosa in a Swedish urban region : a population-based study. *Br J Psychiatry* 1989, **155** : 642-646
- RATHNER G, MESSNER K. Detection of eating disorders in a small rural town : an epidemiological study. *Psychol Med* 1993, **23** : 175-184
- REID RL, VAN VUGT DA. Weight-related changes in reproductive function. *Fertil Steril* 1987, **48** : 905-913
- RIGOTTI NA, NUSSBAUM SR, HERZOG DB, NEER RM. Osteoporosis in women with anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1984, **311** : 1601-1606
- RIGOTTI NA, NEER RM, RIDGEVAY L, SKATES SJ, HERZOG DB et coll. The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass. *JAMA* 1991, **265** : 1133-1138
- ROCK CL, CURRAN-CELENTANO J. Nutritional disorder of anorexia nervosa : a review. *Int J Eat Disord* 1994, **15** : 187-203
- SEEMAN E, SZMUKLER GI, FORMICA C, MESTROVIC R. Osteoporosis in anorexia nervosa : the influence of peak bone density, bone loss, contraceptive use and exercise. *J Bone Min Res* 1992, **7** : 1467-74
- SHERMAN P, LESLIE K, GOLDBERG E, RYPCZYNSKI J, ST-LOUIS P. Hypercarotenemia and transaminitis in female adolescents with eating disorders : A prospective, controlled study. *J Adolesc Health* 1994, **15** : 205-209
- SOUTHARD RN, MORRIS JD, MAHAN JD, HAYES JR, TORCH MA et coll. Bone mass in healthy children : Measurement with quantitative DXA. *Radiology* 1991, 735-738
- STEWART DE, RASKIN J, GARFINKEL PE, MACDONALD OL, ROBINSON GE. Anorexia nervosa, bulimia, and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987, **157** : 1194-1198

STEWART DE, ROBINSON E, GOLDBLOOM DS, WRIGHT C. Infertility and eating disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 1196-1199

SZMUKLER GI. Weight and food preoccupation in a population of english schoolgirls ? In : Understanding anorexia nervosa and bulimia, report of the Fourth Ross Conference on medical Research, Ross Laboratories : Columbus, Ohio, 1983, 21-27

SZMUKLER GI, MCCANCE D, MCCRONE L, HUNTR D. Anorexia nervosa. A psychiatric case register study from Aberdeen. *Psychol Med* 1986, **16** : 49-58

THEANDER S. Anorexia nervosa. A psychiatric investigation of 94 female patients. *Acta Psychiatr Scand* 1970, **214** : 1-194

THEANDER S. Outcome and prognosis in anoexia nervosa and bulimia : some results of previous investigations compared with those of a Swedish long-term study. *J Psychiatr Res* 1985, **19** : 493-508

TREASURE JL, RUSSELL GFM. Intrauterine growth and neo-natal weight gain in babies of women with anorexia nervosa. *Br Med J Clin Res* 1988, **296** : 296-1033

TREASURE JL, GORDON PA, KING EA, WHELER M, RUSSELL GF. Cystic ovaries : a phase of anorexia nervosa. *Lancet* 1985, **21** : 28

TREASURE JL, FOGELMAN I, RUSSELL GFM. Osteopaenia of the lumbar spine and femoral neck in anorexia nervosa. *Scott Med J* 1986, **31** : 206-207

VAN DER SPUY ZM. Nutrition and reproduction. *Clin Obstet Gynecol* 1985, **12** : 579-604

WAKELING A. Epidemiology of anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1996, **62** : 3-9

WELTZIN TE, CAMERON J, BERGA S, KAYE WH. Prediction of reproductive status in women with bulimia nervosa by past hight weight. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 136-138

WHITAKER A, JOHNSON J, SHAFFER D, RAPOPORT JL, KALIKOW K et coll. Uncommon troubles in young people : Prevalence estimates of selected psychiatric disorders in a nonreferred adolescent population. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 487-496

WILLI J, HAGEMANN R. Long-term course of anorexia nervos. *Schweiz Med Wochenschr* 1976, **106** : 1459-1465

WILLI J, GIACOMETTI G, LIMACHER B. Update on the epidemiology of anorexia nervosa in a defined region of Switzerland. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 1514-1517