

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2013

Thèse N° 013/13

**PREVALENCE DE LA PERTE OSSEUSE AU COURS
DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES
DE L'INTESTIN (MICI)
(A propos de 31 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/01/2013

PAR

Mlle. BABA-KHOUYA FATIMA

Née le 27 Octobre 1985 à Arfoud

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladie de Crhon – Rectocolite hémorragique – Densité minérale osseuse
Ostéoporose – Ostéodensitométrie

JURY

M. IBRAHIMI SIDI ADIL.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Gastro-entérologie	
Mme. TIZNITI SIHAM.....	} JUGES
Professeur de Radiologie	
M. HARZY TAOUFIK.....	
Professeur agrégé de Rhumatologie	
M. BENAJAH DAFR-ALLAH.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
Mme. EL YOUSFI MOUNIA.....	
Professeur assistant de Gastro-entérologie	

PLAN

TABLES DES ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION	4
MATERIEL ET METHODES	6
1. Type de l'étude	7
2. Population étudiée	7
3. Le recueil des données	8
4. Moyen de mesure de la densité minérale osseuse	8
5. Analyse statistique	10
RESULTAS :.....	11
I. Résultats descriptifs	11
II. Analyse univariée	21
DISCUSSION :	27
I. GENERALITE	28
1. Rappel sur les MICI	28
2. Rappel sur l'ostéoporose	28
II. Rappel physiopathologique	31
1. Physiologie de l'os :	31
2. Physiopathologie de la perte osseuse au cours des MICI :	33
1) Rôle de l'inflammation	33
2) Rôle de la corticothérapie	36
3) Les facteurs nutritionnels	38
III. Epidémiologie et facteurs de risque :.....	40
1. La prévalence de la perte osseuse	40
2. Le site de la perte osseuse	41

3. Les facteurs de risques	42
1) L'âge	42
2) Le Sexe	43
3) La Durée De La Corticothérapie	43
4) L'ancienneté De La Maladie	44
5) L'indice De Masse Corporelle	45
6) Vitamine D et facteurs inflammatoires et génétiques	46
7) La Résection Intestinale	47
IV. Complications de la perte osseuse	49
V. Le Traitement	50
VI. Les Guidelines de dépistage	53
CONCLUSION :	54
RESUME :	56
ANNEXE :	62
BIBLIOGRAPHIE :	64

TABLE DES ABREVIATIONS :

CHU	: centre hospitalier universitaire
CRP	: protéine C active
DMO	: Densité minérale osseuse.
GC	: glucocorticoïde
IL	: interleukine
IMC	: Indice de masse corporel
MICI	: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
OMS	: organisation mondiale de santé
OPG	: ostéoprotégrine
RCH	: rectocolite hémorragique
TNF	: Tumor necrosis factor

INTRODUCTION

Les manifestations extradiigestives au cours de la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont relativement fréquentes. De multiples organes peuvent être affectés. Certaines localisations sont anecdotiques, d'autres sont beaucoup plus fréquentes, c'est le cas des manifestations ostéoarticulaires, dermatologiques et oculaires.

L'ostéoporose apparaît actuellement comme une complication importante des MICI exposant à un grand risque de fracture, ce qui aggrave leur morbidité et altère d'avantage la qualité de vie des patients.

Le mécanisme physiopathologique de l'ostéoporose est lié à la fois au syndrome de malabsorption, l'inflammation intestinale mais également à la corticothérapie prolongée. Il est donc essentiel d'identifier les facteurs de risque de cette perte osseuse afin de pouvoir les traiter précocement et prévenir les complications.

Nous rapportons à travers ce travail, les résultats préliminaires d'une étude prospective menée depuis avril 2011 au service d'hépatogastroentérologie du CHU HASSAN II. L'objectif principal en est de déterminer la prévalence de la perte osseuse chez les malades atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin et d'en préciser les facteurs de risque.

MATERIELS ET METHODES

1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, intéressant tous les patients suivis pour maladie inflammatoire chronique de l'intestin au sein du service d'hépatogastroentérologie de CHU HASSAN II de Fès.

Cette étude a débuté le premier Avril 2011.

Cette étude est menée avec la participation des services suivants :

- Service d'épidémiologie au CHU HASSAN II de Fès.
- Service de rhumatologie au CHU HASSAN II de Fès.
- Service de radiologie au CHU HASSAN II de Fès.

2. Population étudiée :

ü Critères d'inclusion :

Sont inclus dans l'étude les patients:

- Agés de plus de 18 ans
- Atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (RCH ou maladie de Crohn) dont le diagnostic est fait sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques endoscopiques et histologiques.

ü Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude :

- Les patients ayant une autre affection générale ou ostéoarticulaire pouvant avoir un retentissement sur la densité osseuse.

3. Le recueil des données:

Les patients ont été recrutés à travers les deux consultations spécialisées en maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ainsi que au niveau du secteur hospitalier de notre service.

Le recueil des données était réalisé grâce à une fiche d'exploitation (annexe 1).

Les données qui ont été recueillies au cours de cette étude étaient les suivantes :

- Les caractéristiques socio démographiques des patients.
- Les données cliniques.
- Les bilans biologiques : bilan phosphocalcique, bilan nutritionnel...
- Les bilans endoscopiques et radiologiques.
- Les résultats de l'ostéodensitométrie.

4. Moyen de mesure de la densité minérale osseuse :

Une mesure de la Densité Minérale Osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique aux rayons X ou DEXA est pratiquée au niveau de la colonne lombaire et au niveau du col du fémur.

La densitométrie osseuse (ou ostéodensitométrie) permet de mesurer instantanément la masse des os et leur contenu en minéraux et de déterminer le risque de fracture. Le résultat de cette DMO est exprimé en gramme par cm² (g/cm²). La DMO normale est entre 0.7 et 0.9 g/cm².

Sont définis suite à cet examen :

- Z-score qui est le nombre d'écarts types entre la valeur du sujet et la valeur moyenne des adultes du même sexe et même âge.
- T-score qui est le nombre d'écarts types entre la valeur du sujet et la valeur moyenne des adultes jeunes de même sexe.

Nous avons adopté pour définir l'ostéoporose les critères qui fixés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

Normal	T-score ≥ -1
Ostéopenie	$-1 > \text{T-score} > -2.5$
Ostéoporose	T -score ≤ -2.5
Ostéoporose sévère ou confirmé	T -score ≤ -2.5 et présence d'une ou plusieurs fractures

Après la réalisation de l'ostéodensitométrie, tous les patients sont vus par un rhumatologue du service de rhumatologie du CHU Hassan II de Fès. Ainsi, la prise en charge initiale consiste à lutter contre certains facteurs favorisant la perte osseuse de façon général (le tabagisme, la sédentarité, le déséquilibre glycémique...), à réduire la corticothérapie à la dose minimale efficace et à la supplémentation vitamino-calcique.

Le traitement de nos malades était en fonction de plusieurs paramètres :

En présence d'une ostéoporose, un traitement par les bisphosphonates est discuté en fonction de la présence d'autres facteurs de risque.

En cas d'ostéoporose cortisonique les conduites à tenir rejoignent en général celle de l'AFSSAPS [107] (avec une DMO de contrôle généralement faite après 1 an).

Chez certains patients avec une ostéopenie et dont l'IMC est bas le traitement par les bisphosphonates est envisagée.

Une ostéodensitométrie de contrôle est préconisée après 2 ans de traitement.

5. Analyse statistique :

Toutes les variables étaient résumées par l'utilisation de statistiques descriptives. Les variables qualitatives étaient décrites en termes de proportions et les variables quantitatives étaient décrites en termes de moyennes, valeurs extrêmes et écart-type.

Dans un premier temps, une analyse descriptive était effectuée concernant :

§ Les caractéristiques sociodémographiques, Les antécédents, Le siège de l'atteinte, Le type de la maladie, les données de l'ostéodensitométrie.....

La deuxième étape est une analyse univariée dégageant les liens entre la perte osseuse et les différents paramètres dans le but de retirer les différents facteurs de risques.

Pour chaque test statistique utilisé, le test était considéré comme significatif lorsque p (degré de signification) était inférieur à 0,05.

L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel SPSS version 17.

RESULTATS

I.RESULTAS DESCRIPTIFS :

Dans ce travail, nous présentons les résultats préliminaires de l'étude, et ce depuis le premier avril 2011 au 31 octobre 2012. Nous avons inclus durant cette période 31 patients. Les résultats sont comme suit :

1. L'âge :

L'âge moyen de nos malades était de 39 ans avec des extrêmes entre 20 et 64 ans. 41,9% (n=13) de nos patients avaient un âge de moins de 35 ans tandis que 58,1% (n=18) avaient un âge plus de 35 ans.

2. Le sexe :

On note une nette prédominance féminine avec un sexe ratio F/H : 2,1 (21 femmes et 10 hommes).

3. Les antécédents :

Les antécédents de nos patients sont représentés sur la figure 1. A noter que la durée moyenne de la prise de la corticothérapie était de 8,7 mois (2-144). La dose cumulée moyenne était de 7g avec des extrêmes entre 3,7 et 18 g au total.

Deux de nos patients étaient opérés avec réalisation d'une résection grélo-colique chez un patient et une colectomie totale chez l'autre.

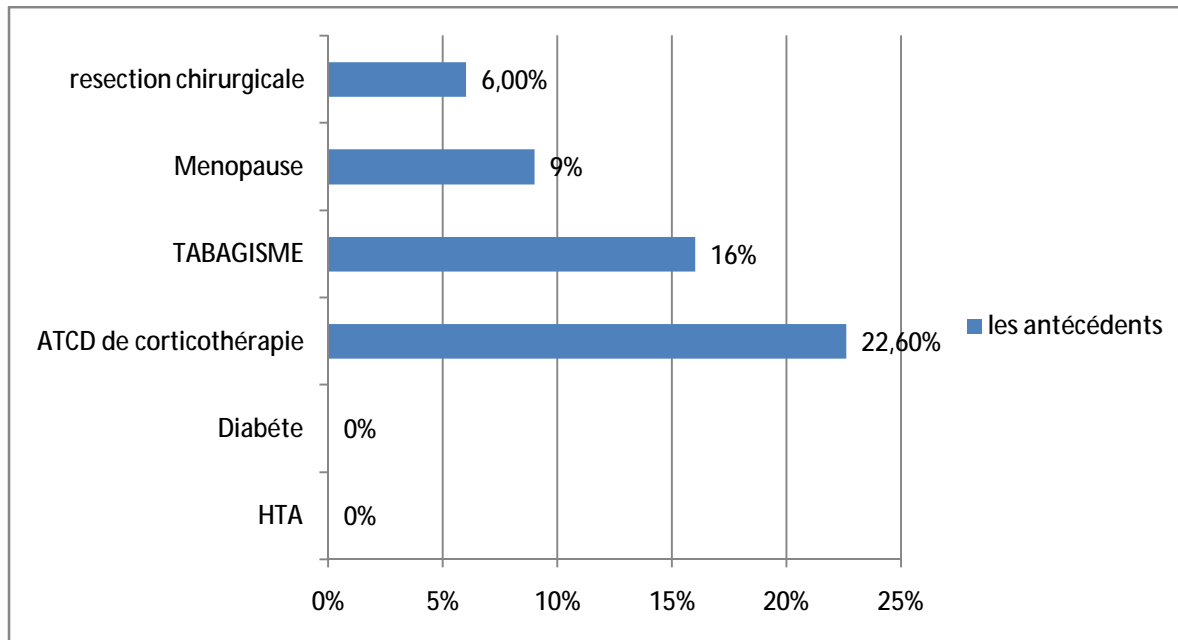


Figure 1 : les antécédents des patients.

4. L'histoire clinique :

a) Répartition selon le type de la maladie (tableau 1):

Tableau 1 : Répartition selon le type de la maladie

Le type de la maladie	Crhon	RCH
Nombre de malades	15 (48,8%)	16 (51,6%)

b) Répartition des malades selon l'ancienneté de la maladie :

L'ancienneté moyenne de la maladie était de 73 mois avec des extrêmes entre 4 et 324 mois.

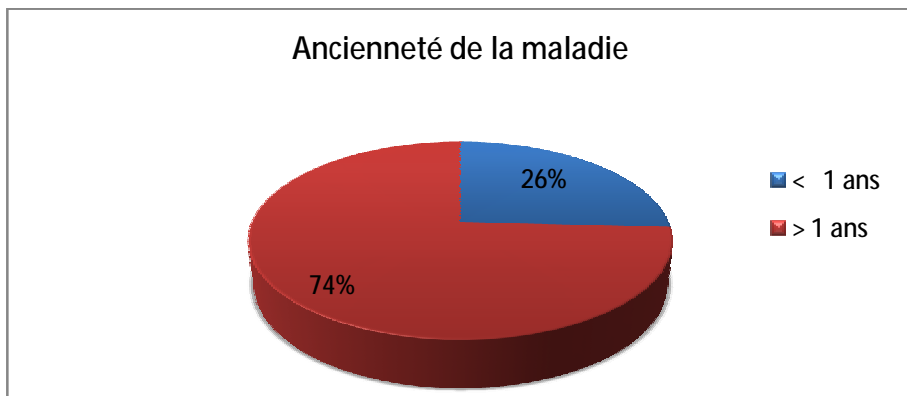


Figure 2 : répartition selon l'ancienneté de la maladie

Une durée d'évolution de la maladie supérieure à 12 mois étaient retrouvée chez 23 patients soit 74%. (Figure 2)

c) Répartition selon l'indice de masse corporel (IMC) :

L'indice de masse corporel moyen (IMC) des malades était à 23 kg/m² avec des extrêmes entre 15 et 31.

La dénutrition (IMC ≤ 18 kg/m²) était retrouvée chez 20 % des patients (figure 3) :

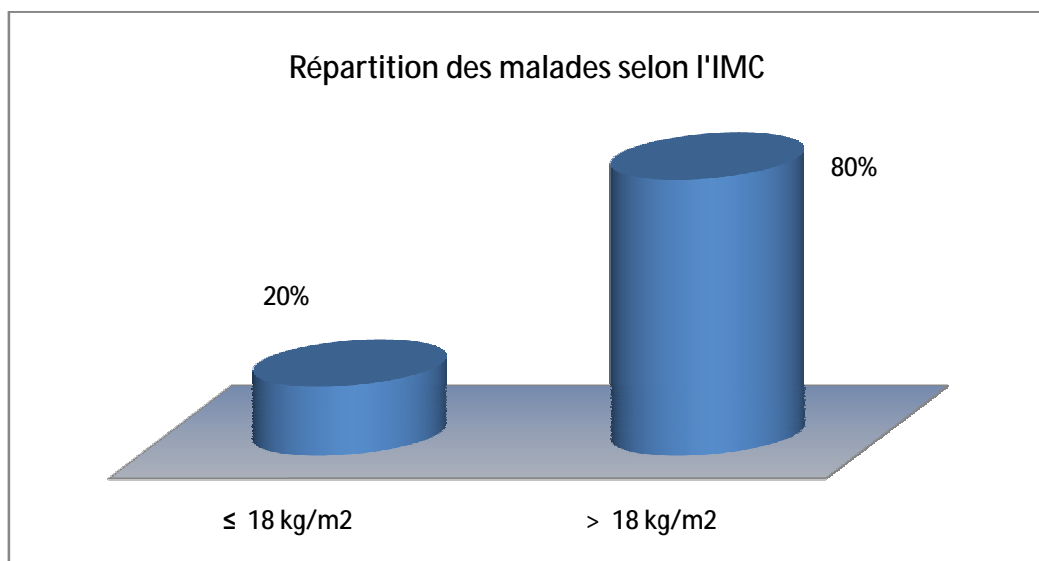


Figure 3 : Répartition des malades selon l'IMC

d) Les autres paramètres cliniques :

Vingt patients soit 64.5% des malades étaient admis en poussée.

Quatre patients présentaient des douleurs osseuses localisées (genou, cheville, lombaire).

Aucun cas de fracture n'a été retrouvé.

5. Les caractéristiques biologiques :

a) CRP :

La CRP a été retrouvée normale chez 36% des patients (FIGURE 4) :

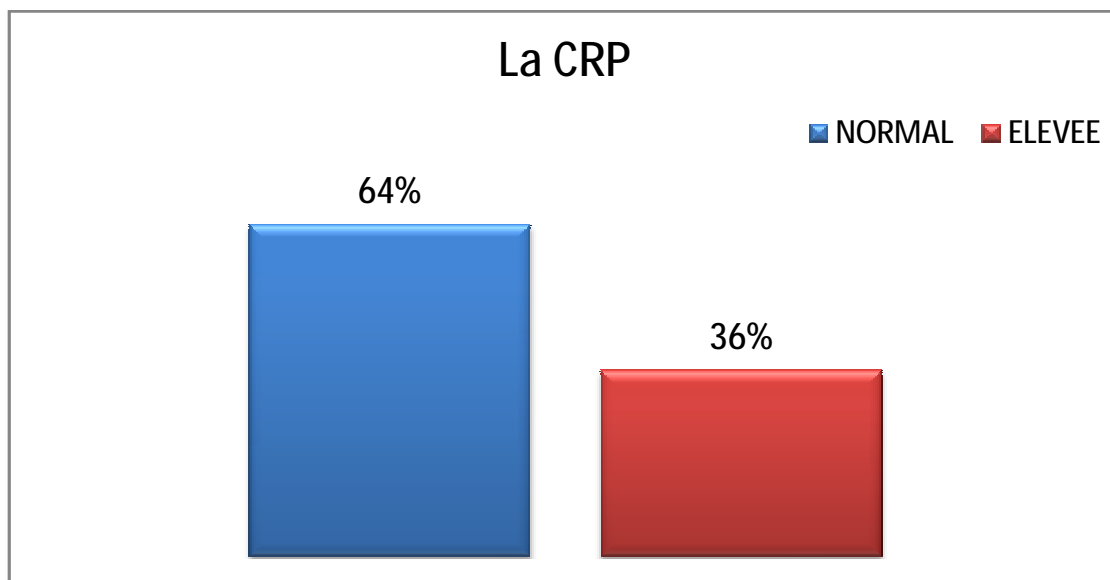


Figure 4: répartition des malades selon le taux de la CRP

b) Le bilan phosphocalcique :

Les résultats du bilan phosphocalcique sont représentés sur la figure 5:

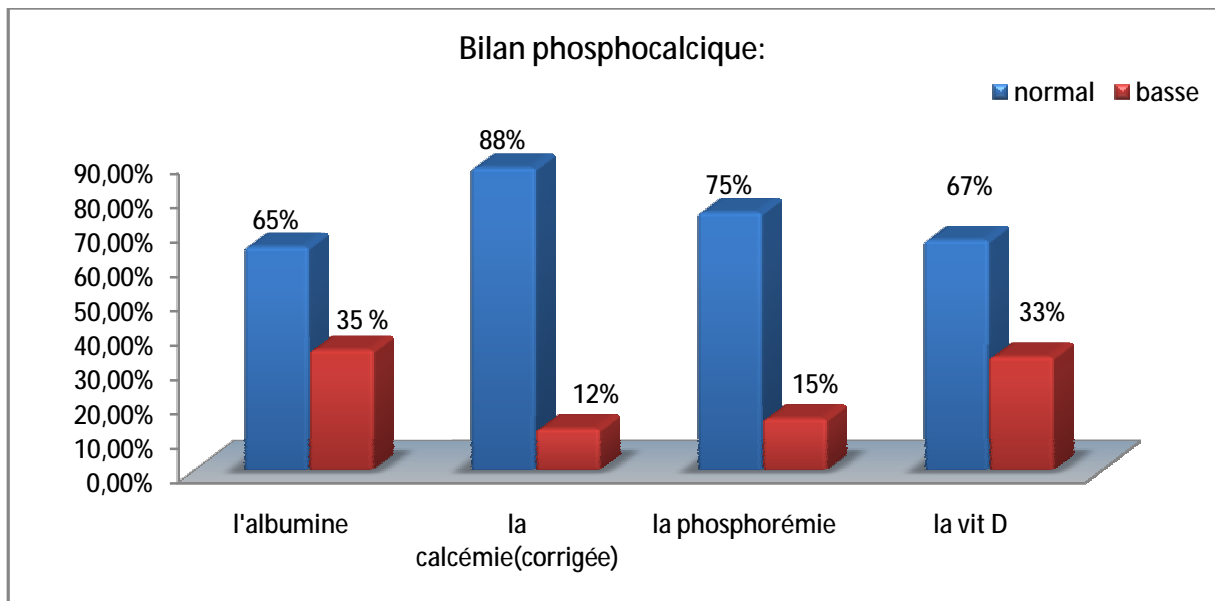


Figure 5 : Répartition des malades selon le bilan phosphocalcique :

La calciurie était dosée chez 3 patients, elle était retrouvée normale chez tous les trois.

6. L'étendue de la maladie :

Le bilan endoscopique et radiologique a permis de déterminer l'étendue de la maladie.

La localisation colique étendue était prédominante, elle était retrouvée chez 45% des patients (n=13). (Figure 6) :

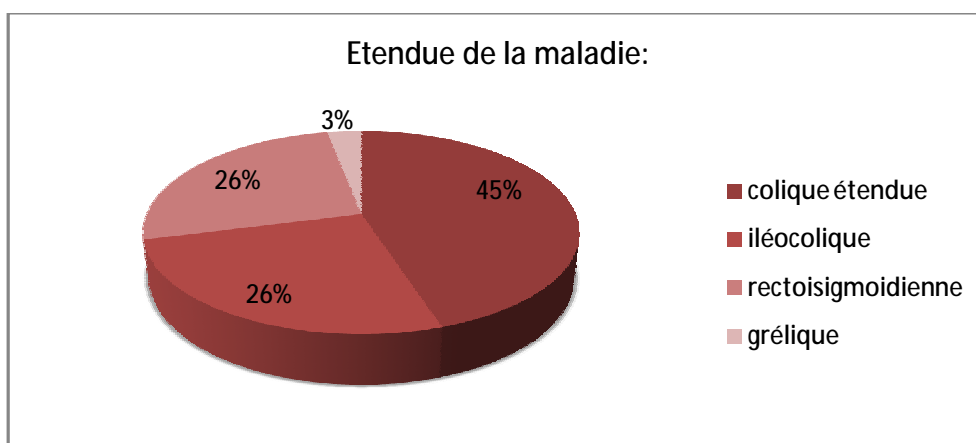


Figure 6 : Répartition des malades selon l'étendue des malades :

7. Caractéristiques épidémiologique selon le type de la maladie :

Le tableau suivant montre la caractéristique épidémiologique de la maladie de Crhon et de la RCH (Tableau 2):

Tableau 2 :Les Caractéristiques épidémiologiques selon le type de la maladie

Type de MICI	Crhon	RCH
Age :	36(20-64)	41(22-51)
< 35 ans	60%	25%
> 35 ans	40%	75%
Ménopause :		
Oui	6.7%	12.5%
non	93.3%	87.5%
Ancienneté de la maladie :		
< 12 mois	33%	18%
≥ 12mois	67%	82%
ATCD de corticothérapie	14%	32%
Maladie active(poussé)	67%	63%
IMC :	21	25
≤ 18 kg/m ²	36%	7%
> 18 kg/m ²	64%	93%
VIT D (basse)	28%	40%
Localisation :		
Iléale	6.7%	
Iléocolique	46.7%	
Colique	47.4%	
Colique gauche		50%
pancolite		50%

8. Les données de l'ostéodensitométrie :

Parmi nos malades 26 patients soit 84% présentaient une densité minérale basse.

L'ostéoporose est retrouvée chez 35.5% des patients (n=11) et l'ostéopénie est observée chez 48.4% (n=15). (Figure 7)

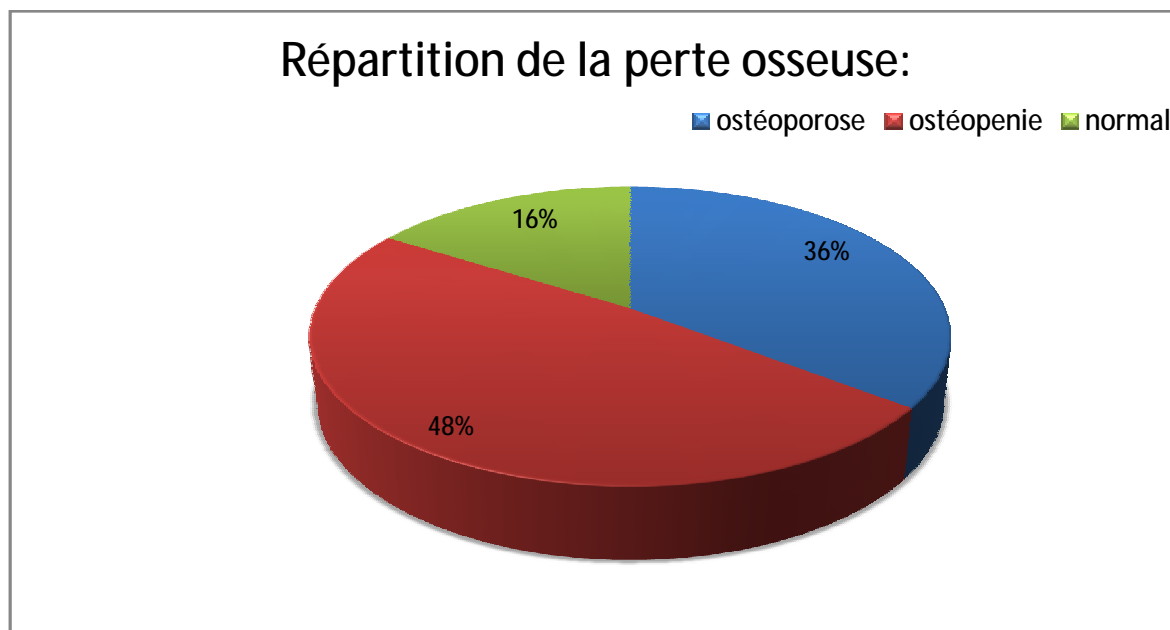


Figure 7: Répartition des malades selon la densité minérale osseuse

a) Les résultats de la DMO selon le site osseux :

Les résultats de la DMO au niveau du rachis et au niveau du col fémoral sont représentés sur le tableau suivant (Tableau 3) :

Tableau 3 : les Données de la DMO selon le site osseux

	Rachis lombaire	Col fémoral
Z-score (DS)	-1.5 [-4 , 0.3]	-0.9 [3.4 , 0.8]
T-score (DS)	-1.8 [-4.3,0.8]	-1.16 [-4 ,0.6]
DMO (g/cm ²)	0.891 [0.619-1.274]	0.815[0.427-1.116]

Selon les résultats de notre série, au niveau du rachis lombaire, l'ostéoporose est estimée à 33% (n=10), et au niveau du col du fémur elle est retrouvée chez 17% (n= 5) (figure 8).

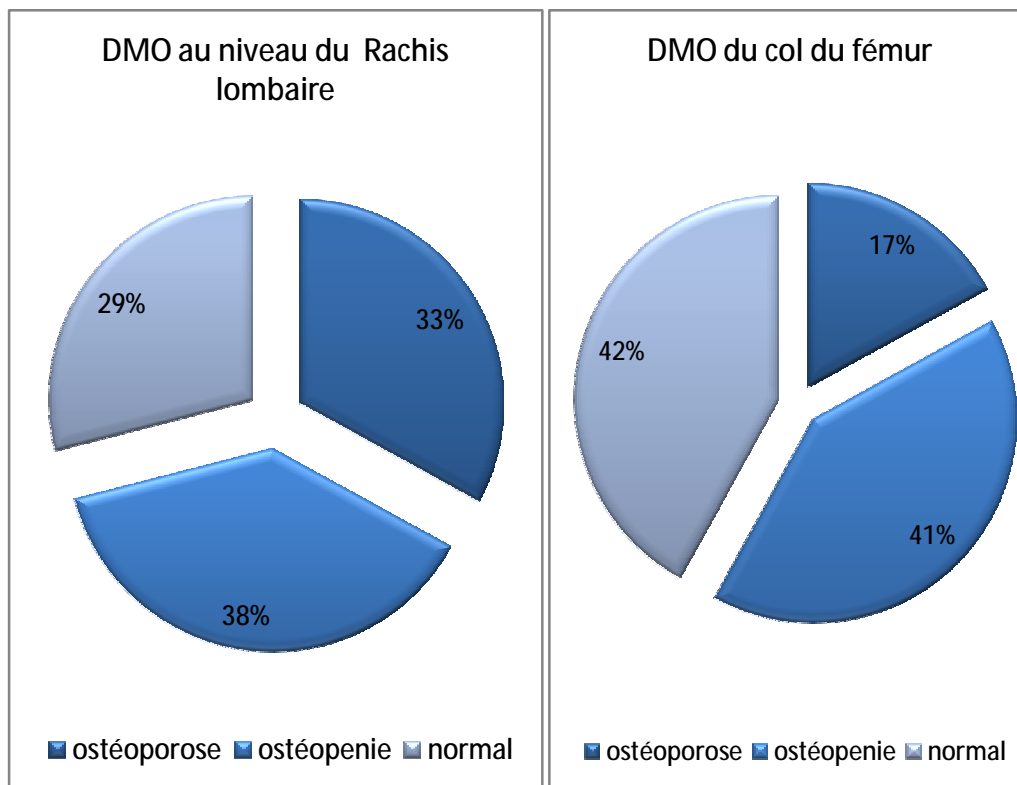


Figure 8 :La densité minérale selon le site osseux

b) La densité minérale osseuse selon le type de maladie :

Le tableau suivant montre les résultats de la DMO selon le type de la maladie (tableau 4) :

Tableau 4 :les données de l'ostéodensitométrie selon le type de la maladie :

	CRHON	RCH
Rachis		
Z-score	-1.8	-1.24
T-score	-2.0	-1.58
DMO	0.880	0.90
Col fémur		
Z-score	-1.28	-0.54
T-score	-1.54	-0.81
DMO	0.762	0.860
ostéoporose	40%	32%
Ostéopénie	53%	43%
DMO normal	7%	25%

La baisse de la densité minérale osseuse au cours de la maladie de Crhon était retrouvée chez 93% des patients, et elle était observée chez 75% des patients atteints de la RCH.

II.L'analyse univariée :

1. L'âge :

L'âge moyen des malades avec une DMO basse était à 38 ans par rapport à 45 ans chez les malades avec une DMO normal.

La perte osseuse était plus marquée chez les patients de moins de 35 ans, elle est observée chez 92% de ces patients par contre elle est retrouvée chez 78% des patients de plus de 35 ans (Figure 09)

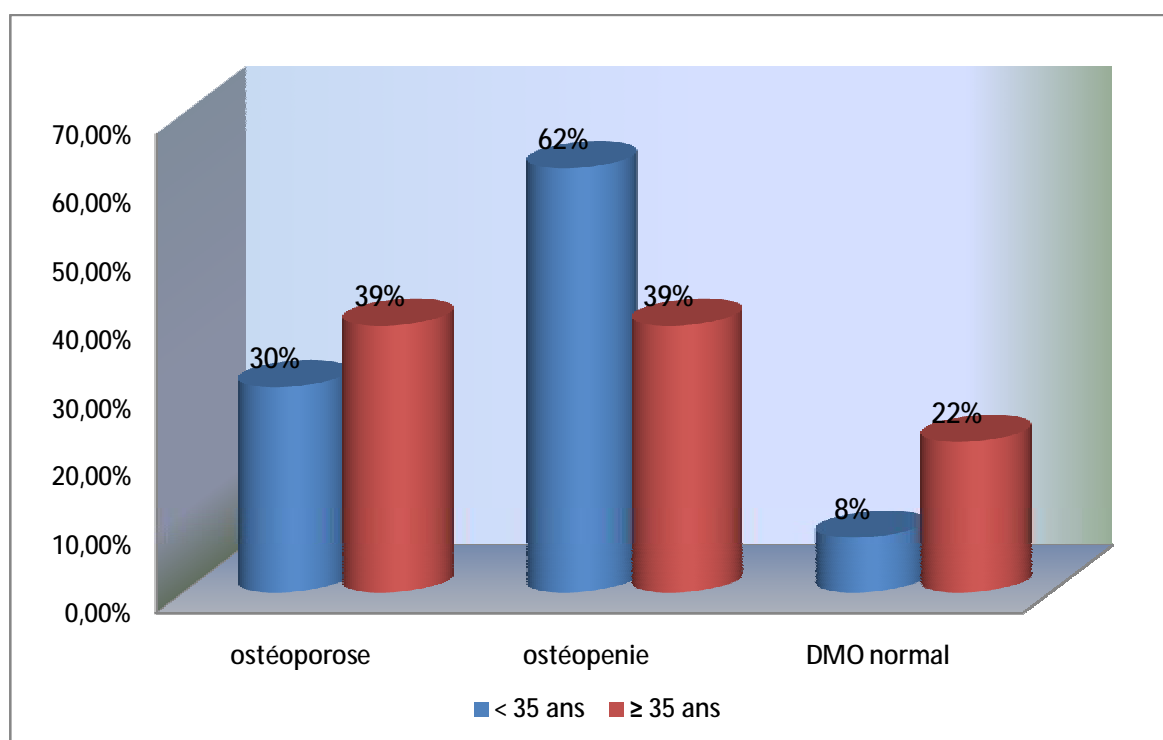


Figure 09: la densité minérale osseuse selon le type de la maladie

L'âge moyen des malades avec une ostéoporose était de 40 ans, il est légèrement plus élevé par rapport aux patients sans ostéoporose (39 ans.)

Dans notre étude, on n'a pas trouvé de corrélation significative entre l'âge et l'ostéoporose ($p : 0,64$).

2. Le sexe :

Le sexe ne paraît pas comme facteur de risque significatif de la perte osseuse (la DMO était retrouvée basse chez 88% des hommes et chez 82% des femmes) ($p=0.63$).

3. la durée de la corticothérapie :

La durée moyenne de la corticothérapie est de 42 mois avec des extrêmes entre 2 et 144 mois, on a trouvé que la corrélation entre la durée de la corticothérapie et l'ostéoporose est fortement significative ($p=0.01$).

4. L'ancienneté de la maladie :

La durée moyenne d'évolution de la maladie chez les patients ayant une DMO basse était de 74.8 mois. La durée moyenne d'évolution chez les malades ayant une DMO normale était de 14.8mois. Il semble que la durée d'évolution de la maladie serait un facteur de risque de perte osseuse ($p = 0,049$).

Dans notre étude on a trouvé une corrélation significative entre l'ancienneté de la maladie et l'ostéoporose ($p=0.01$).

Nous avons comparé la densité minérale osseuse chez les patients avec une durée d'évolution de la maladie de moins de 1 an et de plus de 1 an (Figure 10) :

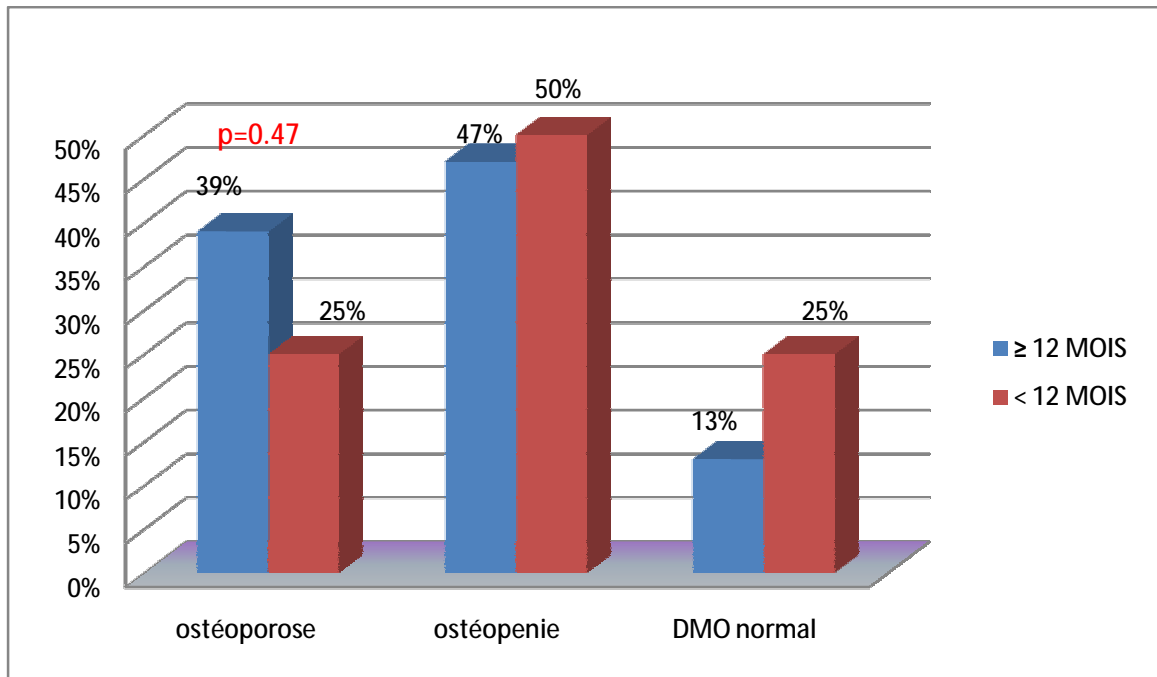


Figure 10 : perte osseuse selon l'ancienneté de la maladie

5. L'IMC :

L'IMC moyen des malades ayant une perte osseuse était à 23kg/m² , et il était à 24 kg/m² des patients avec une DMO normal.

Tous les patients avec un IMC ≤ 18 kg/m² avaient une densité minéral basse, l'ostéoporose est retrouvée chez 66.7% de ces patients.

Par contre chez les patients dont l'IMC est > 18 kg/m² une DMO basse était retrouvée chez 79.2% des cas, L'ostéoporose était observée chez 29.2% de ces patients. (figure11).

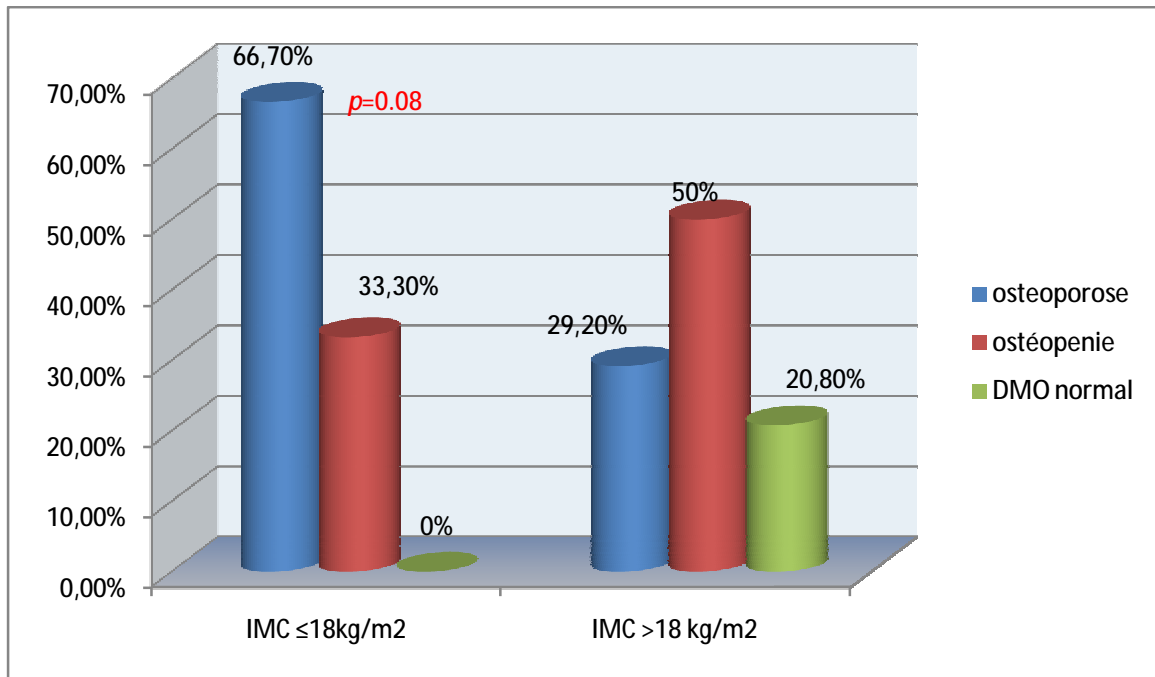


Figure 11 : La répartition de la perte osseuse selon l'IMC :

Dans notre étude, l'ostéoporose est très liée à un IMC bas ($\leq 18 \text{ kg/m}^2$) avec un p qui est presque significative ($p=0.08$).

La relation entre l'IMC bas ($\leq 18 \text{ kg/m}^2$) et la maladie de Crhon est statistiquement significative ($p=0.047$).

6. La résection chirurgicale :

Dans notre étude 2 patients ont été opérés, l'un avait bénéficié d'une colectomie, et l'autre d'une résection iléo-colique, les 2 présentent respectivement une ostéopenie et une ostéoporose.

La corrélation n'a pas pu être calculée vu le nombre limite de nos malades.

7. Perte osseuse selon le type de la maladie :

La perte osseuse au cours de la maladie Crhon est plus importante par rapport à RCH.

Notre étude a montré que tous les patients porteurs de la maladie de Crhon avec un ATCD de corticothérapie ont une ostéoporose.

La dénutrition est un facteur favorisant de la perte osseuse ; tous les patients dénutris ($IMC \leq 18 \text{ kg/m}^2$) porteurs de maladie de RCH présentaient une ostéoporose.

L'ancienneté de la maladie favorise la perte osseuse surtout au cours de la maladie de Crhon , l'ostéoporose était notée chez 50 % des malades avec une ancienneté de la maladie qui dépasse 1 an.

Le tableau suivant montre une comparaison de ostéoporose entre la maladie de Crhon et la RCH .(Tableau 5) :

Tableau 5:tableau comparative de l'ostéoporose entre la maladie de crhon et la

RCH selon plusieurs paramètres :

	Le % de l'ostéoporose			
	CRHON	P	RCH	P
AGE				
< 35 ans	33.3%		25%	
≥ 35 ans	50%	0.3	33%	0.7
Sexe				
Femmes	40%		33%	
hommes	40%	NS	25%	0.7
ATCD de corticothérapie				
Oui	100%		40%	
Non	30%	0.069	27%	0.4
Durée d'évolution				
< 1 an	20%		33%	
≥ 1 an	50%	0.2	30%	0.9
IMC				
≤ 18 kg/m ²	60%		100%	
> 18 kg/m ²	33%	0.3	26.7%	0.13

9. Les données biologiques :

-Vitamine D : 100% des patients avec une hypovitaminose D ont une DMO basse.

On n'a pas trouvé de corrélation significative entre la l'hypovitaminose D et la perte osseuse ($p=0.17$).

-Le reste des bilans biologiques :

On n'a pas trouvé de corrélation significative entre l'ostéoporose et les taux bas de l'albumine, calcium et du phosphore.

10. Etendue de la maladie :

Dans la localisation grélique et iléocolique la baisse de la densité minérale osseuse est retrouvée chez tous les patients.(figure 12)

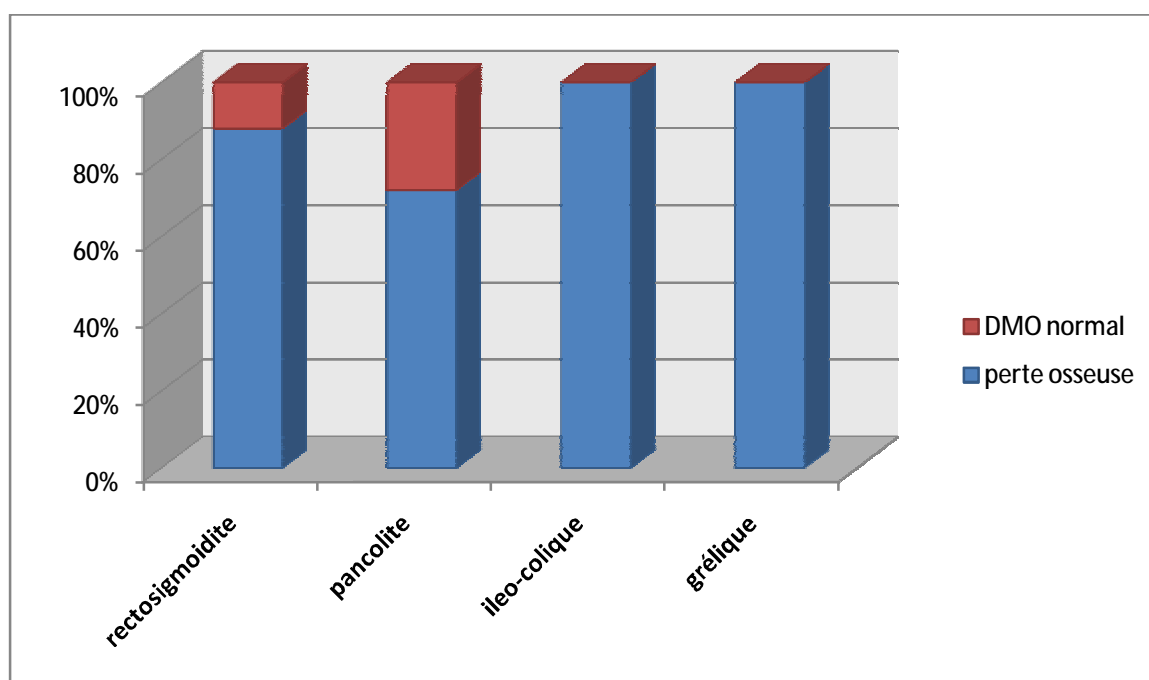


Figure 12 : les données de la densité minérale osseuse selon l'étendue de la maladie

Nous n'avons pas objectivé de corrélation significative entre l'étendue de la maladie et la perte osseuse ($p=0,15$).

DISCUSSION

I. Généralité :

1. Rappel sur Les maladies inflammatoires chroniques intestinales :

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) résultent d'une activation chronique du système immunitaire muqueux sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux. Elles regroupent la maladie de Cohn et la RCH, et se caractérisent par une inflammation chronique de la paroi du tube digestif. Dans la maladie de Crohn, l'inflammation peut être localisée ou atteindre tout le système digestif de la bouche à l'anus, tandis que dans la rectocolite hémorragique, elle est localisée au niveau du rectum et du colon. Ces maladies évoluent par poussées inflammatoires de durée et de fréquence extrêmement variable en fonction des patients, alternant avec des phases de rémission. Elles sont relativement fréquentes puisque leur prévalence est généralement estimée à 1/500 et 1/1000 habitants dans les pays occidentaux. Les femmes sont plus souvent atteintes de la maladie de Crohn (sexe ratio femme/homme = 1/2), alors qu'il existe une prépondérance masculine pour la RCH (sexe ratio homme/femme=1/2). L'incidence est maximale chez l'adulte jeune, avec un pic d'incidence entre 20 et 30 ans. Le diagnostic des MICI repose sur plusieurs critères : cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques et évolutifs sous traitement. [1-5]

2. Rappel sur l'ostéoporose :

1). Définition de l'ostéoporose :

L'OMS a défini l'ostéoporose par une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture.

2) Définition densitométrique de l'ostéoporose :

L'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA) est la technique de référence pour la mesure de la densité minérale osseuse. Elle mesure la densité du tissu minéralisé (et ne permet donc pas de préjuger de la cause d'une densité basse). Les caractéristiques de la DXA sont : temps d'examen de quelques minutes, faible irradiation, exactitude de la mesure (5 % à 8 % d'erreur) et reproductibilité (1 % à 3 %) satisfaisantes. Elle utilise deux faisceaux de rayons X d'énergies différentes et permet la mesure de la DMO en de nombreux sites squelettiques dont le contenu respectif en os cortical et en os trabéculaire est différent, tels que le rachis, l'extrémité supérieure du fémur et l'avant-bras, qui sont les sites de fracture ostéoporotique.

3) Diagnostic de l'ostéoporose :

L'ostéoporose doit être évoquée lors de la survenue d'une fracture non traumatique et/ou devant la découverte d'une diminution de la DMO (ostéoporose densitométrique).

- Fracture ostéoporotique : Toute fracture survenant en dehors d'un traumatisme violent, c'est-à-dire pour une énergie correspondant à une simple chute de sa hauteur, doit faire évoquer le diagnostic d'ostéoporose.

Les plus fréquentes des fractures ostéoporotiques sont la fracture du poignet, la fracture vertébrale et l'extrémité supérieure du fémur.

- Ostéoporose densitométrique : La mesure de la densité minérale osseuse permet de faire le diagnostic avant la survenue d'une fracture en présence de facteurs de risque d'ostéoporose. (FIG 13)

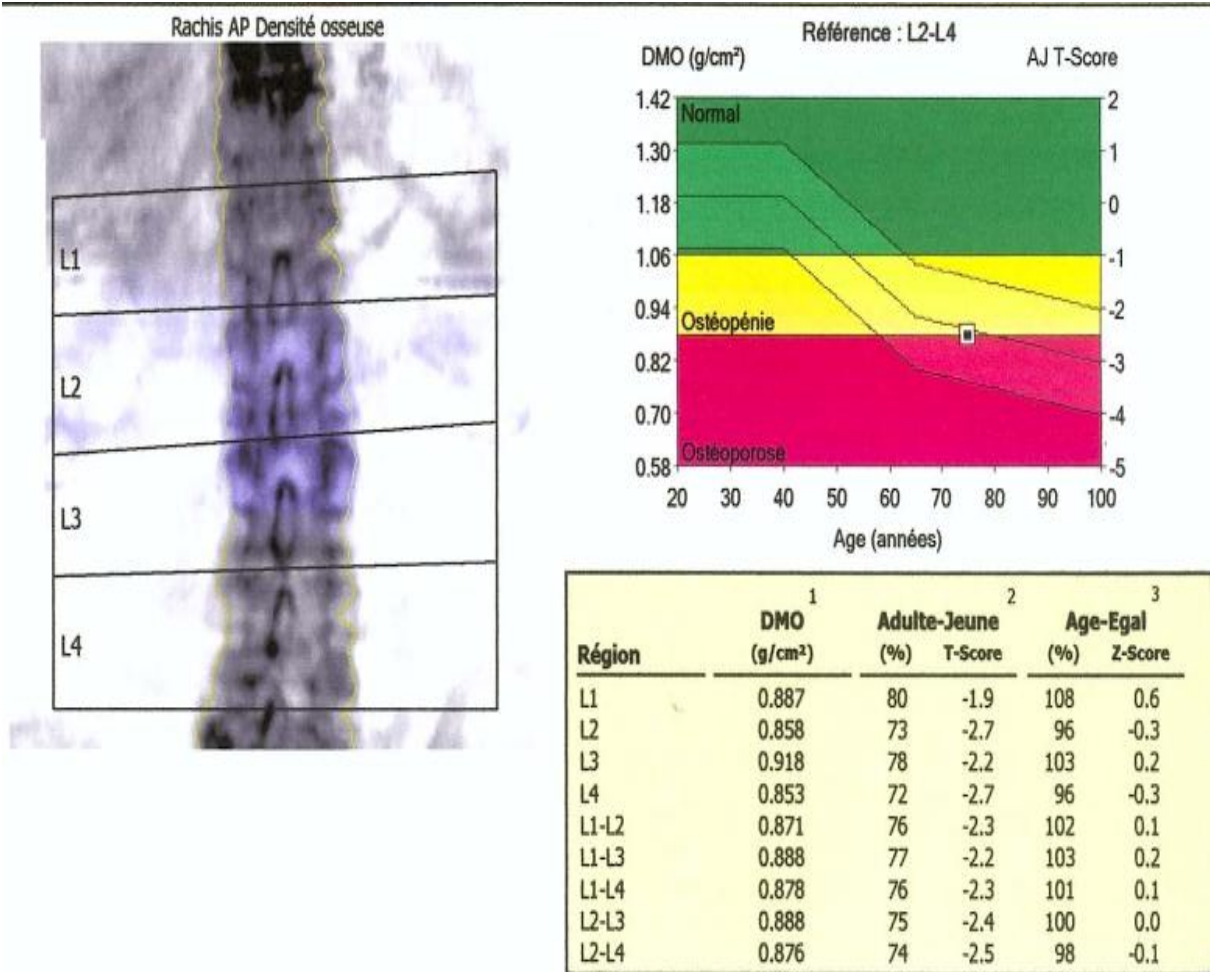


FIG 13 : Modèles des résultats de la DMO au niveau du rachis lombaire [108]

II. Rappel physiopathologique :

1).Physiologie de l'os :

Le squelette est composé d'os cortical (majoritaire dans la diaphyse des os longs) et d'os trabéculaire (majoritaire dans les vertèbres). En plus de sa fonction de soutien, de protection de l'organisme et de levier pour les muscles, le tissu osseux a une fonction métabolique, notamment pour maintenir l'homéostasie calcique. Il existe un remaniement constant de ce tissu (remodelage osseux), beaucoup plus important dans l'os trabéculaire. Le remodelage osseux comporte schématiquement : une phase d'activation, une phase de résorption assurée par les ostéoclastes, suivie d'une phase de formation assurée par les ostéoblastes. (figure 14).

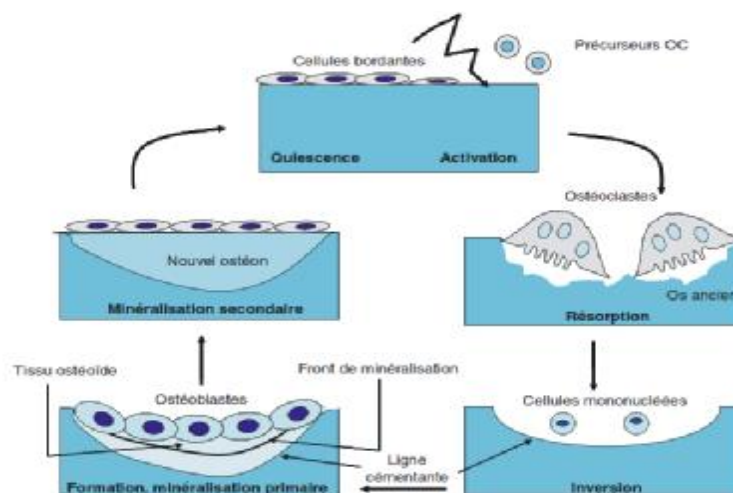


FIG 14 : les différentes séquences de remodelage osseux [6]

A l'état normal, il existe un équilibre strict entre la résorption osseuse et la formation osseuse. Dès que cet équilibre est rompu, soit parce que les ostéoclastes sont hyperactifs, soit du fait d'une déficience ostéoblastique, l'ostéoporose peut survenir.

Pendant la période de croissance rapide qui suit la puberté, la masse osseuse atteint sa valeur maximale avant l'âge de 20 ans. Ce pic de masse osseuse, variable

d'un individu à l'autre, dépend en grande partie de facteurs génétiques. À partir de 35 à 40 ans, survient une perte osseuse lente et régulière, traduisant le phénomène de vieillissement osseux proprement dit, qui semble dû à une diminution de la fonction des ostéoblastes.

Chez l'homme, la perte osseuse se poursuit au même rythme, aboutissant à une amputation globale d'environ 20 à 30 % de la masse osseuse par rapport au pic moyen des adultes jeunes.

Chez la femme, la ménopause, du fait de la carence oestrogénique, aggrave de façon brutale et rapide la perte osseuse due au vieillissement (2 à 3 % de perte annuelle dans les 5 à 10 ans suivant la ménopause), avec une perte osseuse globale de 40 à 50 % du capital osseux initial.

L'os trabéculaire est plus particulièrement touché, avec pour conséquence une perte osseuse marquée au radius et au rachis.

Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, sans distinction de sexe, il existe une forte prévalence de la carence vitaminocalcique, responsable d'une hyperparathyroïdie secondaire. Il en résulte une accélération du remodelage osseux et une perte osseuse corticotrabéculaire touchant les os longs et particulièrement l'extrémité supérieure du fémur.

- L'héritabilité de la variabilité du pic de masse osseuse est de l'ordre de 80 % et le risque de survenue d'une ostéoporose est élevé chez les descendants d'un sujet ostéoporotique.
- Une activité physique régulière augmente le gain de masse osseuse au cours de la croissance et contribue à préserver le capital osseux à l'âge adulte. A l'inverse l'immobilisation ou l'alitement prolonge induisent une perte osseuse.

2) Physiopathologie de la perte osseuse au cours des MICI:

Au cours des MICI, la perte osseuse résulte d'un amincissement des travées osseuses au sein desquelles les deux processus de formation et de résorption sont diminués. C'est la baisse de l'ostéoformation qui pourrait l'emporter, avec une baisse de la viabilité des ostéoblastes. [7] Cependant, d'autres études pointent au contraire une augmentation de la résorption osseuse. [8]

L'ostéoporose ressort des études comme la principale complication extradiigestive des MICI.

Sa précocité d'apparition [9] renforce le lien établi entre inflammation et perte osseuse, indépendamment de toute autre source de perte osseuse.

Le déséquilibre du remodelage osseux, à l'origine de l'ostéoporose observée au cours des MICI, s'explique notamment par l'état inflammatoire chronique, avec une influence négative directe de certaines cytokines comme le TNF alpha, par la corticothérapie, et par l'état nutritionnel.

1. Rôle de l'inflammation :

Dans la maladie inflammatoire de l'intestin, la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T et d'autres cellules inflammatoires comme les macrophages, conduit à la production de diverses cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine IL -2 et le facteur de nécrose tumoral(TNF).

Le TNF- , Les interleukines 1 alpha et 1 beta (IL-1 , IL-1 bêta), IL-6, IL-11, IL-17, facteur de croissance transformant alpha, le facteur de croissance épidermique, et la prostaglandine E2 sont des activateurs pro-inflammatoires des ostéoclastes, leurs taux sont augmentées chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. [10-12]

TNF- α a de multiples effets néfastes sur le métabolisme osseux :

- TNF- α inhibe la différenciation des ostéoblastes à partir de cellules souche pluripotentes.
- Il induit la différenciation des ostéoclastes ce qui induit une résorption ostéoclastique osseuse accrue.
- TNF- α inhibe la synthèse du collagène osseux.
- TNF- α et IL 1 alpha sensibilisent à l'apoptose des ostéoblastes diminuant ainsi la formation osseuse.
- TNF- α et IL 1 alpha contribuent davantage à la résorption osseuse en stimulant la sécrétion de l'IL-6 par les ostéoblastes ; IL-6, à son tour, augmente l'activation des ostéoclastes. [13]

Une nouvelle voie connue sous le nom de la voie RANK-RANKL-OPG, a été récemment décrite [14] intervient dans le métabolisme osseux.

Les ostéoblastes sont nécessaires à la différenciation des ostéoclastes ; le système RANKL/OPG, médiateur de cette communication intercellulaire entre ostéoblastes et ostéoclastes exerce un rôle fondamentale de l'ostéoclastogénèse, la plupart des hormones et cytokines modulant la résorption osseuse agissent au moins en partie à travers cette voie.

Les cellules stromales ostéoblastiques expriment RANK Ligand (RANKL) qui stimulent l'ostéoclastogénèse en agissant sur RANK situé à la surface des précurseurs ostéoclastiques mononucléés. À l'inverse l'ostéoprotégrine (OPG) facteur soluble également produits par les ostéoblastes agit comme un antagoniste de RANK Ligand

Si RANKL et RANK interagissent, les ostéoclastes se différencient et mûrissent, entraînant une perte osseuse accrue. OPG bloque cette interaction, ce qui inhibe la production des ostéoclastes (FIG 15) :

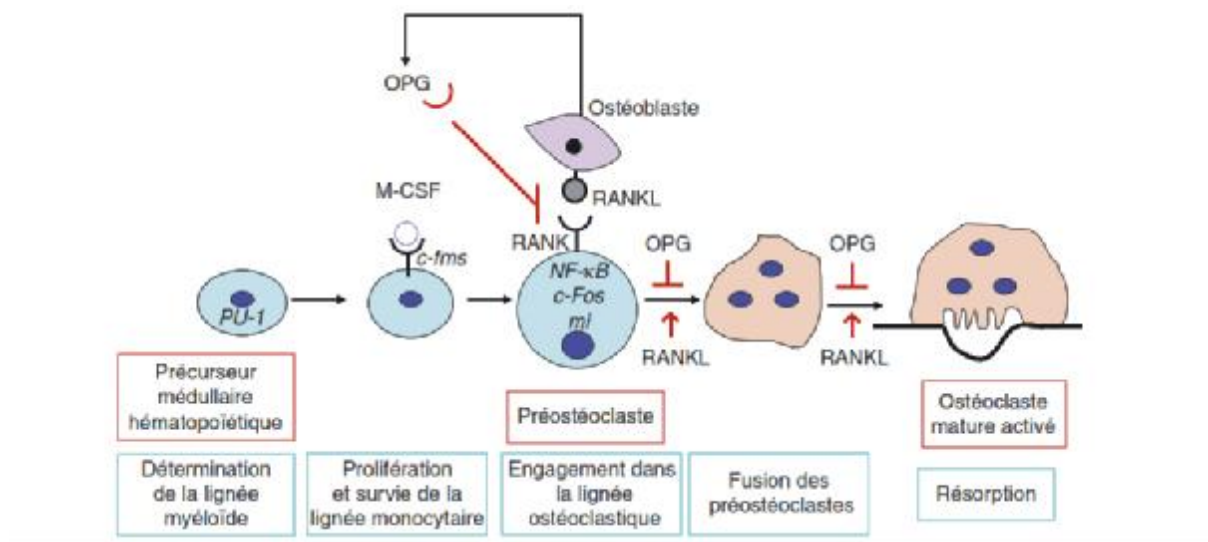


FIG 15 :L'Interaction entre RANKL, exprimé par les ostéoblastes et les cellules stromales, et RANK exprimé par les ostéoclastes et leurs précurseurs, mène à l'activation des ostéoclastes et à la résorption osseuse. [109].

La production de RANKL de l'ostéoprotégrine par les cellules stromales ostéoblastiques est sous la dépendance des hormones et des cytokines qui contrôlent la résorption osseuse.

Des études récentes ont suggéré que les altérations du ratio RANKL/OPG pourraient être responsables de la perte osseuse chez les patients atteints de la maladie inflammatoire de l'intestin. [15]

L'IL-1, IL-6 et TNF- peuvent conduire indirectement à l'ostéoclastogénèse par la stimulation de l'expression de RANKL par les cellules ostéoblastiques. Cependant, et de façon concomitante l'IL-1 et TNF- augmentent l'expression d'OPG par les cellules stromales ostéoblastiques. [16-17]

RANKL est aussi un régulateur de l'interaction des cellules T avec les cellules dendritiques dans le système immunitaire et c'est un facteur crucial dans le développement des lymphocytes précoce et l'organogenèse des ganglions lymphatiques.

Les cellules T activées peuvent déclencher directement ostéoclastogénèse par RANKL conduisant à la perte osseuse, un effet qui est bloqué par OPG [18-21]. (Figure 16)

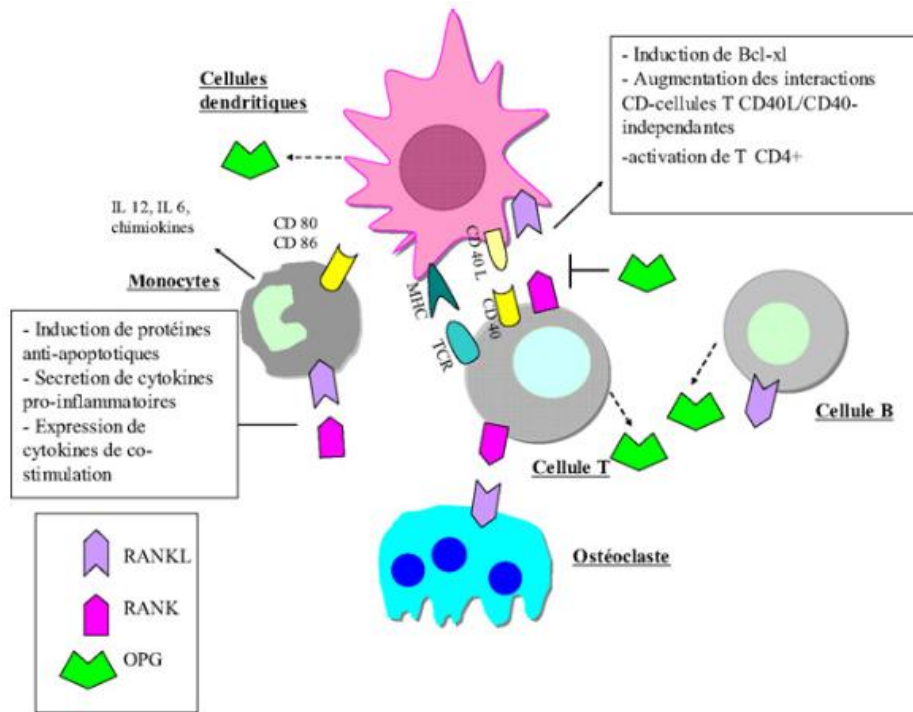


Figure 16 : Interaction entre RANK, RANKL, OPG et les cellules immunes : cellule dendritique, monocytes, cellule T et B. [110]

Des études récentes [22] ont montré qu'au cours des réponses inflammatoires les T CD 4+ naïfs se différencient en lymphocyte TH17, cette dernière secrète l'interleukine 17 qui augmente l'expression du ligand récepteur activator of NFκB (RANKL) et stimule l'ostéoclastogénèse.

2. Le rôle des corticoïdes :

Les mécanismes de l'ostéoporose cortisonique sont multiples. La notion ancienne d'ostéoporose liée à l'inhibition de l'absorption de calcium et à une hyperparathyroïdie secondaire n'a pas été confirmée.

La conception physiopathologique actuelle de l'ostéoporose cortisonique porte sur les altérations de la formation et de la résorption osseuse.

Initialement on trouve un déséquilibre en faveur d'une augmentation de la résorption osseuse, puis au long court un déséquilibre avec une réduction de l'ostéoformation [23] qui est le mécanisme principal.

1. Effet des glucocorticoïdes sur la résorption osseuse :

L'augmentation de la résorption osseuse sous glucocorticoïdes (GC) s'associe à une augmentation de l'expression de RANK-Ligand (RANKL) secondaire à une diminution de l'ostéoprotégrine (OPG) secrétée par les ostéoblastes [24], cette activation de RANKL associée à une diminution de l'OPG est responsable de la phase initiale d'hyper résorption osseuse.

2. Effet des GC sur la formation osseuse :

Le facteur principal de l'ostéoporose cortisonique est dû à une inhibition de la formation osseuse, cette inhibition est liée à un dysfonctionnement des ostéoblastes et de leur différenciation sous l'effet des GC.

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de la réduction de la formation osseuse :

- Les GC dérangent la différenciation des ostéoblastes vers la lignée adipocytaires [25].
- Les GC ont une action pro apoptotique sur les ostéoblastes et les ostéocytes, ainsi ces derniers n'assurent plus la fonction de stimulation de la formation osseuse.
- Les GC inhibent la synthèse du collagène de type 1, composant protéique majeur de l'os [26], ce qui aboutit à la réduction de la matrice extracellulaire osseuse disponible pour la minéralisation. (figure 17)

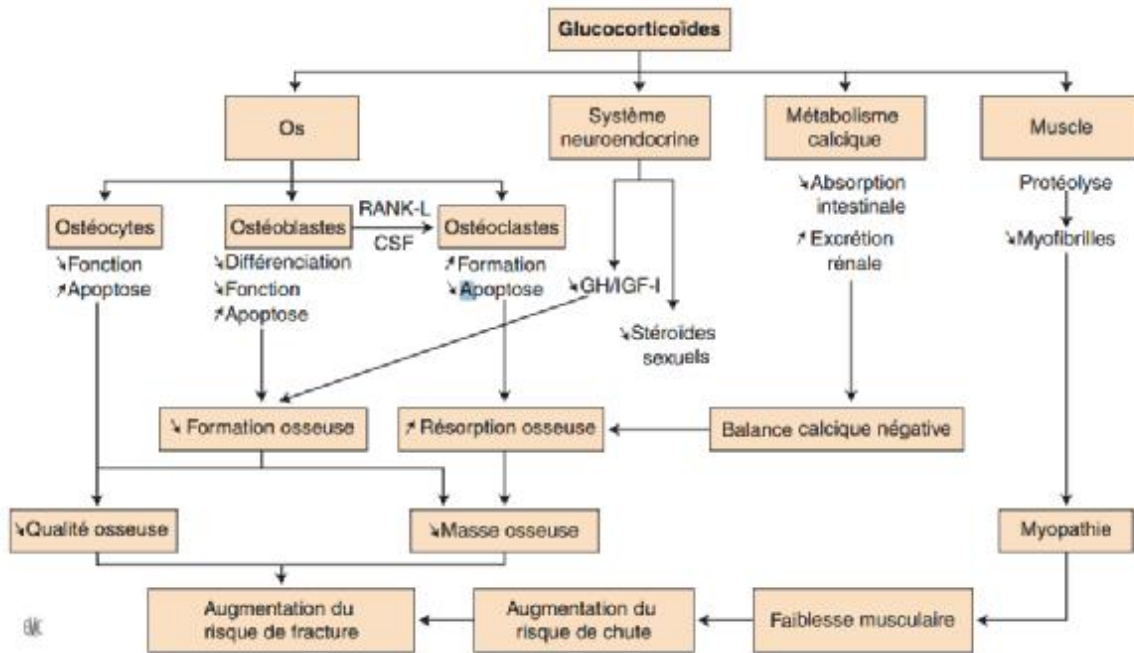


Figure 17 : mécanismes de l'ostéoporose cortico-induite (107).

3. Les facteurs nutritionnels :

Les carences nutritionnelles au cours des maladies inflammatoires chroniques ont été impliquées comme mécanismes pathogéniques qui influencent sur la densité minérale osseuse.

Les facteurs responsables de la dénutrition au cours des MICI sont multiples : la réduction des apports alimentaires (la sécrétion des cytokines pro inflammatoires : TNF, IL-6, IL-1, INF γ a un pouvoir anorexigène important), la malabsorption et l'augmentation des pertes intestinales, l'augmentation de la perte énergétique, interactions médicamenteuses (comme par exemple les corticoïdes qui diminuent l'absorption du calcium, méthotrexate responsables de la carence en acide folique, ...).

Le calcium est nécessaire à la croissance et au développement normal du squelette. L'apport adéquat en calcium est essentielle à la réalisation de pic optimal de la masse osseuse et modifie le taux de perte osseuse associée au vieillissement.

La carence en calcium (en raison de la faible consommation soit de la mauvaise absorption intestinale) a été rapportée dans la maladie de Crohn. [28]

La Carence en vitamine D a été rapportée plus fréquemment chez les patients atteints de MICI par rapport aux sujets sains [29] ,ce déficit est du à l'iléopathie ,à la perturbation du cycle entéro-hépatique,et à la diminution de la prise alimentaire .Le taux faible en vitamine D chez les patients atteints de la maladie de Crohn par rapport aux témoins est accompagnés avec des taux élevés de marqueurs du remodelage osseux. [30]

La Carence en vitamine K pourrait également être impliqué dans les MICI associée à une ostéopénie [31] .Les raisons des taux faibles de la vitamine K chez les patients atteints de MICI ne sont pas claires. Ils peuvent être du à l'iléopathie , ou elle peut résulter de la flore bactérienne modifiées qui produisent moins de vitamine K ou peut être secondaires à l'utilisation des antibiotiques qui détruisent la flore produisant la vitamine k. [32]

III .Epidémiologie et facteur de risque :

La perte osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est une complication fréquente et silencieuse. Son diagnostic se fait par ostéodensitométrie. [33-34]

1. Prévalence:

Au cours des MICI, la prévalence moyenne de l'ostéoporose est de 15 % [2 à 29 %] et celle de l'ostéopénie est de 45 % [40 à 50%]. [8,35-37 ,39-44]

Dans notre étude L'ostéoporose est retrouvée chez 35.5% des patients et l'ostéopénie est observée chez 48.4%.

Cette disparité des résultats dans la littérature peut être expliquée par les différentes techniques de mesure de la masse osseuse utilisées dont la sensibilité et la reproductibilité ne sont pas superposables (AMP, DXA, TDM). Le choix de sites de mesure est aussi différent (radius, rachis, fémur) ainsi que les modes d'expression des résultats en T-score ou en Z score. L'hétérogénéité des caractéristiques des patients étudiés explique aussi la disparité de ces résultats. Ainsi, l'analyse comparée des études afin d'établir une prévalence précise de l'ostéoporose et de l'ostéopénie au cours des MICI reste difficile à ce jour.

la perte osseuse est plus fréquente au cours de la maladie de Crohn par rapport à la RCH, c'est ce qui a été rapporté dans plusieurs études [36,45,46-53]. elle est retrouvée chez 7 à 35% des sujets atteints de la maladie de Crohn et chez environ 18% des patients porteurs de la RCH . [46,54-56].

D'autres études n'ont pas mis en évidence de différence quant à la prévalence de la perte osseuse entre la MC et la RCH. [35,37,49,57,58]

Dans notre étude on a noté une perte osseuse plus importante au cours de la maladie de Crohn avec une ostéoporose observée chez 40% des malades par rapport 31% au cours de la RCH.

2. Le site de la perte osseuse :

La perte osseuse est variable selon le site osseux, elle est plus fréquente à l'extrémité supérieure du fémur qu'au rachis, cela a été significativement démontré dans l'étude de Bartram et al [8] et dans plusieurs autres études [36-37,92-94].

Par contre une étude tunisienne [60], sur 50 malades a montré une perte osseuse plus importante au niveau du rachis lombaire qu'au niveau du col fémoral. Le T-score vertébral chez ces patients était plus bas que le T-score fémoral, il était à $-0,9 \pm 1,4$ DS avec des extrêmes variant de $-4,10$ à $1,6$ DS au niveau du rachis fémoral auprès de $-0,1 \pm 1,1$ DS allant de $-2,6$ à $2,6$ DS au niveau du col fémoral.

Les résultats de notre étude sont concordants avec les résultats de l'étude tunisienne (60) (tableau 6) :

Tableau 6 : les données de la DMO au niveau du rachis et au col fémoral au cours de notre étude en comparaison avec d'autres études :

	Notre étude (n=31)		Etude tunisienne[60] [60] (n=50)		Etude américaine[8] (N=258)	
	Rachis lombaire	Col fémoral	Rachis lombaire	Col fémoral	Rachis fémoral	Col fémoral
T-score moyen(DS)	-1,8 (-4.3 à 0.8) p=0.5)	-1,16 (4 à 0.6)	-0,9 $\pm(-4,10\text{à}1,6)$ (p=0.009)	- 0,1 (-2,6 à 2,6)	-0,795 \pm 1.39	-1,181 \pm 1.21
Ostéoporose	33%	17%	12%	2%	11.6%	13,6%
Ostéopénie	38%	41%	30%	20%	29.8%	25.9%

Frei et al [64], sur étude incluant 55 patients porteurs de maladie de crhon, 30 avec RCH et 3 avec colite indéterminée, ont trouvé que la dose cumulée de corticoïdes et la résection intestinal sont des facteurs prédictifs pour un rachis pathologique, seulement l'IMC bas est corrélé significativement un T score fémoral pathologique.

Par contre Noble et al. ont montré une corrélation linéaire entre le score T à la colonne vertébrale et de l'IMC chez les patients atteints de MC [95].

3. les facteurs de risques de l'ostéoporose au cours des MICI :

1) L'âge :

L'âge est un facteur qui influence l'ostéoporose indépendamment de la densité osseuse, mais dans le cadre des MICI. Quand la maladie de Crhon débute avant 18 ans, pendant la phase d'acquisition du pic de masse osseuse, l'ostéoporose est plus fréquente. Cette perte est plus importante lors des six premiers mois de traitement et concerne plus l'os cortical. [58].

Certains auteurs ont constaté que la DMO était d'autant plus basse que les patients étaient plus jeunes [8,35,59], ce qui concorde avec les résultats de notre série où on a noté que la perte osseuse est plus marquée chez les patients de moins de 35 ans, elle était observée chez 92% des patients par rapport à 78% chez les patients de plus de 35 ans. ces données peuvent être expliquées par la précocité de l'atteinte osseuse avant l'acquisition de la masse osseuse totale et qui se termine généralement à l'âge de 30 ans.

Par contre, k.saadalaoui et al [60] ont noté que les malades ayant une DMO basse étaient significativement plus âgés par rapport à ceux ayant une DMO normale. En effet, un âge supérieur à 35 ans multipliait par 4 le risque d'avoir une DMO < -1 DS par rapport à un âge de moins de 35 ans.

Le tableau suivant montre une comparaison de l'âge moyen de la perte osseuse selon différentes études (tableau 7)

Tableau 7 : l'âge moyen de la perte osseuse dans les différentes études :

	Etude tunisienne [60] (n=50)	Etude de américaine [8] (n=258)	Notre étude (n=31)
DMO basse	39.5 ans	46.8 ans	38 ans
DMO normal	32.8 ans	44.1 ans	45 ans
<i>P</i>	0.02	NS	0.22

2) Le sexe :

Boubaker et. Al [45] ont rapporté que les malades porteurs de MICI avec ostéoporose étaient plus fréquemment de sexe féminin (OR=2.12 ,p = 0.18), cela a été rapporté également par Ardizzone et al [46]. Par contre, dans d'autres études, il a été démontré que le sexe masculin est un facteur prédictif d'ostéoporose au cours de la maladie de Crohn. [48,61-62]

Dans notre étude le sexe n'est pas lié à une DMO basse.

3) L'antécédents de la corticothérapie :

La corticothérapie, facteur de risque le plus rapporté dans la littérature a été fortement incriminée dans la baisse de la DMO. [46,54,63,64,65-69].

C'est surtout le rôle de la dose cumulée de corticoïdes qui a été le plus rapporté dans la littérature [46,54,65-67,69], ce qui a conduit le Collège Américain de Rhumatologie à publier des recommandations concernant la prescription des corticoïdes chez les malades atteints de MICI [70].

Les malades ayant une dose cumulée de corticoïdes supérieure à 10 g ont une DMO plus basse et un risque fracturaire plus élevé comparé à ceux ayant une dose cumulée inférieure à 5 g [35]

L'importance de la perte osseuse dépend aussi de la durée du traitement par les corticoïdes. Cette perte osseuse est importante au cours de la première année, voire du premier semestre de traitement puis se ralentit [63,65]. Les résultats de notre étude concordent avec celle de la littérature avec corrélation significative entre la baisse de la DMO et la durée de la corticothérapie ($p=0.04$).

D'autres auteurs n'ont pas objectivé de corrélation entre la prise de corticoïdes et la perte osseuse au cours des MICI et aucune association avec la dose cumulée de corticoïdes n'a été mise en évidence même en considérant uniquement le groupe de la maladie de Crohn [59,71].

Cependant, soulignons que l'arrêt des corticoïdes permet une amélioration de la DMO et une diminution du risque de fracture [40].

4) L'ancienneté de la maladie:

Plusieurs travaux ont tenté de mesurer le degré de perte osseuse au cours du temps [35,47,58,72,73,74], la durée moyenne de suivi variant de 1 à 7 ans. À l'exception d'une étude française comportant 23 malades, suivis pendant 1,6 ans et qui montrait une perte osseuse de près de 7 % par an dans la maladie de Crohn [58], la variation de DMO était, dans les autres publications, relativement faible, comprise entre + 1 % et - 2,5 % par an.

Une corrélation a été fortement significative entre l'ostéoporose et la durée d'évolution de la maladie a été retrouvée dans plusieurs études [43,59,60,75].

K.saadalaoui et al [60] ont trouvé que la durée moyenne d'évolution de la MICI chez les patients ayant une DMO basse était de $64,36 \pm 71,25$ mois,

significativement plus longue ($p = 0,05$) que la durée moyenne d'évolution chez les malades ayant une DMO normale ($28,04 \pm 36,66$).

Les résultats de notre études rejoignent celle de la littérature avec une corrélation significative entre l'ancienneté de la maladie et la baisse de la densité minérales osseuse ($p=0.04$).

Il est important de souligner le fait que la DMO est abaissée très tôt au cours des MICI, dès le diagnostic, et par conséquent avant tout traitement , c'est ce qui a été démontré lors d'une étude mené par Grigorios T et al en 2006 [75] et qui ont inclus 32 patients jeunes sans ATCD de corticothérapie ,dans cette étude il a été démontré qu'une maladie évoluant depuis plus de six mois est un facteurs de risque majeurs pour une densité osseuse basse chez ces patients ($p = 0,032$), mais ,cela implique la nécessité de la mesure de densité minérale osseuse chez tous les patients souffrant d' entérocolopathies inflammatoires à un stade précoce de leur maladie.

5) L'indice de masse corporel (IMC) :

L'indice de masse corporel (IMC) est un indice fiable de l'état nutritionnel du patient. Cette dénutrition est fréquente au cours des MICI, plusieurs études ont rapporté une corrélation positive entre la baisse de la DMO et l'IMC au cours des MICI [43,50,54,60,64,76-79].

k.Saadalaoui et al (34) [60] ont rapporté qu'un IMC < 18 Kg/m² multipliait par 3,4 le risque de développer une ostéoporose rejoignant ainsi les résultats de la littérature.

Dans notre étude l'ostéoporose était plus marqué chez les patients dénutris (IMC < 18 Kg/m²), avec une corrélation qui était presque significative ($p=0.08$).

Des études ont montré que la dénutrition est plus fréquente en particulier au cours de la maladie de Crohn.[43,76-78].

Par contre d'autres études ont confirmé que l'IMC bas est un facteur de risque important d'ostéoporose non seulement au cours de la maladie de Crohn mais également pour la RCH [79-80]. Dans notre étude tous les patients porteurs de RCH avec ostéoporose avaient un IMC < 18 Kg/m².

6) La vitamine D, marqueurs inflammatoires et marqueurs génétiques :

1. LA VITAMINE D :

La carence en vit D a été rapportée chez des patients atteints de MICI et particulièrement au cours de la maladie de Crohn touchant jusqu'à 65% des cas dont les causes sont multiples (résection intestinale, malabsorption, défaut d'apport, entéropathies exsudatives)[35,59].

Cette carence en Vit D a été incriminée comme facteur de risque supplémentaire de baisse de la masse osseuse au cours des MICI .[81,82].

Par contre d'autres études n'ont pas objectivé de corrélation significative entre l'association de l'hypovitaminose D et la perte osseuse.[35,57,83-85].

Vogelsang et al. [82] ont montré, dans un essai randomisé, un rôle bénéfique de la supplémentation en vitamine D dans la réduction de la perte osseuse au cours des MICI sur une période de 12 mois.

Dans notre étude tous les patients ayant une hypovitaminose D avaient une densité minérale basse.

On n'a pas trouvé de corrélation significative entre la l'hypovitaminose D et la perte osseuse (p=0.17) et cela est dû au nombre limité de nos malades.

2. les marqueurs de l'inflammation :

L'inflammation intestinale est considérée comme un facteur étiopathogénique important de perte osseuse au cours des MICI par le biais de l'hyperproduction de

cytokines pro- inflammatoires (TNF α , IL-1, IL-6) dont l'effet délétère sur l'os est bien connu [86,87].

Les patients souffrants de MICI et ostéoporotiques ont un taux sérique de l'IL-6 plus élevé que ceux non ostéoporotiques, ceci a été démontré dans l'étude de k.saadallaoui et al.[60] et Dresner Pollak et al [36,88] qui ont objectivé que le taux d'IL-6 était significativement plus élevé chez les malades ostéoporotiques suggérant un rôle de cette cytokine dans la genèse de la perte osseuse.

Une étude récente a montré que l'IL6 est seulement augmenté en cas de MICI active [89].

Au cours de notre étude, le dosage de l'IL-6 n'a pas été réalisé vu la non disponibilité de moyens nécessaires pour ce dosage.

3. les marqueurs génétiques :

Les facteurs génétiques semblent également impliqués ; la détection d'un polymorphisme au niveau des gènes codant pour l'IL6 et l'IL-1 permettrait d'identifier les malades à risque d'ostéoporose [62].

7) Résection intestinale :

La présence ou l'étendue d'une résection intestinale a été jugée comme facteur de risque d'ostéoporose au cours des MICI [51,54,61,60,78,90] Cependant, certains auteurs n'ont pas mis en évidence de relation entre DMO et la résection intestinale et ceux quelque soient le siège et l'étendue de la résection [37,91].

D'autre part, la colectomie semble améliorer la DMO aussi bien dans la RCH que dans la maladie de Crohn et ceux contrairement à la résection intestinale [58].

Dans notre étude 2 patients ont été opérés, l'un avait bénéficié d'une colectomie, et l'autre d'une résection iléo colique, les 2 présentent respectivement une ostéopénie et une ostéoporose.

le tableau suivant résume les différents facteurs de risque de la perte osseuse confirmé par l'étude tunisienne [60] , par l'étude américaine [79] et par notre étude (tableau 8)

Tableau 8 : tableau comparatif des différents facteurs de risques confirmés par plusieurs études :

	<i>Etude tunisienne [60]</i> (N=50)		<i>Etude américaine[79]</i> (N=95)		<i>Notre étude</i> (N=31)	
	DMO Basse	P	DMO Basse	P	DMO basse	p
<u>Les facteurs de risques</u>						
IMC bas ($\leq 18\text{kg/m}^2$)	23.9	NS	--	0.003	23	0.6
Antécédents de la corticothérapie	40%	NS	—	0.18	100%	0.19
Durée de la corticothérapie (mois)	5,21± 3,8	NS	—	—	24	0.04
Ancienneté de la maladie (mois)	64,36 ± 71,25	0.05	—	—	42	0.04
Age (ans)	39,3 ±11, 4	0,026	43.6	0.01	38	0.22
Resection intestinal	5 (24%)	0,041	—	0.14	—	—

IV .LES COMPLICATIONS :

Les complications majeures de la perte osseuse au cours des MICI sont les fractures.

Une augmentation de la fréquence des fractures au cours des MICI a été rapportée de manière significative au cours de plusieurs travaux [39,49] notamment dans une large étude canadienne portant sur 6027 cas de MICI ou le RR global de fracture était de 1,41 soit 1 fracture pour 100 patients année. La plupart des fractures étaient au niveau du rachis avec un risque relatif de 2,06 contre un risque relatif de 1,59 au niveau du col fémoral. Ce risque fracturaire touchait les sujets de plus de 60 ans sans influence du sexe ou du type MICI [41,46,49,91] ce risque est entre 1,4 et 2,5 fois supérieur à la population générale [41,91].

Une études britannique a montré que le risque relatifs de fracture de la hanche est de 1,62 pour tous les MICI , 1.49 pour le RCH et de 2,08 pour la maladie de Crohn [96].

L'étude de la Mayo Clinic portait sur la population du comté d'Olmsted, ou l'on recensait 243 maladies de Crohn [97].cette étude a noté une augmentation de risque de fracture de type ostéoporotique (RR = 1,4), en particulier rachidiennes (RR = 2,2) ; le risque était aussi significativement augmenté chez les sujets âgés.

Par contre une étude prospective allemande récente, mené par Klaus et al [98] portait sur 293 malades consécutifs atteints de maladie de Crohn a montré que chez les patient de moins de 30 ans La prévalence des fractures était plus élevée que celle observée chez des femmes et des hommes de plus de 50 ans dans la même région. Klaus et al. ont aussi montré que 62 % des fractures survenaient avant le stade d'ostéoporose et demeuraient souvent asymptomatiques (88 %).

Une prévalence de 22% de fractures vertébrales a été objectivée au cours de l'étude de Bernstein et al et de M. Reinshagen et al [99-100].

Dans notre série aucun cas de fracture n'a été mentionné, cela est du probablement au nombre limite des malades dans notre série.

V. Le traitement :

En tenant compte à la fois de la fréquence d'une ostéopénie dès le diagnostic de MICI, du risque élevé de devoir recourir à une corticothérapie, de l'influence négative de toute pathologie inflammatoire sur le squelette osseux, un certain nombre de recommandations thérapeutiques peuvent être formulées.

Certaines s'inspirent d'ailleurs directement de celles qui s'appliquent à l'ostéoporose de manière plus générale, en dehors de toute MICI : suppression du tabac, maintien ou reprise d'une activité physique quotidienne suffisante avec contact au sol (marche, voire course à pied), alimentation enrichie en calcium et vitamine D.

Les apports recommandés en calcium sont de 1 000 mg/jour chez l'homme et de 1 200 mg/jour chez la femme. L'apport quotidien souhaitable en vitamine D est de 400 à 800 UI/jour. Le choix du type de vitamine D orale ne semble pas réellement capital, même si la forme active dihydroxylée semble dotée d'un effet bénéfique plus rapide sur l'os [101]. Il faut préciser cependant que cette dernière mesure, quoique logique, n'a pas entraîné de bénéfice clair à l'échelon individuel [102,103]. En revanche, l'utilité de cette supplémentation a été confirmée pour les ostéoporoses cortisoniques avérées, avec une amélioration de la DMO en comparaison avec une population contrôle [51,104].

Le cas particulier des résections étendues du grêle doit conduire à une supplémentation parentérale en vitamine D (Stérogyl 15 par voie intramusculaire). En l'absence de contre-indication (cancer hormonodépendant, antécédent de

thrombose veineuse, etc.), l'hormonothérapie substitutive de la ménopause conserve sa place, au moins pendant une dizaine d'années.

Compte tenu du jeune âge des patients et de la chronicité des MICI, le plus important est de limiter l'usage des corticoïdes en évitant les doses élevées et les traitements prolongés. Ceci peut naturellement passer par l'adjonction de traitements immuno-modulateurs, comme le méthotrexate, l'azathioprine, et surtout comme les biothérapies anti-TNF. Ces dernières ont d'ailleurs fait la preuve de leur utilité, non seulement sur le plan digestif, mais aussi en termes de protection du stock osseux au cours des MICI.

Dans le cas où une corticothérapie générale doit être mise en route à une dose supérieure à 7,5 mg/jour pendant une période prévisible de plus 3 mois, il existe une indication à présent non discutable à l'adjonction d'un traitement par bisphosphonate (risédronate, alendronate ou zolédronate), en plus de la supplémentation vitaminocalcique [105].

En 2012 une Actualisation des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique a été publiée, mais ces recommandations concernent surtout l'ostéoporose post ménopausique [27,38]. Elle recommande essentiellement que le seuil d'intervention thérapeutique est (T-score < -3) pour les patientes non fracturées ou présentant une fracture non sévère, mais avec une valeur qui ne recoupe pas la définition densitométrique de l'ostéoporose.

Pour les patients avec antécédents de corticothérapie ayant une ostéoporose, l'agence française de sécurité sanitaire (AFSSAPS) [27] a émis une recommandation de bonne pratique en février en 2003 (Figure 18)

L'AFSSAPS recommande de traiter les patients (avec antécédents de corticothérapie) avec un T-score < -1.5 vu l'incidence de fracture qui s'élevait

significativement en cas d'ostéoporose cortisonique .

Dans ce cas il est licite de contrôler l'ostéoporose à 6 mois, à 1 an, puis en fonction de l'évolution précoce de la densité minérale osseuse, de la corticothérapie et de la durée de traitement. Ainsi il est préconisé de poursuivre le traitement tant que la corticothérapie est prolongée (généralement de 5 à 7 ans).

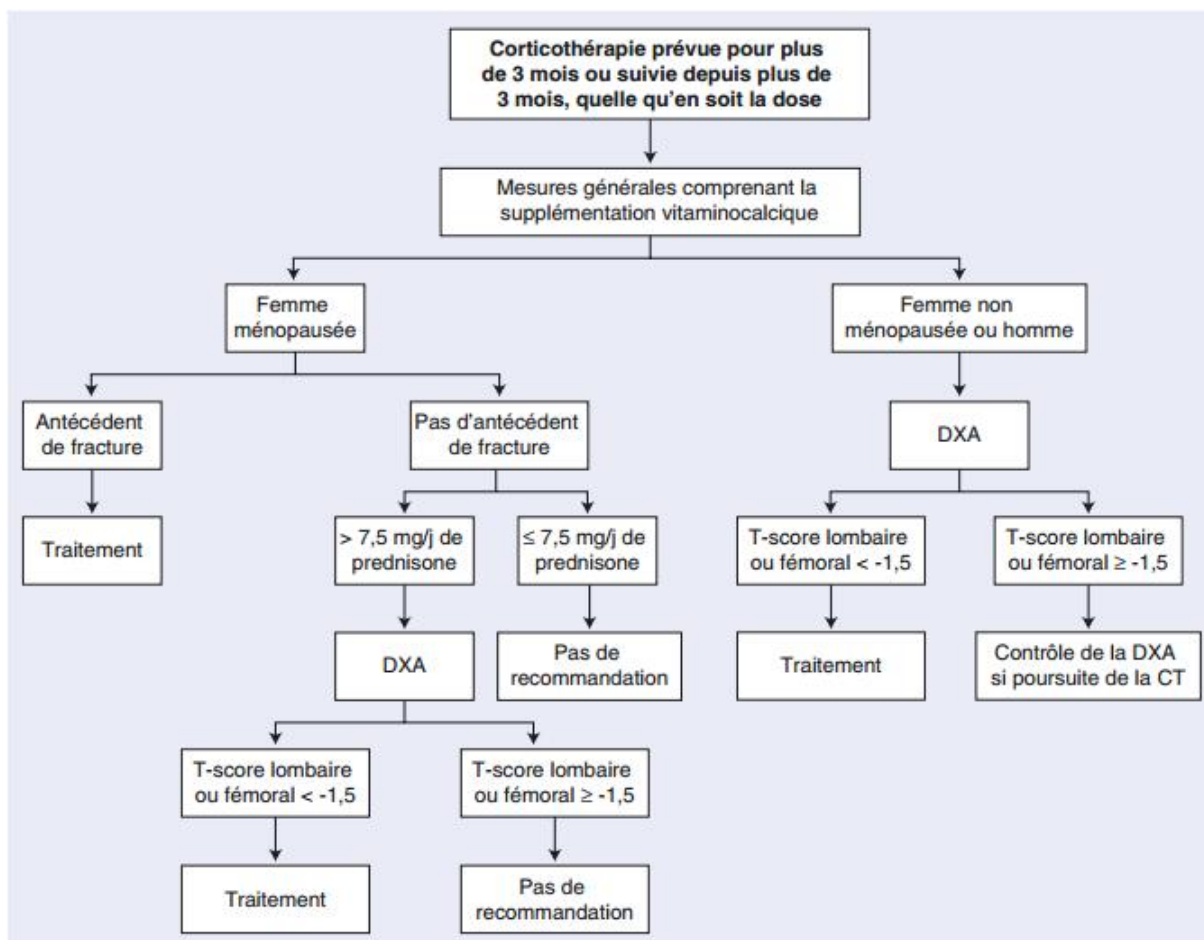


Figure 18 : Arbre décisionnel :recommandation de bonne pratique émise par l'AFSSAPS en 2003 pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique .[107]

Il n'existe pas de recommandation consensuelle de l'ostéoporose secondaire au MICI.

VI. Les guidelines de dépistage :

Bien que l'évaluation de densité minérale osseuse est le moyen le plus courant pour diagnostiquer l'ostéoporose, l'OMS a développé un outil web interactif, FRAX™ (Modèle d'évaluation du risque de fracture), qui comprend 10 facteurs de risque (www.shef.ac.uk/Frax) [106]. Cet outil aide les médecins à calculer la probabilité de 10 ans d'avoir des principales fractures ostéoporotiques, même en l'absence de savoir la densité minérale osseuse réelle du patient. Bien que la densité minérale osseuse basse soit un facteur de risque majeur de fracture, cet outil met en évidence l'importance des autres facteurs de risques

L'American association de gastroentérologie (AGA) a publié des guidelines qui recommandent le dépistage par l'ostéodensitométrie ou DXA (bi-énergie Absorptiométrie à rayons X) chez les patients atteints de MICI avec un ou plusieurs facteurs de risque: antécédents de fractures vertébrales, la ménopause, les hommes âgés de plus de 50 ans, les corticothérapie chroniques ou d'hypogonadisme [40]. Si le DXA initial est normal, l'AGA recommande des tests répétés dans 2 à 3 ans. Si le patient souffre d'ostéoporose, ou ayant une histoire d'une fracture de traumatisme léger, l'évaluation des causes secondaires doit être établie. Les études proposées comprennent un complément de bilans sanguins : les PAL, de calcium, de créatinine et de 25-OH vitamine D, électrophorèse des protéines sériques, et un taux de testostérone chez les hommes.

L'utilisation de ces guidelines augmente le nombre de patients dépistés et devrait conduire à un diagnostic plus précoce et qui pourraient finalement réduire le risque de fracture et du traitement.

Dans une étude menée par Kornbluth et al chez 100 patients (répondants aux critères de l'AGA), l'ostéodensitométrie initiale a montré une ostéoporose chez 12% des cas et une ostéopénie chez 44% . [90].

CONCLUSION

La perte osseuse est parmi les principales manifestation extradigestive associée aux maladies inflammatoires chronique de l'intestin (MICI) , elle est liée aux troubles de l'absorption intestinale ,l'inflammation , la corticothérapie, la résection intestinale.....

Notre étude a montré que 84% de nos patients avaient une densité minérale basse dont 36% avaient une ostéoporose.

La perte osseuse est plus importante au cours de la maladie de Crhon.

L'analyse univariée a montré que seul la corticothérapie prolongée et l'ancienneté de la maladie sont des facteurs de risque de la perte osseuse.

Cependant il s'agit de résultats préliminaires qu'il faut confirmé en poursuivant notre étude pour avoir un effectif encore important.

La survenue d'une ostéoporose et de ses complications fracturaires vont entraver la qualité de vie chez ces patients. C'est dire l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire tenant compte du risque osseux, notamment dans la prescription d'une corticothérapie, tout en essayant de réduire au maximum les autres facteurs pouvant retentir sur la densité osseuse.

Ces donnes incitent à suggérer le dépistage systématique de cette ostéoporose par la mesure simple de la DMO.

Des recommandations de pratique clinique de la réalisation de la DMO chez des patients atteints de MICI doivent être élaborées. Les perspectives de notre étude est d'essayer de répondre à ces questions.

RESUME

RESUME

La baisse de la densité minérale osseuse (DMO) représente la principale manifestation osseuse au cours des maladies intestinales inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) avec une prévalence globale de l'ostéoporose qui varie de 15 à 30%, ce qui expose à un risque de fractures non traumatiques.

L'objectif de notre travail est de déterminer la prévalence de la perte osseuse et d'en préciser les facteurs de risques chez les patients atteints de MICI suivi au service d'hépatogastro-enterologie au CHU HASSAN II de Fès.

Nous avons mené une étude prospective descriptive et analytique du mois d'avril 2011 au mois de novembre 2012. Nous avons inclus dans la période 31 patients.

Nos résultats sont les suivants : L'âge moyen de nos malades était de 39 ans [20-64 ans] , un sexe ratio F/H à 2.1 .Seize de nos patients(soit 51%) avaient une rectocolite hémorragique (RCH) et 15 patients avaient une maladie de Crohn(49%). Parmi nos malades, 26 soit 84% présentaient une densité minérale basse. L'ostéoporose était retrouvée chez 35.5% de nos malade et l'ostéopénie était observée chez 48.4% des cas (n=14). La baisse de la densité minéral osseuse était plus marqué au cours de la maladie de Crohn avec un pourcentage à 93% (n=13) par rapport à 75% au cours de la RCH (n=12) (p=0.17). L'ostéoporose était retrouvée au niveau du rachis lombaire chez 10 patients (soit 33%) et au col du fémur chez 5 (soit dans 17%).

La perte osseuse semble être liée à la dénutrition, l'âge, et à l'antécédent de la prise de la corticothérapie mais l'ancienneté de la maladie et la durée de la corticothérapie constituent des facteurs de risques démontrés dans notre étude.

La fréquence élevée de l'ostéoporose au cours des MICI nous incite à suggérer le dépistage systématique de cette perte osseuse par la mesure simple de la DMO dans le but de la traiter précocement à fin d'éviter le risque fracturaire.

ABSTRACT

Low bone mineral density (BMD) is the main manifestation bone of inflammatory bowel disease (IBD) with an overall prevalence of osteoporosis varies from 15 to 30%, which puts them at risk of fractures outside of violent trauma. .

The aim of our study was to determine the prevalence of bone loss and to clarify the risk factors in patients with IBD followed the service hépatogastro-entérologie at the University Hospital HASSAN II of Fes . .

We conducted a prospective descriptive and analytical study of April 2011 to November 2012. We included 31 patients in the period . .

Our results are as follows: The average age of our patients was 39 years [20-64 years], sex ratio F / H 2.1. Sixteen of our patients (51%) had ulcerative colitis (UC) and 15 patients had Crohn's disease (49%). Among our patients, 26 or 84% have low bone mineral density. Osteoporosis was found in 35.5% of our patients and osteopenia was observed in 48.4% of cases (n = 14). Low bone mineral density was more pronounced during at Crohn's disease with a percentage of 93% (n = 13) versus 75% in UC (n = 12) (p = 0.17). Osteoporosis was found in the lumbar spine in 10 patients (33%) and femoral neck in 5 (17%). .

Bone loss appears to be related to undernutrition, age, and history of taking steroids, but the duration of the disease and duration of corticosteroid therapy are risk factors demonstrated in our study. .

The high incidence of osteoporosis in IBD leads us to suggest that routine screening of bone loss by simple measurement of BMD at the goal of early treatment in order to avoid the risk of fracture.

ملخص

يعتبر انخفاض كثافة المعادن في العظام المظهر العظمي الرئيسي لأمراض التهاب الأمعاء المزمنة حيث أن المعدل العام لانتشار هشاشة العظام في هذه الأمراض يختلف بين 15 حتى 30 %، الأمر الذي يعرض لخطر الكسور في العظام نتيجة إصابات طفيفة. وكان الهدف من دراستنا تحديد مدى انتشار هشاشة العظام وتوضيح عوامل الخطر المسؤولة عن ظهورها، عند مرضى مصلحة أمراض الجهاز الهضمي بمستشفى الحسن الثاني بفاس و الذين يعانون من مرض التهاب الأمعاء المزمنة.

أجرينا دراسة استطلاعية وصفية تحليلية من شهر أبريل لسنة 2011 إلى شهر نوفمبر لسنة

2012، هذه الدراسة ضمت 31 مريضا في هذه الفترة.

تائج دراستنا هي كالتالي : متوسط عمر المرضى هو 39 سنة [20-64] ، نسبة الجنس أنثى

/ ذكر : 2.1 .

16 مريضا يحملون داء التهاب القولون التقرحي ،في حين أن 15 هم مصابون بداء كرون

بين مرضانا، 26 أي 84% لديهم انخفاض كثافة المعادن في العظام

تم العثور على مرض هشاشة العظام عند 35.5% من مرضانا ولوحظ الهشاشة الخفيفة عند

48.4% من الحالات (ع = 14).

كان انخفاض كثافة المعادن في العظام أكثر وضوحا خلال مرض كرون بنسبة 93% (ع =

13) مقابل 75% في داء التهاب القولون التقرحي (ع = 12) (P = 0.17)

تم العثور على مرض هشاشة العظام في العمود الفقري القطني لدى 10 مرضا (33%) وعنق الفخذ

لدى 5 (17%).

يبدو أن انخفاض كثافة المعادن له صلة بالمر، نقص التغذية، وسوابق تناول الستيرويدات ، لكن

مدة المرض ومدة العلاج بالستيرويدات هي عوامل الخطر التي ظهرت في دراستنا

ارتفاع نسبة هشاشة العظام في أمراض التهاب الأمعاء المزمنة يقودنا إلى إقتراح الفحص الروتيني
عن الهشاشة عن طريق قياس بسيط لكثافة المعادن في العظام لهدف العلاج المبكر من أجل تجنب خطر
الإصابة بكسور

Annexe 1

Fiche d'exploitation : Perte osseuse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) au sein du service d'Hépatogastroentérologie du CHU Hassan II de FES

Identité :

IP : NO :
Nom : Prénom :
Age :ans Sexe : M £ F £ Origine :
Date d'hospitalisation :/...../..... ; durée d'hospitalisation :
Médecin référant :

Antécédents :

Médicaux : Diabète £ ; HTA £ ; Ménopause £ ; Durée de la ménopause :
Chirurgicaux : OUI £ ; NON £
Si oui lesquels :

-ATCD de Fracture spontanée £ ; si oui le siège : Vertébral £
Pouteau-colle £
Hanche £
Autre à préciser :

Habitude toxique : tabagisme £ actif £ ; passif £
durée : ; sevré £ ; non sevré £
Autre :

Cas similaire dans la famille de MICI : OUI £ ; NON : £
Ostéodensitométrie ancienne : OUI £ ; date : ; résultats :
Non £

Histoire de la maladie :

Date de début de la maladie :

Type de MICI : RCH £ ; crhon £

Antécédant de corticothérapie :

OUI : £ ; Dose : Non £ Duréé :

Antécédant de chirurgie : OUI £ Non £

Date : Indication : Type :

Situation clinique actuelle :

- poussé : inaugurale : OUI £ ; NON £ Remission £
severité : légère £ modérée £ sévère: £
- poids :kg ; taille :m ; IMC :kg/m
- douleur osseuse : £ ; siège : ; durée : , horaire :
Calméé par le traitement : : £ ; si oui lequel :

Bilan biologique :

hémoglobine :..... Calcémie :.....
 globules blancs :..... Phosphorémie :.....
 plaquettes :..... vitamine D :.....
 CRP :..... PAL :.....
 Albumine :..... Calciurie de 24h :.....
 VS :.....

Etendue de la maladie :

RCH : £

Crhon : £

-rectite :	£	-rectite :	£
-rectosigmoidite :	£	-rectosigmoidite :	£
-colite gauche :	£	-colite gauche :	£
-Pancolite :	£	-pan colite :	£
		-iléo-colique :	£
		-grélique :	£
		-oeusogastrique :	£
		-duodénale :	£
		-manifestations anopérinéales :	£

Le traitement :

Ø Medical £

Corticothérapie : £ oral £ ;IV £ ;dose : mg/kg/j ;durée :.....

5ASA £ ;dose :.....

Ciclosporine £ ;oral £ ;injectable £ ;dose :..... ;durée :.....

Azathioprine £ 6 mercaptopurine £ Anti TNF £

Ø Chirurgical £

Type :.....

Delai de la réalisation par rapport au date de début de traitement :.....

Ø Complication post opératoire : OUI £ ;NON £

Si oui lesquels :.....

Le bilan radiologique :

-radiographie standard : £ fracture : OUI £ ;NON £

-ostéodensitométrie le/...../..... :

	Rachis lombaire	Col fémoral	Avant -bras
Z- score			
T-score			
DMO			
Conclusion			

BIBLIOGRAPHIE

- 1 .B.Moun,A.Ekbom.Epidemmiology of inflammatory bowel disease.Digestive and liver disease.Volume 34.Issue 5.May 2002.Pages 364 369
2. Shivan anda,Lennard -jones,et al.Incidence of inflammatory bowel disease.GUT 2010;39:690-7
3. J Hugo,P Cézard et al.Epidémiologie et génétique des maladies inflammatoires chroniques intestinales.Press Med 1998 ;27 :29-33
4. R Gower,J Salomez et al.Incidence of inflammatory bowel disease .Gut 1994;35:1433-8
5. Buisson A,Bommelaer G,Peyrin-Biroulet L.Rectocolite hémorragique :épidémiologie,physiopathologie,diagnostic,histoire naturelle et stratégie thérapeutiques EMC-Gastroentérologie 2012 ;7(4) :1-19[article 9-059-A-10]
6. Thomas.T,Martin.A .Lafage-proust.M.H .Physiologie du tissu osseux.EMC(Elsevier Masson SAS,paris),Podologie,27-025-A-20 ,2011.
7. Oostlander AE, Bravenboer N, Sohl E, Holzmann PJ, van der Woude CJ, Dijkstra G, et al. Histomorphometric analysis reveals reduced bone mass and bone formation in patients with quiescent crhon's disease. *Gastroenterology* 2011;140:116-23.
8. Bartram S, Peaston R, Rawlings D et al. Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006 September 21;12(35):5680-5686.

9. Arora G, Singh G, Vadhavkar S, Shah SB, Mannalithara A, Mithal A, et al. Incidence and risk of intestinal and extra-intestinal complications in Medicaid patients with inflammatory bowel disease: a 5-year population-based study. *Dig Dis Sci* 2010;55:1689-95.
10. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124: 795-841.
11. Bernstein CN, Leslie WD. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(8):857-864.
12. Neurath MF, Pettersson S. Predominant role of NF-kappa B p65 in the pathogenesis of chronic intestinal inflammation. *Immunobiology*. 1997;198(1-3):91-98.
13. Manolagas SC. The role of IL-6 type cytokines and their receptors in bone. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;840:194-204.
14. Boyce BF, Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr Osteoporos Rep*. 2007;5(3):98-104.
15. Bernstein CN, Sargent M, Leslie WD. Serum osteoprotegerin is increased in Crohn's disease: a population-based case control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(4):325-330.
16. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 1997;336(15): 1066-1071.

17. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. *Bone*. 1999;25(3):255-259.
18. Bernstein CN, Sargent M, Leslie WD. Serum osteoprotegerin is increased in Crohn's disease: a population-based case control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(4):325-330.
19. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut*. 2005;54(4):479-487.
20. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402:304-309.
21. Miheller P, Muzes G, Racz K, et al. Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(11):1379-1384.
22. M.Essakal, C.Brick, N.Bennani, N.Bousffaj, S.Oudghiri, O.Atouf. le lymphocyte TH17 dernier -né de la famille des lymphocytes T CD4, *Pathologie biologie* 58 (2010), 437-443.
23. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustina A. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2004;34:593-8.

24. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999;140:4382-9.
25. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319-28.
26. Hayashi K, Yamaguchi T, Yano S, Kanazawa I, Yamauchi M, Yamamoto M et al. BMP/Wnt antagonists are upregulated by dexamethasone in osteoblasts and reversed by alendronate and PTH: potential therapeutic targets for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;379:261-6.
27. Marie hénéle Lafage -proust, Benjamin Boudignan ,Thierry Thomas ;ostéoporose corticoinduite :donnés physiopathologique et thérapeutiques récentes. *Revue de rhumatisme* 70 (2003) 217-227.
28. Silvennoinen J, Lamberg-Allardt C, Karkkainen M, et al. Dietary calcium intake and its relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *J Intern Med.* 1996;240(5):285-292.
29. Cashman KD, Shanahan F. Is nutrition an aetiological factor for inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15(6):607-613.

30. McCarthy D, Duggan P, O'Brien M, et al. Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(9):1073-1083.
31. Gilman J, Shanahan F, Cashman KD. Determinants of vitamin D status in adult Crohn's disease patients, with particular emphasis on supplemental vitamin D use. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(7):889-896.
32. Duggan P, O'Brien M, Kiely M, et al. Vitamin K status in patients with Crohn's disease and relationship to bone turnover. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(11):2178-2185.
33. Kotzki P, Marchandise X, Meunier P et al Intérêt et indications cliniques des mesures de masse osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayon X. *J Radiol* 1994; 75:8-9.
34. Roux C. Traitement médicamenteux des ostéoporoses postménopausiques et cortisoniques. *Rev Rhum* 2002; 69: 971-81.
35. Abitbol V, Roux C, Chaussade S et al. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 417-422.
36. Pollack R D, Karmeli F, Eliakim R et al . Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1483- 1490.

37. Silvennoinen J A, Karttunen TJ, Niemelä et al . A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1995; 37:71-76.
38. Briot K, Cortet C, Thomas T, et al. Actualisation 2012 des recommandations francaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Rev Rhum 2012;79.
39. Bjarnason I. Metabolic bone disease in patients with inflammatory bowel disease. Rheumatology 1999; 38:801.
40. Genant HK, Mall JC, Wagonfield JB, et al. Skeletal demineralisation and growth retardation in inflammatory bowel disease. Invest Radiol 1976; 11: 541-9.
41. Bernstein CN, Leslie WD. Review article: osteoporosis and inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:941-952.
42. Lemann M, Bonnet J, Allez M, Gornet JM, Mariette X. Bone and joints in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin Biol 2004; 28 D75-D82.
43. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis : a population-based prospective two-year follow-up study Scand J Gastroenterol 2004;39; 145-53
44. Ben Hriz , H. Habbessi , N. Maamouri , N. Belkahla , H. Ouerghi , S. Chouaib , H. Chaabouni , N. Ben Mami Manifestations extradigestives associées aux maladies inflammatoires cryptogéniques de l'intestin. La Revue de médecine interne 29S (2008) S337 S411.

45. Boubaker J, Feki M, Hsairi M, et al. Ostéoporose et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27:901-907.
46. Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med* 2000;247:63-70.
47. Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A. Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology* 1994;107:1031-9.
48. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis : a population based study. *Gut* 1997;40:3139.
49. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 2000;133:795-9.
50. Boot AM, Barquet J, Krenning EP, De Muinck Keiser Scharma SMPF. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998;42:188-94.
51. Von Tirpitz C, Steder-Neukamen U, Glas K, Sander S, Ring C, Klaus J, et al. Osteoporosis in inflammatory bowel disease – results of a survey among members of the German Crohn's and ulcerative Colitis Association (abstract). *Z Gastroenterol* 2003;41:1145-50.

52. Papaioannou A, Ferko NC, Adachi JD. All patients with inflammatory bowel disease should have bone density assessment. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:158-62.
53. F. Ben Hriz , H. Habbessi , N. Maamouri , N. Belkahla , H. Ouerghi , S. Chouaib , H. Chaabouni , N. Ben Mami Manifestations extradigestives associées aux maladies inflammatoires cryptogéniques de l'intestin. *La Revue de médecine interne* 29S (2008) S337 S411.
54. C. Von Tirpitz, G. Pischulti, J. Klaus, et al., *Z. Gastroenterol.* 37 (1999) 5-12.
55. J.S. Siffledeen, R.N. Fedorak, K. Siminoski, et al., *Inflamm. Bowel Dis.* 10 (2004) 220-228.
56. J.S. Siffledeen, K. Siminoski, R.N. Fedorak, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 5 (2007) 721-728.
57. Compston JE, Judd D, Crawley EO, EvansWD, Evans C, Church HA, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987;28:410-5.
58. Roux C, Abitbol V, Chaussade S et al. Bone loss in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study *Osteoporos. Int* 1995; 5: 156-60.
59. Hessel I, Mosekilde L, Melsen F, Fasth S, Hulthe nL, LundB, et al. Osteopenia with normal vitamin D metabolites after small-bowel resection for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1983; 19:691-696.

60. K. Saadallaoui Ben Hamida, M. Serghini, I. Ksontini, H. Kedadi, L. Ben Yaghlène, W. Bougassas, M. H. Dougui. perte osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin . LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°02) : 144 – 148.
61. Robinson RJ, Al-Azzwi F, Iqbal SJ, Kryswcki T, Almond L, Abrams K, et al. Osteoporosis and determinants of bone density in patients with Crohn's disease. Dig Dis Sci 1998;43:2500–6.
62. Semeao EJ, Jawad AF, Zemel BS, Neiswender KM, Piccoli DA, Stallings VA. Bone mineral density in children and young adults with crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 1999;5:161–6.
- 63 . Roux C, Abitbol V, Chaussade S, Dougados M. Ostéoporose des entérocolopathies. Rev Rhum [Ed Fr] 2001;68:736–41.
- 64 .Frei P, Fried M, Hungerbuhler V et al. Analysis of risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease. Digestion 2006; 73: 40-46.
- 65 .De Vos M, De Keyser F, Mielants H et al. Review article bone and joint disease in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 397-404.
66. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Ultrasound measurements of calcaneus for estimation of skeletal status in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1999;34:790-7

67. Adachi JD, Rostom A. Metabolic bone disease in adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:200-11.
68. Kornbluth A, Hayes M, Feldman S, et al. Do guidelines matter? Implementation of the ACG and AGA osteoporosis screening guidelines in inflammatory bowel disease (IBD) patients who meet the guidelines' criteria *Am Gastroenterol*. 2006;101(7):1546-1550.
69. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. British Society of Gastroenterology. *Gut* 2000;46 Suppl 1 : i1-i8.
70. Valentine JF, Sninsky CA. Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 878-83.
71. Pigot F, Roux C, Chaussade S, Hardelin D, Pelleter O, Du Puy MT, et al. Low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:1396-403.
72. Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H. Reduced bone mineral density and unbalanced bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4 268-275 .
73. Clements D, Motley RJ, Evans WD, Harries AD, Rhodes J, Coles RJ, et al. Longitudinal study of cortical bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:1055-60.

74. Motley RJ, Clements D, Evans WD, Crawley EO, Evans C, Rhodes J, et al. A four-year longitudinal study of bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Bone Miner* 1993;23:95-104.
75. Grigorios T. Sakellariou Aleksandros Mpoumponarisba,* , John Moschos, Savvas Kadiscb , Charalampos Berberidis , Epaminondas Molyvasba, , Georgios Kouklakis; Bone density in young males with recently diagnosed inflammatory bowel disease *Revue du Rhumatisme* 73 (2006) 1395–1399.
76. Dinca M, Fries W, Luisetto G, Peccolo F, Bottega F, Leone L, et al. Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1292-7.
77. Gokhale R, Favus MJ, Karrison T, Sutton MM, Rich B, Kirschner BS. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;114:902-11.
78. Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:1203-8.
79. Ashish Atreja, Ashish Aggarwal, Angelo A. Licata, and Bret A. Lashner . Low Body Mass Index Can Identify Majority of Osteoporotic Inflammatory Bowel Disease Patients Missed by Current Guidelines , *The Scientific World Journal* Volume 2012, Article ID 807438, 6 pages.
80. Sahli H, Meddeb N, Landolsi F et al. Ostéoporose et maladie de crohn . *Rev Rhum* 2005; 72:820-824.

81. Andreassen H, Hylander E, Rix M. Gender, age, and body weight are major factors for bone mineral density in Crohn's disease: a case-control cross-sectional study of 113 patients. *Gastroenterol* 1999; 94: 824-8.
82. Vogelsang H, Ferenci P, Resch H et al. Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long-term oral vitamin D supplementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 609-14.
83. H.M. Pappa, R.J. Grand, C.M. Gordon, *Inflamm. Bowel Dis.* 12 (2006) 1162-1174.
84. Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, Anton PA, Artinian L, Shanahan F. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. *J Bone Miner Res* 1995;10:250-6.
85. Silvennoinen J. Relationships between vitamin D, parathyroid hormone and bone mineral density in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 1996;239:131.
86. Hyams JS, Fitzgerald JE, Treem WR, Wyzga N, Kreutzer DL. Relationship of functional and antigenic interleukin 6 to disease activity in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993;104:1285-92.
87. Issenman RM. Bone mineral metabolism in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:192-9.

88. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Gronowicz GA. Effect of Crohn's disease on bone metabolism in vitro: a role for interleukin-6. *J Bone Miner Res* 2002;17:695-702.
89. M. Kriel, A. Sayers, W.D. Fraser, et al., *Calcif. Tissue Int.* (2010), doi:10.1007/s00223-010-93454.
90. Pollack R D, Karmeli F, Eliakim R et al . Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1483- 1490.
91. Card T, West J, Hubbard R, Logan RF. Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: a population based cohort study. *Gut* 2004; 53 :251-5.
92. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Monitz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:228-33 .
93. Scharla SH, Minne HW, Lempert UG, Leidig G, Hauber M, Raedsch R, Ziegler R. Bone mineral density and calcium regulating hormones in patients with inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis). *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 44-49 .
94. de Jong DJ, Corstens FH, Mannaerts L, van Rossum LG, Naber AH. Corticosteroid-induced osteoporosis: does it occur in patients with Crohn's disease? *Am J Gastroenterol* 2002; 97 :2011-5.

95. C. L. Noble, J. McCullough, W. Ho et al., "Low body mass not vitamin D receptor polymorphisms predict osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 27, no. 7, pp. 588–596, 2008.
96. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46 :176–81
97. Loftus EV Jr, Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease : a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;123:468–75.
98. Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, Brückel J, Rieber A, Adler G, et al. High prevalence osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut* 2002;51:654–8.
- 99 C.N. Bernstein, *Clin. Gastroenterol. Hepat.* 4 (2006) 152–156.
100. M. Reinshagen, *J. Crohn's Col.* 2 (2008) 202–207.
101. Miheller P, Muzes G, Hritz I, Lakatos G, Peregun I, Lakatos PL, et al. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D on bone pathology and disease activity in Crohn's disease patients. *In amm Bowel Dis* 2009;15 :1656–62.
102. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, Artinian L, Geffrey S, Goodman W, et al. A randomized, placebo-controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006. 10. :777–86.

103. Valentine JF, Sninsky CA. Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease.

Am J Gastroenterol . 1999 , 94 , :878-83.

104 Vogelsang H, Ferenci P, Resch H, Kiss A, Gangl A. Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long-term oral vitamin D supplementation. Eur J Gastroenterol Hepatol ,1995,7 :609-14.

105 . Pazianas M, Rhim AD, Weinberg AM, Su C, Lichtenstein GR. The effect of anti-TNF-alpha therapy on spinal bone mineral density in patients with Crohn's disease.

Ann N Y Acad Sci 2006 , 1068 ; 543-56.

106. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. J Clin Densitom. 2008;11(4):473-477.

107 Marcelli C. ostéoporose cortisonique .EMC .Appareil locomoteur.14-024-A-40,2011.

108. Thomas FUNCK-BRENTANO Philippe ORCEL. aspect physiopathologique et clinique du vieillissement osseux .Service de Rhumatologie Centre Viggo Petersen Hôpital Lariboisière, Université Paris 7.

109. Thomas.T, Martin.A .Lafage-proust.M.H .Physiologie du tissu osseux.EMC(Elsevier Masson SAS,paris),Podologie,27-025-A-20 ,2011.

110. Anne Fouque -Aubert ,Roland charpurlat .influence d'une unhibition de RANKL sur le système immunitaire dans le traitement de la maladie osseuse .Revue de rhumatisme 75 (2008) 8-12.