

EDITORIAL

Chères consœurs, chers confrères,

La présente newsletter est consacrée à l'anorexie et à son importance pour la santé des os. Dans son article de synthèse particulièrement intéressant, Martin Birkhäuser présente les facteurs physiopathologiques responsables du faible développement de la densité minérale osseuse durant l'adolescence chez les patientes atteintes d'anorexie. Dans la pratique clinique quotidienne, la question du rôle du traitement aux œstrogènes chez les patientes aménorrhéiques revient régulièrement, en particulier lorsque la reprise de l'apport calorique ou la normalisation du poids restent – comme c'est souvent le cas – un défi thérapeutique. Cet article propose un récapitulatif critique de l'administration d'œstrogènes et d'autres substances empêchant la résorption.

Permettez-moi d'attirer votre attention sur deux prestations de l'ASCO qui seront toutes deux à votre disposition dès octobre 2012:

- Cours E-Learning sur les maladies osseuses métaboliques
Le cours de perfectionnement organisé par l'ASCO reprend cet automne. Pour la première fois, il sera donné tant en français qu'en allemand. Ce cours est destiné aux médecins, quelle que soit leur spécialité, désirant approfondir leurs connaissances dans le domaine des maladies osseuses métaboliques. La date limite d'inscription est le 1er octobre 2012. Vous trouverez de plus amples informations sur www.swissbone.org

- SWISS-QC est un logiciel semi-automatique de contrôle qualité du matériel DXA développé par QUALIM sur mandat de l'ASCO. Swiss-QC est mis à disposition gratuitement des membres de l'ASCO afin d'optimiser les contrôles qualité quotidiens. La nouvelle version (SWISS-QC 3.0) sera activée fin octobre 2012: encore plus conviviale, elle offre notamment un programme d'aide amélioré. Cette nouvelle version est disponible en français, en allemand ou en anglais.

L'ASCO est une association multidisciplinaire, ainsi qu'en témoigne la composition de son comité. C'est avec grand plaisir que je vous présente les nouveaux membres du comité: Mme prof. Heike Bischoff-Ferrari (Zurich), Mme PD Dr Petra Stute (Berne), PD Dr Lorin M. Benneker (Berne) et prof. Reto W. Kreszig (Bâle). Je profite également de cette occasion pour chaleureusement remercier pour leur engagement prof. René Rizzoli et prof. Marius Kraenzlin, deux

De l'utilité du traitement de l'anorexie par les œstrogènes

Fréquence et importance de l'aménorrhée

Dans les pays développés, la prévalence moyenne de l'anorexie mentale est de 0,4 à 1,5% pour les femmes âgées de 14 à 35 ans et de 0,1% pour les hommes. Chez les adolescentes, l'anorexie mentale est la troisième maladie chronique. Généralement, le trouble alimentaire apparaît au début de la puberté. Il est le plus fréquent chez les jeunes filles vers l'âge de 14 ans. Les cas d'anorexie chez des filles prépubères, vers l'âge de 8 à 10 ans, sont plus rares. Les jeunes filles exerçant une profession ou un hobby dans lequel l'esthétique et le poids jouent un rôle important, telles que la danse, le mannequinat ou le sport de haut niveau («athletic triad», le plus souvent chez les coureuses à pied et les athlètes), sont particulièrement sujettes à de graves troubles alimentaires.

Les femmes atteignent leur masse osseuse maximale («Peak Bone Mass») jusqu'à l'âge d'environ 25 ans. Jusqu'à cet âge, toute aménorrhée durant plus de six mois, avec ou sans troubles de l'alimentation, devrait être traitée puisque les femmes acquièrent 40 à 60% de leur masse osseuse durant l'adolescence. Comme c'est également durant cette période que l'incidence de l'anorexie mentale est la plus forte, la Peak Bone Mass est par conséquent réduite chez les adolescentes souffrant de troubles alimentaires de longue durée, entraînant des conséquences à vie sur la santé osseuse.

Si, en cas d'aménorrhée, l'administration de progestagènes pendant 10 à 14 jours n'entraîne pas une hémorragie de privation, il s'agit alors d'une forme sévère d'aménorrhée hypothalamique avec une pulsativité de la GnRH fortement réduite, une sécrétion de LH et de FSH diminuée, un faible taux d'œstrogènes endogènes et, par conséquent, un risque élevé d'ostéoporose. L'ostéoporose avec un risque accru de fractures de fragilité est la principale et la plus importante des complications de longue durée de l'anorexie. Pour les femmes non ménopausées, l'ostéoporose est définie en tant que faible densité minérale osseuse en combinaison avec des facteurs de risque tels que la malnutrition chronique, les troubles alimentaires, l'hypogonadisme, l'exposition aux glucocorticoïdes ou des fractures antérieures. Avec l'anorexie mentale, le risque de fracture cumulé sur une période d'observation de 40 ans à partir du diagnostic se monte à 57%. L'étude de Sterling et al. (1) sur 73 femmes souffrant d'anorexie mentale (âge moyen: 17,2 ans) a déterminé une durée d'aménorrhée de vingt mois comme la limite au-delà de laquelle

les cas les plus sévères d'ostéopénie/d'ostéoporose ont été observés. La durée de l'aménorrhée affecte donc la santé osseuse.

Le principal symptôme clinique – qui est aussi un indicateur de la gravité des troubles de l'alimentation – est, en plus de l'IMC, l'aménorrhée. Si l'anorexie (ou l'«Athletic Triad» chez les sportives de haut niveau) apparaît avant la ménarche, elle entraîne un retard de la ménarche (voir figure 1B); si par contre la ménarche a déjà eu lieu, il y a une aménorrhée secondaire (figure 1A). La figure 1A montre également que chez les sportives de haut niveau, c'est avant tout l'indice de masse grasse et donc l'alimentation, et uniquement dans un deuxième temps la performance d'entraînement hebdomadaire, qui détermine ou non la survenue de l'aménorrhée.

Mécanismes physiopathologiques lors d'ostéoporose anorexique

L'os est un tissu au métabolisme très actif, en particulier durant sa phase de construction. Chez le sujet jeune, la plupart des changements endocriniens induits par l'anorexie contribuent au manque de construction de la Peak Bone Mass, et ultérieurement à l'ostéoporose secondaire. En simplifiant, les changements suivants ayant une incidence sur le squelette interviennent en cas d'anorexie:

- Chez les anorexiques, la pulsativité GnRH régresse jusqu'à la phase de repos prépubère, l'œstradiol est même ramené aux valeurs de l'enfance.

- La leptine est un polypeptide anorexigène de cellules adipeuses et d'autres cellules périphériques qui, vraisemblablement, signale l'état nutritionnel au cerveau. Lors de jeûne, et donc aussi lors d'anorexie, la leptine diminue pour à nouveau augmenter lorsque la personne recommence à se nourrir. Elle exerce alors une réaction positive sur la pulsativité GnRH. La leptine pourrait aussi conduire à une augmentation de l'ostéocalcine, un marqueur de la formation osseuse.

- En tant que peptide orexigène, la ghréline (provenant des cellules de l'estomac) a un effet inverse de celui de la leptine et augmente lors d'anorexie.

- Le peptide YY (PYY) provient de l'intestin et, comme la leptine, est un peptide anorexigène. Il est davantage sécrété lors d'apport calorique et d'obésité et diminue entre les repas.

Contenu

- Editorial	Page 1-2
- Anorexie	Pages 1-3
- Agenda	Page 4



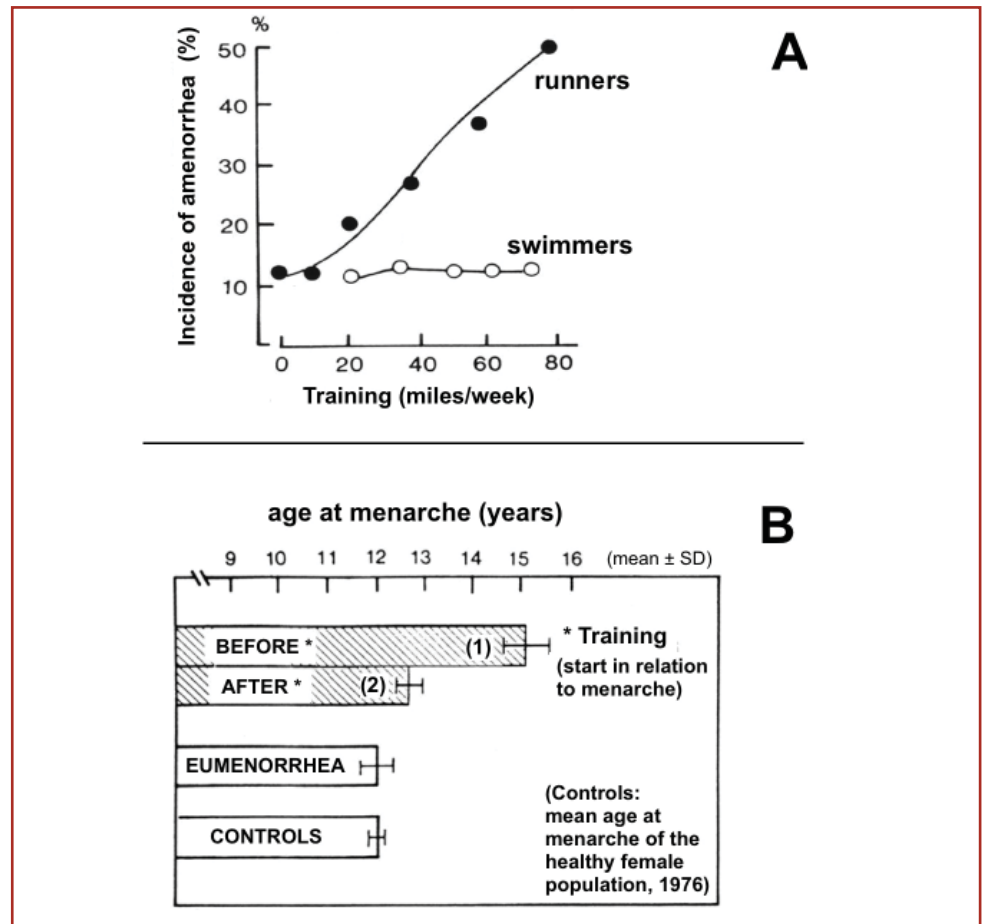


Figure 1:

A). Incidence de l'aménorrhée (en %) chez les sportives de haut niveau en fonction de l'entraînement et de l'IMC: comparaison entre des coureuses de fond et des nageuses. En plus de l'intensité de l'entraînement en miles/semaine, l'incidence de l'aménorrhée est aussi déterminée par l'indice de masse grasse par rapport au poids total: les nageuses ont un indice de masse grasse d'environ 20%, celui des coureuses est d'environ 15%. (selon Sanborn CF, Martin BJ, Wagner WW: Is athletic amenorrhea specific to runners? Am J Obstet Gynec 1982; 143: 859-861)

B). Retard de l'âge de la ménarche lors du début de l'entraînement intensif avant l'âge prévu de la ménarche.
- Hachuré: sportives de haut niveau: coureuses suivant un entraînement intensif, (1) début de l'entraînement avant l'âge prévu de la ménarche; (2) début de l'entraînement après la ménarche.
- Euménorrhée: ménarche chez les femmes ne courant que 50% de la distance hebdomadaire.
- Contrôles: âge moyen de la ménarche de la population en 1976.

(selon Drinkwater BL, Nilson K, Chesnut Ch III et al. Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. N Engl J Med 1984; 311: 277-281)

Lors d'anorexie, le PYY est paradoxalement élevé, inhibant ainsi en plus l'alimentation.

En outre, le PYY pourrait également être impliqué, via la stimulation de la POMC, dans la sécrétion accrue de cortisol. La hausse du cortisol stimule la gluconéogenèse et inhibe la consommation périphérique du glucose.

- En parallèle aux valeurs en baisse de l'IGF-I, on trouve des taux plus élevés d'hormone de croissance (GH), ce qui correspond à une résistance acquise à la GH. Dès que l'alimentation reprend, la résistance à la GH diminue.

- Les faibles valeurs de T3 et les valeurs élevées de T4 et de rT3 simultanées correspondent au «Thyroid sick Syndrome». Au plan clinique, les anorexiques présentent quelques symptômes de l'hypothyroïdie, tels que la bradycardie et l'hypothermie.

- De par l'absence de tissus adipeux, la transformation périphérique d'androgènes en œstrogènes est moindre et diminue en plus la production d'œstrogènes. Il se forme de façon accrue des catéchol-œstrogènes anti-œstrogènes.

- Lors d'anorexie, l'adiponectine augmente. L'adiponectine participe probablement à l'induction de la formation des ostéoclastes et à l'inhibition de la production d'ostéoprotégérine par les ostéoblastes.

- Le poids du corps a une action rétroactive sur le squelette, et celui-ci est impliqué dans l'homéostasie du glucose.

Bien que les mécanismes précis des changements squelettiques en cas d'anorexie ne sont pas encore bien connus, on peut néanmoins tirer quelques conclusions des points ci-dessus: 1.) Chez les patientes qui jeûnent, la baisse du métabolisme, l'augmentation du cortisol et l'arrêt de la fécondité sont des mécanismes d'adaptation appropriés lors d'absence d'apport calorifique. 2.) La réduction du métabolisme osseux – en même temps que les taux réduits de IGF-I – est un autre «mécanisme d'économie» métabolique. 3.) Les causes de la diminution de la masse osseuse lors de graves troubles de l'alimentation sont multiples, et non liées essentiellement à l'absence de sécrétion d'œstrogènes comme c'est le cas avec d'autres

formes de l'aménorrhée hypothalamique sans trouble de l'alimentation. 4.) La carence en œstrogènes, typique lors d'anorexie, ne peut donc à elle seule expliquer les changements du squelette en cas d'anorexie. Lors de carence en œstrogènes uniquement, tant la

supplémentaire de l'IGF-I.

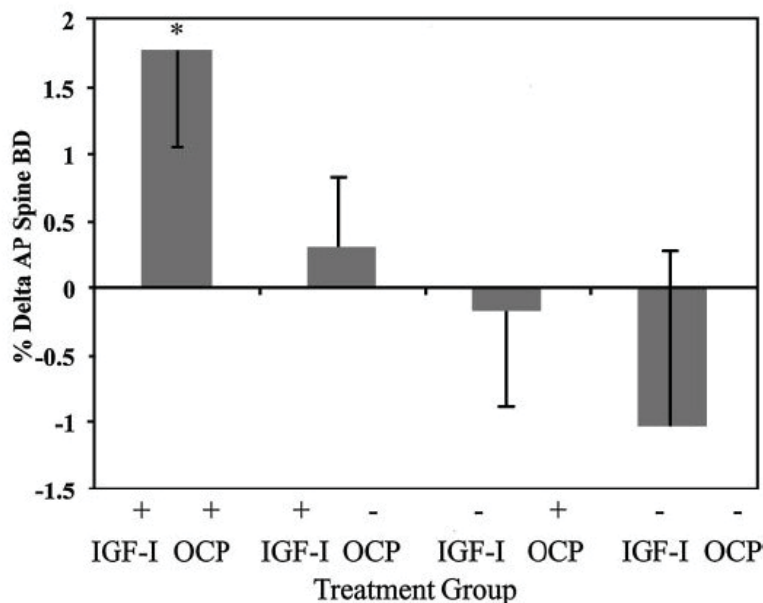
Le seul RCT jusqu'à présent avec de l'E2 transdermique – avec toutefois une dose supra-physiologique (100 µg/jour) – a montré une augmentation accrue significative de la DMO au sein du groupe E2 par rapport au groupe

remodelage osseux déjà faible lors d'anorexie – sont contradictoires. Chez les jeunes femmes anorexiques, les bisphosphonates, en raison de leur longue demi-vie, ne sont à recommander qu'avec la plus grande prudence et uniquement chez des patientes qui refusent totalement de reprendre une alimentation normale et présentent un risque de fracture élevé.

Conclusion

L'administration d'œstrogènes lors de graves troubles de l'alimentation ne peut être recommandée que comme mesure de soutien lors de reprise de l'alimentation. Au mieux, une association d'œstradiol et d'IGF-I pourrait s'avérer utile (traitement pas encore introduit cliniquement). Aujourd'hui, le seul traitement sûr et fiable de l'ostéoporose anorexique est donc de pousser activement la patiente à reprendre un apport calorique. Dans les trois mois qui suivent la reprise de l'alimentation, on peut observer une augmentation de 3 à 4% de la DMO, sachant que, même lors de reprise continue de poids et en dépit de la reprise de l'activité du cycle comme indicateurs fiables de l'amélioration de l'anorexie, la masse osseuse ne retrouve pas systématiquement des valeurs normales, de sorte que les jeunes femmes, après une anorexie, tendent à ne plus jamais atteindre leur masse osseuse optimale et présentent par la suite un risque de fracture accru.

Prof. Martin Birkhäuser, Bâle



Percent change from baseline in AP spinal bone density. *, $P < 0.05$ vs. control subjects (group IV). Results are mean \pm SEM.

Figure 2:

Effet de l'administration d'IGF-1 recombinée (IGF-1), avec et sans contraceptif oral contenant 35 µg d'EE (OCP), sur la densité minérale osseuse à la colonne vertébrale chez des femmes anorexiques âgées de 23 à 27 ans (selon 7).

formation osseuse que la résorption osseuse augmentent de concert, alors que lors d'anorexie il y a découplage des deux mécanismes sous forme d'une inhibition de la formation osseuse et d'une augmentation de la résorption osseuse. Les deux mécanismes se normalisent dès que la personne se réalimente et que l'activité cyclique reprend.

Données sur le traitement aux œstrogènes

Sur la base de ces mécanismes physiopathologiques, on ne peut s'attendre à ce que la substitution d'œstrogènes à elle seule conduise à une amélioration de la densité minérale osseuse (BMD) lors d'anorexie mentale. A ce jour, trois études randomisées contrôlées par placebo ainsi qu'une étude observationnelle prospective de plus grande envergure sur l'administration orale d'œstrogènes ont été publiées (2-5). Lors d'administration d'œstrogènes aux patientes souffrant d'anorexie mentale, aucune de ces études n'a montré d'amélioration significative de la DMO par rapport au placebo. Lorsque l'anorexie persiste, l'administration d'œstrogènes peut même faire diminuer encore plus la BMD (2), comme on peut l'observer lors de prise de contraceptifs oraux (CO) par les sportives de haut niveau ayant encore des saignements menstruels (6). Cependant, dans ces études, on a administré des contraceptifs oraux combinés (CO) avec de l'éthinylestradiol (EE) et des préparations non substitutives avec du 17β-œstradiol (E2). Contrairement à l'E2 physiologique transdermique, la forte dose d'EE oral dans les CO entraîne une suppression

contrôle (7). Malheureusement, au sein du même collectif, les jeunes participantes cliniquement prépubères avaient reçu un traitement d'EE par voie orale, ce qui n'a pas été présenté comme il se doit dans le dépouillement (7). On ne peut pas non plus exclure que les participantes à cette étude avaient déjà commencé leur période de récupération, ce qui pourrait expliquer une réaction du métabolisme osseux à l'œstradiol: ma propre expérience montre que les patientes souffrant d'anorexie n'acceptent pas de préparations d'œstrogènes, même par voie transdermique, avant le début de l'amélioration psychique. Cette étude (7) doit donc être confirmée avant que sa conclusion puisse être acceptée. Toutefois, son hypothèse selon laquelle l'absence de toute suppression supplémentaire d'IGF-I avec l'administration d'œstradiol transdermique pourrait avoir un effet favorable sur les os s'avère intéressante. Une étude plus ancienne, elle non plus non confirmée, a montré que la seule administration d'IGF-I recombinant entraîne une faible hausse non significative de la BMD, mais que la combinaison d'IGF-I avec un CO sous forme d'œstrogènes conduit à une augmentation significative de la BMD (fig. 2). De nouveaux RCT avec une combinaison d'E2 transdermique et un IGF-1 recombinant seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Jusqu'ici, les alternatives hormonales possibles à l'administration d'œstrogènes – à savoir la DHEA et la testostérone – n'ont pas montré de résultats positifs. Les études avec l'alendronate – qui supprime encore plus le

Littérature:

1. Sterling WM, Golden NH, Jacobson MS, Ornstein RM, Hertz SM. Metabolic assessment of menstruating and nonmenstruating normal weight adolescents. *Int J Eat Disord* 2009; 42:658–663.
2. Klibanski A, Biller BM, Schoenfeld DA, Herzog DB, Saxe VC. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:898–904.
3. Strokosch GR, Friedman AJ, Wu SC, Kamin M. Effects of an oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) on bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa: double-blind, placebo-controlled study. *J Adolesc Health* 2006; 39:819–827.
4. Golden NH, Lanzkowsky L, Schebendach J, Palestro CJ, Jacobson MS, Shenker IR. The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia.
5. Munoz MT, Morande G, Garcia-Centenera JA, Hervas F, Pozo J, Argente J. The effects of estrogen administration on bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*. 2002;146:45–50.
6. Hartard M, Kleinmond C, Kirchbichler A et al. Age at first oral contraceptive use as a major determinant of vertebral bone mass in female endurance athlete. *Bone* 2004; 35: 836– 841
7. Misra M, Katzman D, Miller KK et al. Physiologic Estrogen Replacement Increases Bone Density in Adolescent Girls With Anorexia Nervosa. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 26, No. 10, October 2011, pp 2430–2438
8. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Herzog D, Klibanski A. Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2883–2891.

Cours E-Learning sur les maladies osseuses métaboliques

L'ASCO vous propose un cours par e-learning (37 leçons hebdomadaires à partir du 1er octobre 2012) sur les maladies osseuses métaboliques (physiologie de l'os, diagnostic des maladies métaboliques osseuses, ostéoporose et autres maladies métaboliques osseuses).

Le cours est destiné à toute personne désirant approfondir ses connaissances dans ce domaine, quelle que soit sa spécialité. Il est disponible en français et en allemand. Un émoulement de CHF 800.- couvre tous les cours et l'examen final.

Pour information et inscription : www.swissbone.org

Bienvenue prochainement sur le site !

PD Dr. med. Christian Meier
Président

Prof. René Rizzoli
Direction scientifique

SWISS-QC 3.0

Dear SWISS-QC user, Autumn is coming with great news for SWISS-QC! We are glad to announce a new upcoming release 3.0 of SWISS-QC that will be available as soon as the end of October 2012. This new version is going to take your DXA quality controls to a new step in terms of fluidity, speed and ergonomics. Among many exciting improvements, you're going to enjoy:

- A full French version in addition to English and German
- A totally new database engine for instant loading of Shewhart and CUSUM plots
- Enriched user help
- New design and optimized user interface
- Easier management of QC alerts

As a SWISS-QC user, we kindly thank you for your constant commitment in improving the quality control of Swiss DXA devices and we give you appointment on October 30th, 2012 to discover SWISS-QC 3.0.

Your QUALIM team

WWW.SWISSQC.CH

QUALIM – 12, Chemin Beau-Soleil, 1206 Geneva. Phone: +41 (0)22 839 55 18. Fax: +41 (0)22 839 59 83

AGENDA

ASBMR 2012

12.-15. octobre 2012, Minneapolis (www.asbmr.org)

POST-ASBMR 2012

29. novembre 2012, Berne (www.svggo.ch)

Osteologie 2013

6.-9. Mars 2013, Weimar (www.osteologie13.de)

IOF-ECCEO 2013

17.-20. avril 2013, Rome (www.iof-ecceo13.org)

ASCO- Assemblée Annuelle 2013

6. juin 2013, Berne (www.svggo.ch)

ECTS 2013

22.-25. juin 2013, Rotterdam (www.ectsoc.org)

IMPRESSUM

Editeur: ASCO - SVGO

Association Suisse contre l'Ostéoporose
Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose
www.svggo.ch

Rédaction

Prof. Robert Theiler, Zürich
Robert.Theiler@triemli.stzh.ch

Traduction

Dag Ivar Olsen (info@olsen-traductions.ch)
Nicole Stoll (nicole.stoll@sunrise.ch)

Impression

Wohn- und Bürozentrum für Behinderte (WBZ)
4153 Reinach

© Réimpression uniquement avec mention de la source

Comité de l'ASCO

Prof. Dr. Martin Birkhäuser, Bâle
PD Dr. Patrick Ammann, Genève
PD Dr. L.M. Benneker, Berne
Prof. Heike Bischoff-Ferrari, Zürich
Prof. Dr. Serge Ferrari, Genève
Prof. R.W. Kressig, Bâle
PD Dr. Marc-Antoine Krieg, Fribourg
PD Dr. Olivier Lamy, Lausanne
Prof. Dr. Kurt Lippuner, Berne
PD Dr. Christian Meier, Bâle (Président)
Prof. Dr. Robert Theiler, Zurich
PD Dr. Petra Stute, Berne
PD Dr. Daniel Uebelhart, Fribourg