



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITÉ MOHAMMED V  
DE RABAT  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 254

Mici et perte osseuse : experience  
du service d'hépatogastro-entérologie  
(a propos de 67 cas)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Sara SALHANI

Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine

**Mots clés :** Ostéopénie; Ostéoporose; MICI

Membres du Jury :

**Madame Ikrame ERRABIH**

Professeur d'Hépatogastro-Entérologie et Proctologie

**Monsieur Ihssane MELLOUKI**

Professeur d'Hépatogastro-Entérologie

**Monsieur Mouna SALIHOUN**

Professeur d'Hépatogastro-Entérologie

**Madame Latifa TAHIRI**

Professeur de Rhumatologie

**Président du jury &**

**Directeur de thèse**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

---

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

---

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



### DOYENS HONORAIRES :

- 1962 \_ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 \_ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 \_ 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 \_ 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 \_ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 \_ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 \_ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI  
2013 \_ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

### ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*  
*Professeur Brahim LEKEHAL*
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*  
*Professeur Amal THIMOU*
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*  
*Professeur Taoufiq DAKKA*
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*  
*Professeur Younes RAHALI*
- *Secrétaire Général*  
*Mr. Mohamed KARRA*

### SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*  
*Mr. Abdellah KHALED*
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*  
*Mr. Azzeddine BOULAAJOU*
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*  
*Mr. Najib MOUNIR*
- *Chef du service des Finances*  
*Mr. Rachid BENNIS*
- *Chef du Service Informatique*  
*Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Janvier et Novembre 1990  
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne  
Gynécologie -Obstétrique

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat  
Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat  
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat  
Immunologie  
Chirurgie pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER-RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <u><i>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</i></u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u><i>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</i></u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique - <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPLM*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Hématologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie - Pédiatrie  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine

Réanimation Médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Biochimie-Chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGADR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna\*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MSSROURI Rahal

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*  
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*  
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*  
 Biochimie-Chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

### **Mars 2010**

Pr. FILALI Karim\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*  
Médecine Aéronautique

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\* Toxicologie

**JUIN 2013**

Pr. BENALI Bennaceur Médecine du Travail

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah Chirurgie Thoracique  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\* Traumatologie- Orthopédie  
Pr. BOUCHIKH Mohammed Chirurgie Thoracique  
Pr. EL KABBAJ Driss\* Néphrologie  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\* Biochimie-Chimie  
Pr. HARDIZI Houyam Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pr. HASSANI Amale\* Pédiatrie  
Pr. HERRAK Laila Pneumologie  
Pr. JEAIDI Anass\* Hématologie Biologique  
Pr. KOUACH Jaouad\* Gynécologie-Obstétrique  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE  
Pr. SEKKACH Youssef\* Médecine Interne  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia Gynécologie-Obstétrique

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\* Pédiatrie  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila Médecine Légale  
Pr. BEKKALI Hicham\* Anesthésie-Réanimation  
Pr. BOUABDELLAH Mounya Biochimie-Chimie  
Pr. DERRAJI Soufiane\* Pharmacie Clinique  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali Anatomie  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\* Anesthésie-Réanimation  
Pr. EL MARJANY Mohammed\* Radiothérapie  
Pr. FEJJAL Nawfal Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Pr. JAHIDI Mohamed\* OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
Pr. LAKHAL Zouhair\* Cardiologie  
Pr. OUDGHIRI NEZHA Anesthésie-Réanimation  
Pr. RAMI Mohamed Chirurgie pédiatrique  
Pr. SABIR Maria Psychiatrie  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

**AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem Dermatologie  
Pr. TAHIRI Latifa Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Oto-Rhino-Laryngologie

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

#### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

## **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI Amal\*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*  
Pr. EL KAOUI Hakim\*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam\*  
Pr. HAMAMA Jalal\*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal\*  
Pr. JIRA Mohamed\*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham\*  
Pr. MAHFOUD Tarik\*  
Pr. MEZIANE Mohammed\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
Pr. MOUZARI Yassine\*  
Pr. NAOUI Hafida\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

## **NOVEMBRE 2020**

Pr. LALYA ISSAM\*

Radiothérapie

## **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

---

**(\*) Enseignants Chercheurs Militaires**

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique ( <i>mis en disponibilité</i> )
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

---

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Le Doyen**

# ***DEDICACES***



### ***A ma très chère maman Souad El Alami***

*Je tiens à prendre un moment pour t'exprimer ma plus profonde gratitude pour le soutien incroyable que tu m'as apporté. Ta présence inébranlable, ton amour et tes encouragements ont fait toute la différence dans mes études. Ta foi en mes capacités et ton soutien constant ont été mes piliers de force, me poussant à aller de l'avant et m'aidant à surmonter tous les obstacles qui se présentaient à moi. J'ai vraiment de la chance de t'avoir comme mère et je te serai toujours reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi. Merci d'être mon roc et mon guide.*

### ***A mon très chère papa Chakir Salhani***

*Je tiens à saisir cette occasion pour t'exprimer ma sincère gratitude pour le soutien indéfectible que tu m'as apporté tout au long de ma vie. Des innombrables sacrifices que tu as faits pour subvenir aux besoins de notre famille aux précieuses leçons de vie que tu m'as transmises, ta présence a été une source constante de forces. Tes encouragements et ta foi en mes capacités m'ont donné le courage de sortir de ma zone de confort et de viser l'excellence. Je te serai éternellement reconnaissante pour ton soutien indéfectible. Merci d'être le père extraordinaire que tu es.*

### ***A mes chers Frères Youssef Salhani et Mohamed Salhani***

*Je veux que vous sachiez que votre présence dans ma vie est chérie et profondément appréciée. L'amour et le soutien que vous m'apportez ont fait une grande différence, et je suis reconnaissante pour chaque moment que nous avons partagé. J'ai la chance d'avoir des frères comme vous, et je me réjouis des nombreux autres souvenirs que nous créerons ensemble.*

### ***A ma tante Nadia El Alami***

*Depuis mon plus jeune âge, tu m'as comblé d'amour, d'attention et d'affection. Ta nature nourricière et ton cœur bienveillant ont créé un environnement sûr et réconfortant. Je veux que tu saches que ton amour et ton soutien ont eu un impact profond sur ma vie. Les encouragements que vous m'avez prodigués ont façonné mon caractère et influencé ma réussite. Votre présence a été une lumière qui m'a guidé, et je te suis reconnaissante d'avoir cru en moi.*

### ***A ma chère grand-mère Kenza Ben Salah***

*Je veux que tu saches, grand-mère, que tu es vraiment aimée et chérie. L'impact que tu as eu sur ma vie est incommensurable, et je te serai éternellement reconnaissante pour l'amour et les conseils que tu m'as prodigués. Ton amour a été une source constante de réconfort et de force, et ta présence a apporté une joie incommensurable à ma vie.*

***A mon cher oncle Khalid El Alami***

*Je veux que tu saches que ton rôle de pilier de notre famille est profondément apprécié et chéri. L'amour et le soutien que tu nous as apportés ont eu un impact profond sur notre vie à tous. Ta présence apporte de la chaleur et de la stabilité à notre famille, et nous te sommes incroyablement reconnaissants pour tout ce que tu fais.*

***A Salah,***

*Je te dédie cette thèse. Ta volonté de me soutenir de toutes les manières possibles m'a toujours profondément touché. Ta présence m'assure que je ne suis pas seule dans cette aventure et je suis incroyablement chanceuse de t'avoir.*

***A Nouha,***

*La période de l'internat et du résidanat peut être exigeante, mais le fait de t'avoir comme amie et collègue a fait toute la différence. Ton dévouement, tes connaissances et ton éthique de travail ont été une source d'inspiration pour moi. Nos expériences communes et la camaraderie que nous avons bâtie ont rendu ce voyage plus significatif.*

***A Loubna,***

*Je souhaite prendre un moment pour vous exprimer ma plus profonde gratitude pour l'incroyable soutien que vous m'avez apporté pendant la maladie de mon père. Votre présence inébranlable, votre empathie et votre attention sincère ont été une source de réconfort immense pendant l'une des périodes les plus difficiles de ma vie. Je ne vous remercierai jamais assez pour le soutien et la force que vous m'avez apportés.*

***A l'ensemble des membres de l'association des internes de Tanger,***

*C'est une fierté d'appartenir et d'être une représentante des valeurs et principes de l'internat.*



# ***REMERCIEMENTS***



***A mon maître,***

***Président de thèse : Professeur Errabih Ikram***

***Chef de service d'hépatologie et de gastro-entérologie et proctologie -CHU Avicenne de Rabat***

*Nous vous remercions d'avoir accepté de présider notre jury. Je salue en vous les grandes qualités autant techniques que humaines dont vous faites preuves et que j'ai eu l'occasion d'apprécier lors de mon passage en tant qu'externe en sixième année dans votre équipe. Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements.*

***A mon maître et mon rapporteur de thèse***

***Professeur Mellouki Ihssane***

***Chef du service d'hépto-gastro-entérologie -CHU Mohamed VI de Tanger***

*En acceptant de diriger notre travail, vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège. Votre expertise, votre sagesse et votre dévouement ont eu un impact indélébile sur mon développement académique et professionnel. Votre engagement inébranlable en faveur de l'excellence et votre capacité à inspirer la pensée critique ont joué un rôle déterminant dans la trajectoire de mes recherches. Cher Maître, veuillez trouver ici le témoignage de notre grande estime et de notre sincère respect.*

***A mon maître et membre de jury***

***Professeur Salihoun Mouna***

***Professeur de l'enseignement supérieur d'hépto-gastro entérologie -CHU Avicenne de Rabat***

*Je tiens à vous remercier sincèrement pour votre présence inestimable lors de l'évaluation de ma thèse. Votre expertise et vos contributions perspicaces vont rajouter une immense valeur à la discussion, et je vous suis reconnaissante pour le temps et le dévouement consacrés à l'évaluation de mon travail.*

***A mon maître et membre du jury***

***Professeur Tahiri Latifa***

***Professeur de l'enseignement supérieur de rhumatologie -Hôpital Ayachi Salé***

*Votre présence au sein du jury a été pour moi un honneur et un privilège. Votre présence en tant que membre estimé du jury a conféré un sentiment de crédibilité et d'importance à mon travail, et je vous suis profondément reconnaissante de votre participation.*

***A mon maître, Professeur Meyiz Houda***

*Je ne saurais exprimer assez de gratitude pour l'influence profonde que vous avez exercée sur ma vie et mes études. Votre engagement à nourrir et à responsabiliser vos étudiants fait de vous un professeur et un mentor hors du commun. J'ai le privilège d'avoir eu l'occasion d'apprendre de vous et d'être guidée par votre sagesse et votre expertise.*

***A mon maître, Professeur Ouaya Hassan***

*J'apprécie profondément vos contributions au service dans son ensemble. Votre participation aux comités académiques, aux initiatives de recherche et votre engagement à vous tenir au courant des derniers développements dans votre domaine ont amélioré l'environnement d'apprentissage pour chacun d'entre nous.*



***LISTE  
DES ABREVIATIONS***



## Abréviations

<b>ACR</b>	: American College Of Rheumatology
<b>AGA</b>	: American Gastroenterological Association
<b>BSG</b>	: British Society of Gastroenterology
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire
<b>DMO</b>	: Densité minérale osseuse
<b>ECCO</b>	: European Crohn's and Colitis Organisation
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>GC</b>	: Glucocorticoïdes
<b>GIOP</b>	: Glucocorticoid-Induced Osteoporosis
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporel
<b>IRGM</b>	: Immunity-related guanosine triphosphate M
<b>LRRK2</b>	: Leucine-rich Repeat Kinase 2
<b>MC</b>	: Maladie de Crohn
<b>MDP</b>	: Muramyl dipeptide
<b>MICI</b>	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
<b>NK</b>	: Natural killers
<b>NOD2</b>	: Nucleotide binding oligomerization domain-containing protein 2
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>RCH</b>	: Rectocolite hémorragique
<b>SHBG</b>	: Sex hormone-binding globulin

**Th** : Lymphocyte T helper

**TLR** : Toll like receptors

**TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor

**Treg** : Lymphocyte T régulateurs



***LISTE  
DES ILLUSTRATIONS***



## Liste des figures

**Figure 1:** Images endoscopiques de tissus sains comparées à celles de MICI.....12

**Figure 2:** Mesure de la densité osseuse du rachis lombaire .....18

**Figure 3:** Mesure de la densité osseuse du col fémoral .....18

**Figure 4: La physiologie du remodelage osseux :** Le remodelage osseux suit la coordination de phases distinctes et séquentielles du processus. Le cycle de remodelage est composé de six phases séquentielles, à savoir la quiescence, l'activation, la résorption, l'inversion, la formation et la terminaison. L'activation précède la résorption, qui précède l'inversion, la minéralisation étant la dernière étape. La première étape du remodelage osseux implique la détection d'un signal d'initiation du remodelage, généralement décrit comme une résorption par les ostéoclastes. Dans la phase de résorption, les ostéoblastes répondent aux signaux générés par les ostéocytes ou aux signaux d'activation endocrinienne directe, en recrutant des précurseurs d'ostéoclastes sur le site de remodelage. La phase de résorption est d'une durée limitée qui dépend du niveau des stimuli responsables de la différenciation et de l'activité des ostéoclastes. Elle est suivie d'une phase d'inversion caractérisée par la disparition de la quasi-totalité des ostéoclastes. La phase de formation se distingue par le remplacement complet des cellules ostéoclastiques par des cellules ostéoblastiques. Les signaux de fin du remodelage osseux comprennent la différenciation terminale de l'ostéoblaste. L'environnement de la surface osseuse au repos est maintenu jusqu'à ce que la prochaine vague de remodelage soit initiée. ....21

**Figure 5:** La PTH induit la différenciation des précurseurs ostéoblastiques engagés, induit l'expression de RUNX2 dans les ostéoblastes, augmente leur nombre et prolonge leur survie. La PTH stimule la prolifération et la différenciation des ostéoprogéniteurs en ostéoblastes matures par l'intermédiaire de l'IGF-1. Grâce à

cette dernière, la PTH induit le RANKL et le MCSF à partir des ostéoblastes matures pour promouvoir l'ostéoclastogenèse. Elle augmente les niveaux d'AMPc et inhibe l'activité promotrice de la Sost stimulée par Mef2, ce qui entraîne une diminution de l'expression de la sclérostine et une augmentation du taux de formation osseuse. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> stimule l'ostéoblastogenèse par la différenciation des cellules souches mésenchymateuses (CSM) en ostéoblastes. La calcitonine augmente la prolifération des ostéoblastes et supprime la résorption osseuse en inhibant l'activité des ostéoclastes. Les œstrogènes inhibent la résorption osseuse en induisant directement l'apoptose des ostéoclastes qui résorbent l'os. Les androgènes peuvent également inhiber indirectement l'activité des ostéoclastes et la résorption osseuse par le biais d'effets sur les ostéoblastes/ostéocytes et le système RANKL/RANK/OPG. Outre la régulation hormonale systémique, d'autres facteurs de croissance, tels que les IGF, TGF, FGF, EGF, WNT et BMP, jouent également un rôle important dans la régulation du remodelage osseux physiologique.....23

**Figure 6:** Les antécédents médico-chirurgicaux des patients.....34

**Figure 7:** Répartition des patients selon la durée de l'évolution de la MICI. ....35

**Figure 8:** Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle (IMC).....36

**Figure 9:** La fréquence des symptômes évocateurs de la perte osseuse chez les patients .....36

**Figure 10:** Répartition des patients selon le bilan phosphocalcique .....37

**Figure 11:** Répartition des patients atteints de la maladie de Crohn selon l'étendue de l'atteinte. ....38

**Figure 12:** Répartition des patients de RCH selon l'étendue de la maladie. ....39

**Figure 13:** Résultats de la mesure d DMO chez les patients.....41

**Figure 14:** Répartition de la perte osseuse selon le site .....42

<b>Figure 15:</b> Répartition de la perte osseuse selon l'âge .....	44
<b>Figure 16:</b> Répartition de la perte osseuse selon la durée d'évolution de la maladie ..	46
<b>Figure 17:</b> La perte osseuse chez les patients en fonction de l'IMC .....	47
<b>Figure 18:</b> La perte osseuse selon la classification de Montréal de la RCH (E1 : Rectite distale , E2 : Colite gauche , E3 : Pancolite ).....	49
<b>Figure 19:</b> La perte osseuse selon la localisation de la maladie de Crohn .....	50
<b>Figure 20:</b> Les traitements non pharmacologiques.....	71
<b>Figure 21:</b> Outil FRAX pour l'évaluation du risque de fracture .....	83
<b>Figure 22:</b> Prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose glucocortico-induite selon les recommandations de l'American College Of Rheumatology 2017 .....	85

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Définition de l'ostéoporose selon l'OMS .....	30
<b>Tableau 2:</b> Répartition des patients selon le type de MICI. ....	34
<b>Tableau 3:</b> les caractéristiques épidémiologiques de la maladie de Crohn et de la RCH.....	40
<b>Tableau 4:</b> Les résultats de la DMO obtenus dans les différents sites osseux .....	41
<b>Tableau 5:</b> Résultats de l'ostéodensitométrie selon le type de la maladie .....	43
<b>Tableau 6:</b> les caractéristiques de l'ostéoporose pour la maladie de Crohn et RCH ..	48
<b>Tableau 7:</b> Fréquence de l'ostéoporose selon différentes études. ....	53
<b>Tableau 8:</b> Perte osseuse selon le site de mesure. ....	55
<b>Tableau 9:</b> Age moyen de perte osseuse selon différentes études.....	57
<b>Tableau 10:</b> Tableau comparatif des différents facteurs de risque avec les autres études.....	68
<b>Tableau 11:</b> stratification du risque chez les patients candidats à un traitement par GC sur le long terme selon les recommandations de l'American College Of Rheumatology (ACR) 2022 .....	82



# ***SOMMAIRE***



<b>INTRODUCTION</b> .....	1
I. Rappel sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin .....	3
1. Généralités et définition .....	3
2. L'épidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin .....	4
3. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin .....	5
a. Les facteurs génétiques .....	5
b. Les facteurs immunologiques .....	7
c. Les facteurs environnementaux .....	9
4. Diagnostic positif .....	10
4.1 Les manifestations cliniques .....	11
a. La maladie de Crohn .....	11
b. Recto-colite hémorragique .....	11
4.2 Les examens complémentaires .....	12
5. Traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin .....	14
5.1 Le traitement médical .....	14
a. Le traitement chirurgical .....	16
II. Rappel sur l'ostéoporose .....	17
1. Définition de l'ostéoporose .....	17
2. Méthode de mesure de la densité osseuse .....	17
3. Diagnostic de l'ostéoporose .....	18
4. Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux .....	18

III. Rappel physiopathologique .....	20
1. Physiologie osseuse .....	20
2. Physiopathologie de la perte osseuse chez les patients atteints de MICI .....	24
a. L'inflammation .....	24
b. Les glucocorticoïdes .....	26
c. Le rôle des facteurs nutritionnels .....	26
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	28
1. Le type de l'étude .....	29
2. La population étudiée .....	29
3. Le recueil des données .....	29
4. Moyen de mesure de la densité minérale osseuse .....	30
5. Analyse statistique .....	31
<b>RESULTATS</b> .....	32
I. Résultats descriptifs .....	33
1. L'âge .....	33
2. Le sexe .....	33
3. Les antécédents médico-chirurgicaux .....	33
4. Les caractéristiques cliniques .....	34
a. Répartition des malades selon le type de la maladie .....	34
b. La répartition des malades selon l'ancienneté de la maladie .....	35
c. La répartition selon l'indice de masse corporelle (IMC) .....	35
d. Les autres caractéristiques cliniques .....	36

5. Les paramètres biologiques .....	37
a. Le bilan phosphocalcique .....	37
6. La localisation de la maladie .....	37
a. Maladie de Crohn .....	38
b. Recto-colite hémorragique .....	39
7. Les caractéristiques épidémiologiques de la maladie .....	40
8. La perte osseuse .....	41
a. Les résultats de la DMO obtenus dans les différents sites osseux .....	41
b. Les résultats de la DMO obtenus dans les différents sites osseux .....	43
II. L'analyse univariée .....	44
1. L'âge et la perte osseuse .....	44
2. Le sexe et la perte osseuse .....	45
3. Le tabac et perte osseuse .....	45
4. L'antécédent de corticothérapie et perte osseuse .....	45
5. L'ancienneté de la maladie .....	45
6. L'IMC et perte osseuse .....	47
7. Les antécédents chirurgicaux .....	48
8. Le type de MICI .....	48
9. Les paramètres biologiques .....	49
10. La localisation de la MICI et perte osseuse .....	49
a. La recto-colite hémorragique .....	49
b. La maladie de Crohn .....	50

III. Analyse multivariée .....	50
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>51</b>
I. La prévalence de la perte osseuse chez les patients atteints de MICI .....	52
II. Le site de la perte osseuse chez les patients atteints de MICI .....	54
III. Les facteurs de risque de la perte osseuse chez les patients atteints de MICI ....	56
1. L'âge .....	56
2. Le sexe .....	57
3. L'antécédent de la corticothérapie .....	58
4. L'ancienneté de la maladie .....	60
5. L'indice de masse corporel .....	61
6. Vitamine D et facteurs inflammatoires et génétiques .....	63
a. Vitamine D .....	63
b. Les marqueurs de l'inflammation .....	64
c. Les facteurs génétiques .....	66
7. Les antécédents chirurgicaux .....	67
IV. Les complications de la perte osseuse .....	69
V. Traitement .....	71
1. Les thérapies non pharmacologiques .....	71
2. Les thérapies pharmacologiques .....	71
a. Calcium et vitamine D .....	71
b. Les biphosphonates .....	72
c. L'hormone parathyroïdienne (PTH) .....	73

d. Denosumab .....	74
e. L'hormonothérapie .....	75
f. Corticostéroïdes et agents immunomodulateurs .....	76
VI. Les guidelines du dépistage .....	79
1. Crohn's and colitis foundation (CCF) .....	79
2. L'American College of Gastroenterology (ACG) .....	79
3. The British Society of Gastroenterology (BSG) .....	80
VII. Gestion interdisciplinaire de la perte osseuse au cours des MICI .....	81
1. Evaluation initiale .....	81
2. Outils FRAX .....	83
3. Prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose glucocortico-induite .....	84
4. Suivi des patients au long terme .....	86
VIII. Les limites de notre étude .....	88
IX. Les perspectives de notre étude .....	89
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>90</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>93</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>97</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>101</b>



# ***INTRODUCTION***



Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) comprennent la maladie de Crohn (MC) et la recto-colite hémorragique (RCH). Il s'agit de maladies chroniques incurables qui provoquent une inflammation récurrente ou persistante du tube digestif. Cette inflammation peut entraîner des symptômes digestifs sévères ainsi que des symptômes extradiigestifs. Leur pathogenèse reste toujours non élucidée, mais de nos jours on sait qu'elles sont liées à des facteurs génétiques et environnementaux.

Leur diagnostic repose sur une batterie de preuves cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques.

Les complications associées aux MICI comprennent le développement de l'ostéoporose. Elle s'ajoute à d'autres difficultés dans la prise en charge de cette pathologie. Sa fréquence est corrélée au degré d'atteinte digestive. Son évolution peut être parallèle ou indépendante de la MICI ou même la révéler. La perte osseuse n'est pas constante au cours des MICI. La mesure de la densité osseuse ne peut donc pas être systématique. Il est donc nécessaire de définir un groupe à haut risque de diminution de la densité minérale osseuse, dont la mesure doit être réalisé.

Ce travail est le résultat d'une étude prospective ayant débuté en février 2022 au Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie du CHU Mohamed VI de Tanger, implanté à l'Hôpital Duc de Tovar.

Les principaux objectifs étaient de déterminer la prévalence de la perte osseuse chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et d'étudier les facteurs de risque associés à une diminution de la densité minérale osseuse.

## **I. Rappel sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

### **1. Généralités et définition :**

La recto-colite hémorragique et la maladie de Crohn sont des atteintes inflammatoires chroniques de l'intestin. Elles représentent un problème de santé publique majeure car elles touchent principalement les jeunes à un âge où ils sont les plus actifs dans leur vie privée et professionnelle. Elles posent également un défi de gestion en raison de leur nature récidivante et imprévisible.

Bien que la pathogenèse des MICI ne soit pas encore claire, l'inflammation intestinale qui en résulte semble être due à un dérèglement du système immunitaire en réponse à des modifications de la flore intestinale commensale (non pathogène). Des études génétiques ont montré que les interactions hôte-microbe jouent un rôle important dans la pathogenèse de la RCH et de la MC et impliquent des régions génomiques qui régulent la défense microbienne et l'inflammation intestinale.[107]

La maladie de Crohn touche principalement les patients âgés de 15 à 35 ans.[114] Tous les segments du tractus digestif peuvent être touchés, les plus courants étant l'iléon terminal et le côlon. L'inflammation est typiquement segmentaire, asymétrique et transmurale. La plupart des patients présentent un phénotype inflammatoire au moment du diagnostic, mais au fil du temps, des complications, notamment les sténoses les fistules et les abcès, se développent chez la moitié des patients, entraînant souvent un recours à la chirurgie.[129] Les stratégies thérapeutiques actuelles visent une rémission profonde et prolongée, dans le but de prévenir les complications et d'arrêter l'évolution de la maladie.

L'inflammation dans la recto-colite hémorragique est typiquement limitée à la surface de la muqueuse. L'affection commence dans rectum et s'étend généralement de manière proximale et continue à travers tout le côlon. Cependant, les patients atteints de rectite distale ou de colite gauche peuvent présenter une d'inflammation dans le cæcum.[19] La distribution de la maladie est stratifiée selon la classification de Montréal. Elle peut aller de la rectite distale à la colite gauche ou à la colite étendue (pancolite).

De nombreux aspects des maladies inflammatoires de l'intestin constituent des défis pour les gastro-entérologues : leurs diagnostics, leurs pronostics, l'évaluation de l'activité, de la gravité de la maladie ainsi que l'efficacité du traitement entrepris. Pour chacun de ces aspects, il n'existe pas de test clé ou d'examen standard. Au lieu de cela, les médecins se basent sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques, endoscopiques et histologiques. [83]

## **2. L'épidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

Au cours des dernières décennies, la prévalence des MICI a évolué de plusieurs façons. Les régions où l'incidence était traditionnellement élevée, comme l'Europe occidentale, sont restés relativement stables, voire en baisse, tandis qu'elles sont devenues plus fréquentes dans les régions où l'incidence était auparavant faible, comme l'Asie et l'Europe de l'Est.[83]

Le début de la maladie de Crohn survient généralement entre la deuxième et la quatrième décennie de vie, avec un pic moins important décrit entre 50 et 60 ans. Le sex-ratio est de 1. Son incidence et sa prévalence sont plus importantes dans les pays développés que dans les pays en voie de développement, et dans les zones urbaines que dans les zones rurales.

L'incidence de la recto-colite hémorragique est bimodale, avec un pic d'apparition principal entre 15 et 30 ans, et un second pic plus faible entre 50 et 70 ans. Les études ont noté soit un sex-ratio de 1, soit une légère prédilection pour les hommes.[96, 129]

Malgré l'absence d'un registre national de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et de données épidémiologiques claires pour notre pays, plusieurs études ont permis d'obtenir des chiffres pour certaines régions du Maroc. Une étude de 520 cas au Centre Hospitalier Universitaire de Fès a rapporté : 219 cas de maladie de Crohn (42%) et 301 cas de RCH (58%). L'âge moyen des patients atteints de la maladie de Crohn était de 33 (+/-13 ans) et l'âge moyen des patients atteints de RCH était de 35 (+/- 13 ans). Le sex-ratio F/H dans la maladie de Crohn était de 1,6, 62,5 % de femmes et 37,5 % des hommes, et de 1,5 dans la RCH, 60 % de femmes et 40 % des hommes. La plupart des patients venaient des zones urbaines (74,4%).

### **3. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

Bien que les étiologies des MICI restent largement inconnues, des études récentes ont indiqué que la susceptibilité génétique de l'individu, l'environnement, le microbiote intestinale et les réponses immunitaires sont tous impliqués dans leur pathogénie. [88, 142]

#### **a. Les facteurs génétiques :**

Au cours des dernières décennies, d'énormes progrès ont été réalisés et ont permis la compréhension des contributions génétiques aux MICI. Ceci est dû aux avancées technologiques en matière d'analyse et de séquençage de l'ADN et

à l'utilisation d'énormes bases de données multinationales. En effet, une multitude d'études d'association pangénomique (GWAS) ont été menées en permanence pour tenter de révéler les facteurs génétiques des MICI.

La composante génétique joue un rôle important dans la susceptibilité aux MICI. Des études ont démontré que jusqu'à 12 % des patients ont des antécédents familiaux de MICI.[88] Le NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing 2) est le premier gène découvert de susceptibilité à la maladie de Crohn . Il code pour une protéine qui a été décrite à l'origine comme un récepteur intracellulaire reconnaissant le muramyl dipeptide (MDP), un motif conservé présent dans le peptidoglycane des bactéries Gram-positives et négatives.[142] La stimulation du MDP induit une autophagie qui contrôle la réplication bactérienne et la présentation des antigènes , et module les réponses immunitaires innées et adaptatives .[69, 141] le NOD2 participe à des voies distinctes indépendantes de la MDP, telles que la régulation de la réponse des cellules T . L'association entre la MC et le NOD2 a déjà été retenu.[141]

D'autres gènes d'autophagie tels que l'IRGM et le LRRK2, qui codent respectivement pour les guanosine triphosphate M et les leucines riche de kinase 2, ont montré qu'ils permettaient d'induire un risque accru de MC par rapport aux individus exempts de mutations. En fait, les patients atteints de la MC associée à LRRK2 ont montré une activation accrue des cellules dendritiques intestinales et donc une expression et une libération amplifiées de molécules pro-inflammatoires telles que l'IL2 et le TNF- $\alpha$  .[141] L'inhibition expérimentale de LRRK2 a entraîné une réduction de la production d'IL2 et de TNF- $\alpha$  chez les patients atteints de la MC correspondante.

## **b. Les facteurs immunologiques :**

La compréhension de la pathogénèse des MICI a longtemps été dominée par l'étude de la réponse des lymphocytes T. Les preuves disponibles suggèrent que les dysfonctionnements des immunités innées et adaptatives contribuent à la réponse inflammatoire intestinale aberrante chez les patients atteints de MICI.

La réponse immunitaire innée représente notre première ligne de défense contre les agents pathogènes. Elle est non spécifique, ce qui permet à l'organisme de répondre rapidement aux stimuli. La réponse immunitaire innée est médiée par une grande variété cellulaire, notamment les cellules épithéliales, les neutrophiles, les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages et les cellules natural killer (NK). Cette forme d'immunité est initiée par la reconnaissance d'antigènes microbiens, qui est médiée par des récepteurs, notamment les récepteurs TLR (toll like receptors) à la surface des cellules et les récepteurs de type NOD dans le cytoplasme .[69, 142] Des études récentes ont montré que le comportement des cellules médiatrices de l'immunité innée ainsi que l'expression et la fonction des TLR et des protéines NOD sont considérablement modifiés chez les personnes atteintes de MICI.

Les cellules dendritiques constituent une interface centrale permettant de surveiller l'environnement et de relayer des signaux pour initier des réponses immunitaires adaptatives appropriées. L'homéostasie intestinale est maintenue en partie par l'action des macrophages résidents qui ont une activité phagocytaire et bactéricide accrue et une production réduite de cytokines pro-inflammatoires. Des sous-ensembles spécialisés de macrophages sont également impliqués ; les monocytes sécrétant le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et l'IL-1 $\beta$  sont recrutés dans la phase initiale, tandis que les monocytes Ly6Clow

sécrétant l'IL-10, le TGF- $\beta$  et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire sont mobilisés pendant la phase de résolution de l'inflammation. Les neutrophiles peuvent également contribuer à la résolution de l'inflammation, en synthétisant des médiateurs anti-inflammatoires tels que la lipoxine A4.[69] Des études montrant une altération de la sécrétion de la lipoxine A4 dans les tissus muqueux de patients atteints de RCH confirment la pertinence de tels mécanismes dans les MICI.

En outre, une barrière épithéliale défectueuse et une perméabilité intestinale accrue sont observées depuis longtemps chez les patients atteints de MICI [142]. La première barrière physique que les bactéries intestinales et les antigènes alimentaires rencontrent à la surface de la muqueuse est représentée par la couche de mucus qui recouvre l'épithélium. La deuxième ligne de défense contre l'invasion bactérienne est formée par l'épithélium intestinal lui-même qui se compose d'entérocytes et de cellules épithéliales spécialisées, telles que les cellules de goblet et les cellules de Paneth.[134] En plus de former une barrière physique contre les bactéries, les cellules épithéliales peuvent sécréter un certain nombre de peptides antimicrobiens. Une expression défectueuse des peptides antimicrobiens a été observée chez les patients atteints de la MC.[46]

L'homéostasie dans l'intestin implique un équilibre entre les signaux anti-inflammatoires et pro-inflammatoires, de sorte que la maladie inflammatoire résulte d'une réponse inadéquate des cellules Treg face à une réponse trop exubérante impliquant largement les cellules TH1 et TH17 dans la maladie de Crohn, et les cellules TH2 dans la RCH. L'inflammation intestinale résultant d'une incapacité à maintenir cet équilibre est illustrée par les patients atteints du syndrome IPEX (immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-

linked) ou du déficit WAS (également appelé WASP), qui présentent une fonction déficiente des cellules Treg.[69] En outre, il est peu probable que la polarisation des cellules TH dans les MICI soit une simple divergence entre quelques destins disparates de cellules T, mais plutôt qu'elle comprenne divers sous-programmes qui peuvent être activés sélectivement par les cellules présentatrices d'antigènes, les cytokines et les facteurs microbiens . Cette notion est soutenue par les résultats selon lesquels les cellules T exprimant à la fois l'IFN- $\gamma$  et l'IL-17 sont détectées à tous les stades de la maladie de Crohn, et elle fait évoluer notre compréhension des types et des voies cellulaires pro et anti-inflammatoires.

### **c. Les facteurs environnementaux :**

Le rôle important des facteurs environnementaux dans la pathogenèse des MICI est confirmé par des études récentes sur leurs épidémiologies. [47]

La fréquence de la maladie de Crohn a considérablement augmenté dans les pays les plus développés au cours des 50 dernières années, ainsi que dans les pays les moins développés correspondant à leur industrialisation progressive [9, 72].

La consommation alimentaire est un facteur environnemental important qui affecte le développement des MICI [55]. Des études ont démontré que la consommation de fruits et de légumes était associée à une diminution du risque de maladie de Crohn [34] ; la consommation de fast-foods contenant de nombreux aliments riches en graisses et en sucres peut exacerber le développement de la maladie de Crohn [55]. Une étude montre également que les acides gras à chaîne moyenne sont plus efficaces pour accélérer l'inflammation intestinale que les acides gras à chaîne longue [25].

Dans la plupart des pays occidentaux développés, les aliments riches en sucre ont été reconnus comme l'un des facteurs de risque de la maladie de Crohn [55], et les additifs alimentaires artificiels prévalant dans les régimes alimentaires occidentaux peuvent favoriser l'inflammation intestinale en interférant avec la fonction de barrière dans l'intestin [34].

Le tabagisme semble aggraver la maladie de Crohn tout en étant protecteur contre la recto-colite hémorragique [1, 6]. Il a été démontré que le tabagisme affecte les réponses immunitaires cellulaires et humorales et favorise la production de mucus colique [9, 55]. La nicotine, un contenu essentiel des cigarettes, a un effet inhibiteur sur la fonction des cellules Th2, mais n'a aucun effet sur la fonction des cellules Th1 [9]. Des preuves suggèrent également que le tabagisme nuit à l'autophagie, un processus qui serait particulièrement impliqué dans la maladie de Crohn .[47]

Il existe d'autres facteurs environnementaux qui influencent le développement des MICI, notamment le stress psychologique, l'appendicectomie, le régime alimentaire et les médicaments [56]. A titre d'exemple, l'appendicectomie est un facteur de risque indépendant de la maladie de Crohn, alors qu'elle est protectrice pour la recto-colite hémorragique .[47]

Bien que de nombreuses études épidémiologiques ont déjà identifié ces facteurs environnementaux, l'exploration des mécanismes et l'impact des facteurs environnementaux sur l'évolution des MICI reste un défi.

#### **4. Diagnostic positif :**

Le diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques, biochimiques, endoscopiques, histologiques, radiologiques et évolutives.

## **4.1 Les manifestations cliniques :**

### **a. La maladie de Crohn :**

La présentation de la MC est très hétérogène et varie selon la localisation, l'étendue, le degré d'activité et le phénotype de la maladie. Les symptômes les plus courants sont les douleurs abdominales et la diarrhée chronique.

La douleur abdominale est généralement localisée au niveau de la fosse iliaque droite et peut être intermittente ou constante. Dans l'atteinte iléale, la diarrhée est généralement de grande abondance et sans glaires ni sang, alors que dans l'atteinte colique, elle est de faible abondance avec du sang et du mucus (plus proche de la RCH).[12]

Au moment du diagnostic, les symptômes systémiques tels que la fièvre, l'asthénie, l'anorexie et l'amaigrissement sont également fréquents.

Chez les enfants, un retard de croissance ou pubertaire est typique. Environ 30 % des patients manifestent une maladie périanale et jusqu'à 50 % présentent des manifestations extra-intestinales au moment du diagnostic, principalement des manifestations articulaires, cutanées ou oculaires.[36, 44]

### **b. Recto-colite hémorragique :**

Les symptômes les plus courants de la RCH sont la diarrhée et la présence de sang dans les selles. En outre, selon la gravité et la localisation de la maladie, les patients peuvent également signaler des douleurs abdominales à des degrés divers, des diarrhées nocturnes, des écoulements de glaires, des mictions impérieuses et des ténésmes.

Dans de rares cas d'inflammation sévère et surtout chez les personnes ayant une RCH non traitée depuis longtemps avant le diagnostic, les patients peuvent

présenter avec une perte de poids ou des formes plus compliquées notamment une perforation.

Les symptômes commencent généralement de façon progressive et évoluent sur plusieurs semaines.[32, 40] Chez 25 % des patients, les manifestations extra-digestifs peuvent précéder l'apparition des symptômes digestifs.[135]

#### **4.2 Les examens complémentaires :**

La coloscopie reste le gold standard pour le diagnostic et l'évaluation des MICI. L'iléo coloscopie avec biopsies peut fournir des informations précieuses sur le degré et la distribution de l'inflammation chez les patients atteints de MICI (figure1).



**Figure 1:** Images endoscopiques de tissus sains comparées à celles de MICI.

A. Muqueuse colique normale avec un fin réseau vasculaire visible.

B. RCH avec inflammation continue, perte du réseau vasculaire, exsudats, œdèmes et saignements. C.

MC avec une inflammation inégale, des ulcères profonds, des exsudats, une altération du réseau vasculaire et un œdème.

La plupart des patients atteints de RCH présentent une inflammation continue dans le rectum qui s'étend de façon proximale de et continue.

Bien que la plupart des patients présentant une inflammation dans l'iléon terminal puissent être diagnostiqués comme ayant une MC, un nombre restreint de patients atteints de pancolite présentent également des preuves macroscopiques ou histologiques d'une inflammation iléale, parfois appelée "iléite à reflux". Dans de tels cas, la constellation de résultats peut être peu claire et une troisième entité appelée "MICI non classée" peut être décrite. Cette désignation est réservée à la classification d'un phénotype colique de MICI dont les caractéristiques cliniques et pathologiques ne permettent pas une classification claire en tant que RCH ou MC.[115]

Dans la plupart des cas, les cliniciens réalisent une fibroscopie oeso-gastro-duodénale en même temps qu'une coloscopie. Bien qu'une inflammation non spécifique du tractus digestif supérieur ait été décrite chez les patients atteints de RCH, l'évaluation de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum proximal peut fournir des informations précieuses sur la répartition de la maladie chez les patients atteints de Crohn.

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale permet la visualisation directe de l'intestin grêle proximal et la coloscopie permet la visualisation du côlon et de l'iléon terminal. L'évaluation du reste de l'intestin grêle est difficile sans des approches endoscopiques plus avancées. Ainsi, les modalités d'imagerie telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) représentent un ajout important à l'évaluation de tout patient chez qui l'on soupçonne un diagnostic de MICI.

Non seulement l'IRM permet une imagerie détaillée de l'intestin grêle, mais elle peut aussi détecter des complications lumorales et extra lumorales

spécifiques, telles que les sténoses, les fistules et les abcès. En outre, l'imagerie pelvienne des patients atteints de MC périanale peut fournir des informations précieuses sur la présence et l'étendue des fistules et abcès périanaux.[115]

## **5. Traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

### **5.1 Le traitement médical :**

D'immenses progrès ont été réalisés dans la prise en charge médicale des MICI au cours de la dernière décennie. Les principaux objectifs du traitement sont l'induction et le maintien de la rémission, la prévention des complications de la maladie (telles que les fistules, les sténoses, les abcès et les néoplasies), le contrôle de la rechute postopératoire de la maladie et l'optimisation de la qualité de vie. Les médicaments sont choisis en fonction de la localisation et de la gravité de la maladie, du potentiel d'effets indésirables et de l'observance prévue.[43]

Les médicaments actuels pour les MICI comprennent les corticostéroïdes, les 5-aminosalicylates (5-ASA), les immunomodulateurs, les biothérapies, les antibiotiques et les probiotiques.

Les poussées modérées à sévères sont traitées le plus souvent par des corticostéroïdes oraux ou intraveineux, qui inhibent la cascade inflammatoire. L'objectif est d'utiliser les corticostéroïdes pendant une période aussi courte que possible, puis de passer à un traitement d'entretien non stéroïdien.

Le budésonide, un corticostéroïde oral, est fréquemment utilisé dans le traitement de la MC légère à modérée car il est libéré dans l'intestin grêle distal et le côlon proximal, sites communs de l'inflammation.

La réponse aiguë aux corticostéroïdes est excellente, 80 % des patients atteints de MICI présentant une amélioration, bien qu'une dépendance aux corticostéroïdes apparaisse chez 50 % des patients atteints de RCH et 30 % des patients atteints de MC.[59, 85]

Chez les patients adultes atteints de RCH légère à modérée, les 5-ASA (la sulfasalazine et la mésalazine) sont efficaces pour induire et maintenir une rémission dans 90 % des cas.[43]

Les immunomodulateurs tels que l'azathioprine et le 6-mercaptopurine, qui interfèrent avec la biosynthèse des purines, ont démontré une bonne tolérance et peuvent maintenir la rémission chez 75 % des patients après l'arrêt des corticostéroïdes.[137] Comme l'azathioprine (qui est métabolisée en 6-mercaptopurine) et la 6-mercaptopurine ont besoin de 3 à 6 mois pour faire effet, ces médicaments sont souvent commencés peu après le diagnostic.

Le méthotrexate est utilisé chez les enfants atteints de la MC et peut être particulièrement utile lorsque la rémission n'est pas obtenue avec l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine ou chez les patients qui subissent des effets indésirables intolérables de ces médicaments. [43]

En cas de maladie modérée à sévère, la biothérapie est utile pour l'induction et le maintien de la rémission. L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la cytokine TNF-alpha qui agit en induisant l'apoptose des lymphocytes T actifs. Un taux de réponse allant jusqu'à 90 % est obtenu chez les patients atteints de MC modérée à sévère, même lorsque la maladie est réfractaire aux corticostéroïdes et aux immunomodulateurs. [58]

Les antibiotiques ont des indications spécifiques dans le traitement des MICI. Le métronidazole est utilisé pour traiter les fistules périanales, bien que le taux de récurrence soit élevé et que la toxicité (par exemple, les paresthésies) limite souvent l'utilisation à long terme. La ciprofloxacine est également utile dans le traitement des fistules. Ces deux antibiotiques sont prescrits pour le traitement de la pouchite après une colectomie ou une intervention sur la poche iléo anale chez les patients atteints de RCH.

#### **a. Le traitement chirurgical :**

Malgré les progrès des stratégies médicales, la chirurgie conserve un rôle thérapeutique important. Les indications de la chirurgie sont principalement les hémorragies digestives incontrôlée, une perforation digestive, une occlusion intestinale, une maladie réfractaire malgré un traitement médical bien conduit et une dysplasie. [43]

La procédure chirurgicale de choix dans la RCH est la résection de l'ensemble du côlon avec anastomose iléo-anale. Les résultats à long terme sont excellents, et la continence peut être obtenue chez 89% des patients après 2 ans avec la création d'un réservoir à poche en J. [43] La principale complication est l'inflammation de la poche (pouchite).

Dans la MC, la résection intestinale segmentaire est la chirurgie la plus courante et consiste généralement à enlever l'iléon terminal malade et le côlon adjacent enflammé. Les courts segments d'intestin qui sont rétrécis par la fibrose peuvent être traités par stricturoplastie. La maladie périanale peut également nécessiter une intervention chirurgicale.

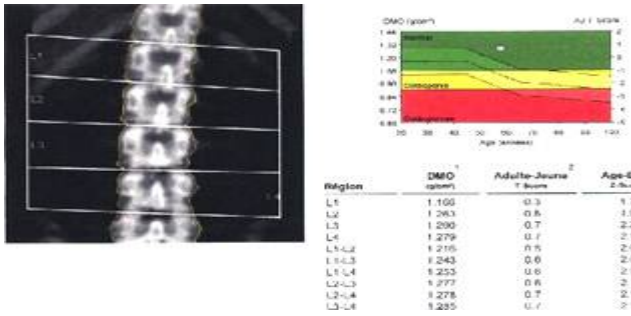
## **II. Rappel sur l'ostéoporose :**

### **1. Définition de l'ostéoporose :**

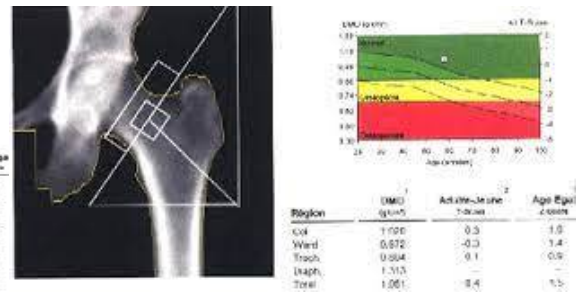
L'ostéoporose est une atteinte diffuse du tissu osseux caractérisée par une perte de la masse osseuse et des altérations de la microarchitecture osseuse, fragilisant l'os et augmentant le risque de fracture. Les fractures présentent actuellement une complication de la maladie. L'existence d'une relation proportionnelle entre la diminution de la densité et l'incidence fracturaire a été objectivé par certaines études prospectives.

### **2. Méthode de mesure de la densité osseuse :**

L'absorptiométrie à rayons X à deux photons (DXA) représente actuellement la méthode de référence et de routine dans l'étude du squelette. Il s'agit d'une mesure de l'atténuation des rayons X lorsqu'ils traversent les tissus. Un logiciel de calcul intégré permet de déterminer la densité osseuse croisée. Les sites les plus fréquemment examinés sont le rachis lombaire (L2-L4) (Figure 2) et le fémur supérieur (Figure 3). Les résultats sont exprimés en grammes de minéral par centimètre carré de surface osseuse projetée et sont interprétés par rapport à des courbes de référence représentant la densité osseuse compte tenu de l'âge, du sexe et de l'origine géographique. C'est ainsi que le z-score est déterminé. Il correspond au nombre d'écarts-types (ET) par rapport à la normale pour des sujets du même âge et du même sexe.



**Figure 2:** Mesure de la densité osseuse du rachis lombaire



**Figure 3:** Mesure de la densité osseuse du col fémoral

### 3. Diagnostic de l'ostéoporose :

L'Organisation mondiale de la santé a proposé une définition densitométrique de l'ostéoporose, basée sur la différence entre les valeurs mesurées chez les patients et les valeurs théoriques de l'adulte jeune. Cette différence est appelée le T score et est exprimée en écarts-types. L'ostéopénie est définie par un T-score inférieur à -1 et l'ostéoporose par un T-score supérieur à -2,5. Ceci permet une affectation claire des patients. Elle pose parfois des problèmes d'interprétation (surtout chez l'homme) et ne doit pas être comprise comme un seuil de décisions thérapeutiques automatiques.

### 4. Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux :

Au cours des différentes périodes de la vie, la densité osseuse résulte de deux principaux phénomènes. Le premier est représenté par l'acquisition de la masse osseuse qui constitue un capital osseux de départ vers l'âge de 18 à 20 ans. Le deuxième phénomène est la perte osseuse, liée à l'âge, mais influencé par les carences hormonales, certaines pathologies et surtout la corticothérapie.

Certains marqueurs biochimiques permettent d'évaluer le remodelage osseux, qui regroupe résorption et formation osseuse. La résorption est évaluée par le dosage dans les urines des pyridinolines. Il s'agit de molécules de pontage des microfibrilles de collagène osseux. Elles sont éliminées sous forme libre ou liée à des séquences peptidiques.

La formation est évaluée par le dosage sérique de l'ostéocalcine, qui est une protéine osseuse non collagénique, et par le dosage de l'enzyme de la minéralisation : la phosphatase alcaline osseuse. Ces dosages ne sont pas utilisés en routine, mais sont réservés dans des cas difficiles à diagnostiquer et dans les études de recherche clinique.

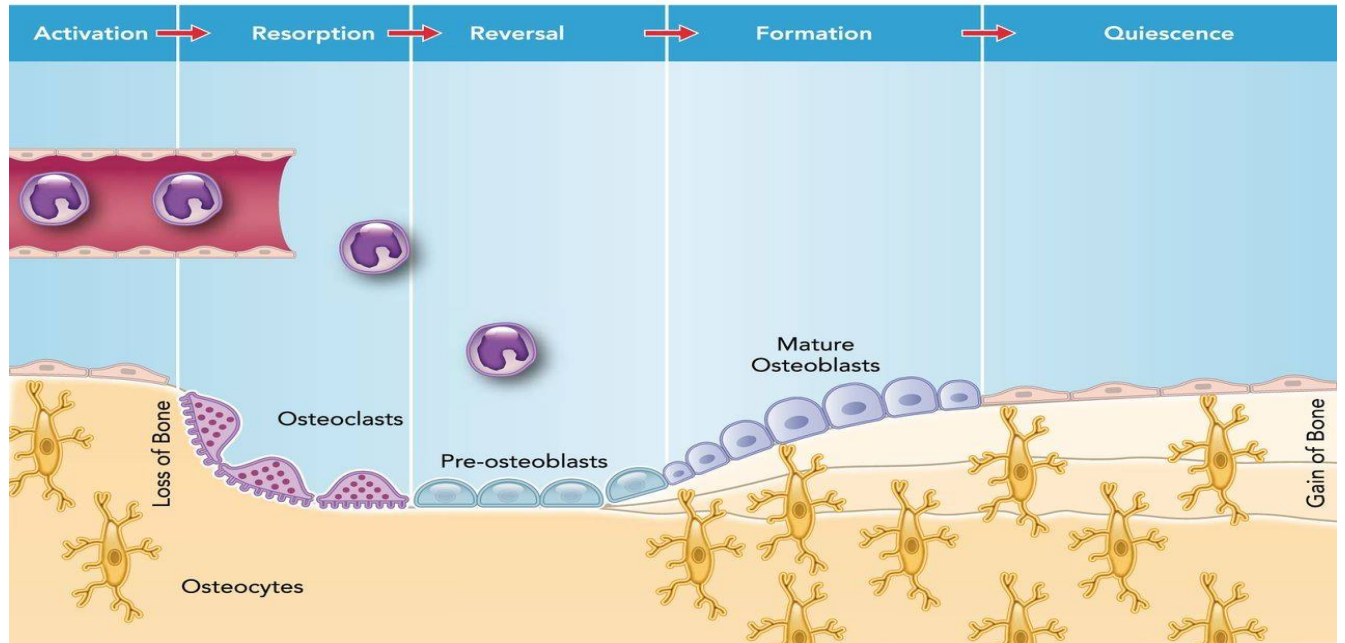
Les paramètres classiques du métabolisme phospho-calcique (calcémie, phosphorémie, calciurie) sont toujours normaux au cours de l'ostéoporose. L'ostéomalacie, caractérisée par une hypocalcémie avec une hypophosphorémie, est un trouble de la calcification le plus souvent associé à une carence en vitamine D et est rarement observée au cours des MICI.[1]

### **III. Rappel physiopathologique :**

#### **1. Physiologie osseuse :**

Pour réaliser un remodelage osseux physiologique normal, le couplage correct de la formation et de la résorption osseuse nécessite une communication directe entre les différentes cellules osseuses. Les cellules de la lignée ostéoblastique (ostéoblastes, ostéocytes et cellules du revêtement osseux) et les cellules de résorption osseuse (ostéoclastes), ainsi que leurs cellules précurseurs, sont organisées en unités spécialisées appelées unités multicellulaires osseuses (UMO) [119]. Les ostéoblastes proviennent de cellules souches mésenchymateuses du stroma de la moelle osseuse et sont responsables de la synthèse de la matrice osseuse et de la minéralisation qui s'ensuit. D'autre part, les ostéoclastes sont de grandes cellules géantes multinucléées formées par la fusion de progéniteurs mononucléaires du monocyte/macrophage dans un processus appelé ostéoclastogénèse. L'objectif principal de la UMO est de faciliter le remodelage osseux physiologique normal.

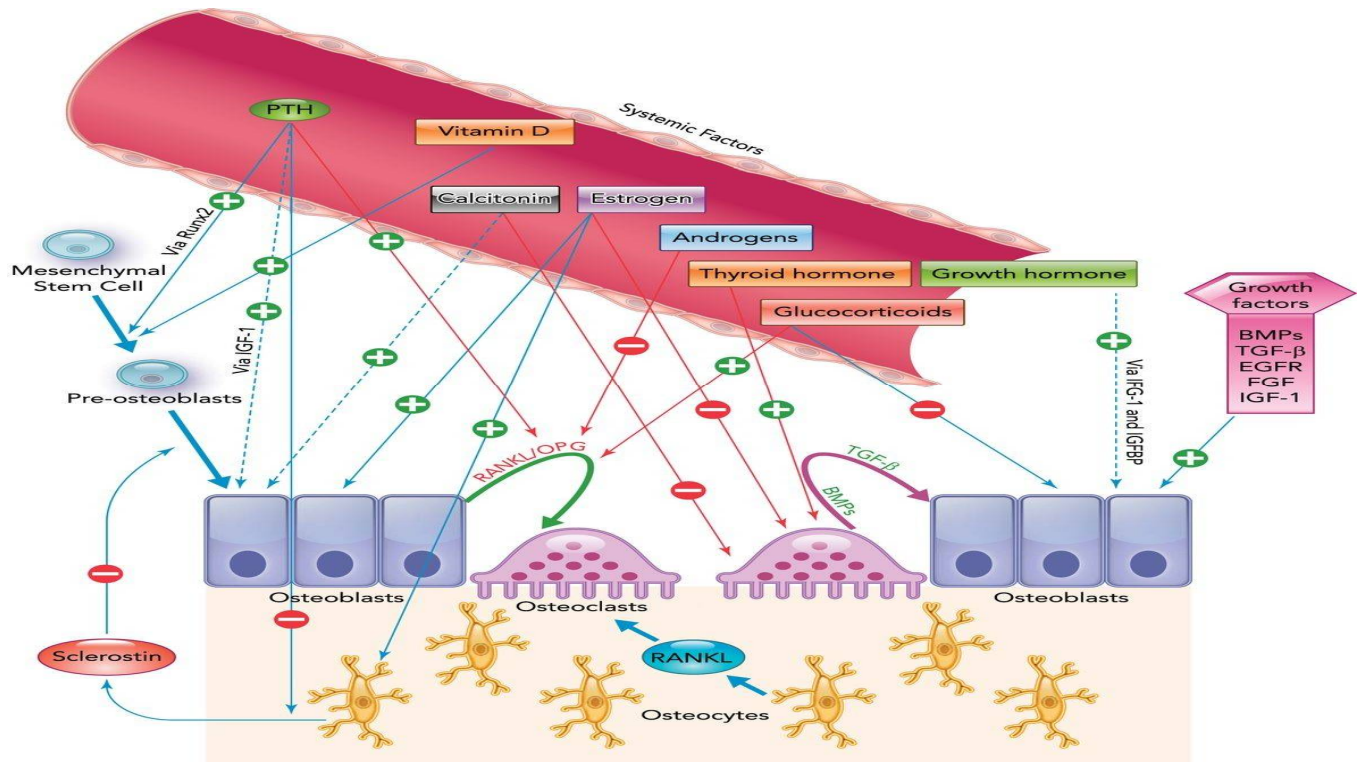
De nombreux facteurs peuvent être impliqués dans la régulation du cycle précis de remodelage osseux. Le cycle de remodelage est composé de sept phases séquentielles, à savoir la quiescence, l'activation, la résorption, l'inversion, la formation, la minéralisation et la terminaison. L'activation précède la résorption, qui précède l'inversion, la terminaison étant la dernière étape (Figure 4).



**Figure 4: La physiologie du remodelage osseux :** Le remodelage osseux suit la coordination de phases distinctes et séquentielles du processus. Le cycle de remodelage est composé de six phases séquentielles, à savoir la quiescence, l'activation, la résorption, l'inversion, la formation et la terminaison. L'activation précède la résorption, qui précède l'inversion, la minéralisation étant la dernière étape. La première étape du remodelage osseux implique la détection d'un signal d'initiation du remodelage, généralement décrit comme une résorption par les ostéoclastes. Dans la phase de résorption, les ostéoblastes répondent aux signaux générés par les ostéocytes ou aux signaux d'activation endocrinienne directe, en recrutant des précurseurs d'ostéoclastes sur le site de remodelage. La phase de résorption est d'une durée limitée qui dépend du niveau des stimuli responsables de la différenciation et de l'activité des ostéoclastes. Elle est suivie d'une phase d'inversion caractérisée par la disparition de la quasi-totalité des ostéoclastes. La phase de formation se distingue par le remplacement complet des cellules ostéoclastiques par des cellules ostéoblastiques. Les signaux de fin du remodelage osseux comprennent la différenciation terminale de l'ostéoblaste. L'environnement de la surface osseuse au repos est maintenu jusqu'à ce que la prochaine vague de remodelage soit initiée.

Le processus de remodelage osseux est contrôlé par divers facteurs locaux et systémiques, ainsi que par leur expression et leur libération, de manière bien organisée. La calcitonine (CT), l'hormone parathyroïdienne (PTH), la vitamine D3 [1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D3] et les œstrogènes sont les principaux régulateurs hormonaux de la résorption osseuse ostéoclastique. La sécrétion des trois premières est motivée par la nécessité de contrôler le taux physiologique du calcium sérique.

Outre la régulation hormonale systémique, il est de plus en plus évident que les facteurs de croissance tels que les IGF, TGF- $\beta$ , FGF, EGF, WNT et BMP jouent un rôle important dans la régulation du remodelage osseux physiologique (Figure 5). Grâce aux connaissances accumulées et récentes sur la fonction critique de ces facteurs de croissance dans le squelette, nous avons pu passer du traitement classique des maladies du squelette par des hormones à la manipulation de certaines voies des facteurs de croissance pour traiter des maladies telles que l'ostéoporose. (Figure 5 )



**Figure 5:** La PTH induit la différenciation des précurseurs ostéoblastiques engagés, induit l'expression de RUNX2 dans les ostéoblastes, augmente leur nombre et prolonge leur survie.

La PTH stimule la prolifération et la différenciation des ostéoprogéniteurs en ostéoblastes matures par l'intermédiaire de l'IGF-1. Grâce à cette dernière, la PTH induit le RANKL et le MCSF à partir des ostéoblastes matures pour promouvoir l'ostéoclastogénèse. Elle augmente

les niveaux d'AMPc et inhibe l'activité promotrice de la Sost stimulée par Mef2, ce qui entraîne une diminution de l'expression de la sclérostine et une augmentation du taux de formation osseuse. La 1,25(OH)2D3 stimule l'ostéoblastogénèse par la différenciation des cellules souches mésenchymateuses (CSM) en ostéoblastes. La calcitonine augmente la prolifération des ostéoblastes et supprime la résorption osseuse en inhibant l'activité des ostéoclastes. Les œstrogènes inhibent la résorption osseuse en induisant directement l'apoptose des ostéoclastes qui résorbent l'os. Les androgènes peuvent également inhiber indirectement l'activité des ostéoclastes et la résorption osseuse par le biais d'effets sur les ostéoblastes/ostéocytes et le système RANKL/RANK/OPG. Outre la régulation hormonale systémique, d'autres facteurs de croissance, tels que les IGF, TGF, FGF, EGF, WNT et BMP, jouent également un rôle important dans la régulation du remodelage osseux physiologique.

## 2. Physiopathologie de la perte osseuse chez les patients atteints de MICI :

### a. L'inflammation :

De nombreux facteurs exercent des effets importants sur le métabolisme osseux, mais il est de plus en plus évident que l'inflammation en tant que telle contribue à l'ostéoporose dans les MICI. Certaines études menées chez des patients atteints de MICI nouvellement diagnostiquées ont démontré une réduction de la DMO, même sans l'utilisation de médicaments tels que les corticostéroïdes[77].

Plusieurs troubles inflammatoires chroniques sont associés à l'ostéoporose et à une augmentation du nombre de fractures. L'inflammation se caractérise par la production de cytokines, qui est associée à une augmentation de la résorption osseuse et à une réduction de la formation osseuse. Le principal système impliqué dans le développement de l'ostéoporose dans les MICI et d'autres maladies inflammatoires est probablement le RANK/ RANKL/ostéoprotégérine [102]. Le récepteur activateur du facteur nucléaire B (RANK) est une protéine transmembranaire exprimée à la surface des cellules d'origine hématopoïétique qui appartient à la famille des récepteurs du TNF. Le RANK est le principal récepteur de cytokine dans le développement de l'ostéoclastogenèse[37]. Le ligand du récepteur RANK (RANKL) est exprimé à la surface des ostéoblastes, des cellules mésenchymateuses et d'autres cellules, telles que les lymphocytes T et B. La liaison du RANK avec son récepteur se fait par l'intermédiaire d'une cellule de la famille des TNF. La liaison du RANKL au RANK induit la différenciation des précurseurs des ostéoclastes. Il augmente également l'activité de résorption de ces derniers et prolonge leur survie en réprimant l'apoptose.

Les ostéoblastes produisent de l'ostéoprotégérine (OPG) pour maintenir l'équilibre. Il s'agit d'un récepteur leurre qui se lie naturellement au RANKL pour inhiber l'activation des ostéoclastes et assurer une protection contre la perte osseuse [37]. Les états inflammatoires chroniques médiés par les cytokines produites par les cellules T affectent les ostéoblastes et les ostéoclastes. Les cellules T activées produisent du RANKL et sa forme soluble, qui déclenche directement la perte osseuse par l'induction et l'activation des ostéoclastes par le RANK [28].

Plusieurs cytokines pro-inflammatoires sont impliquées dans l'activation des ostéoclastes, telles que l'interleukine-1 (IL-1), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), l'IL-6, l'IL-11, l'IL-15 et l'IL-17 [92]. L'IL-6 joue un rôle important dans la médiation de l'ostéoporose inflammatoire et peut également être impliquée dans les voies qui conduisent à la perte osseuse mais ne sont pas déclenchées par l'inflammation [101]. Turk et al[132] ont démontré que les patients atteints de MC nouvellement diagnostiquée et non traitée présentaient des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- $\alpha$  et IL-1) et une activité accrue du RANKL libre et de l'OPG. Ces auteurs ont également observé une corrélation positive entre le TNF- $\alpha$  et le sRANK. L'activité de la maladie interfère avec le métabolisme osseux. Certaines études ont montré que les patients dont la maladie est en rémission présentent une augmentation de la DMO. Reffitt et al[79] ont analysé 137 patients atteints de MICI et ont démontré que les patients dont la rémission de la maladie était plus longue présentaient une DMO plus élevée.

### **b. Les glucocorticoïdes :**

Le mécanisme de cette perte n'est pas entièrement compris. L'exposition aux GC modifie l'équilibre entre l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes dans le métabolisme osseux. Un mécanisme important des effets des GC sur les os est le dysfonctionnement ostéoblastique. Les GC inhibent la différenciation des cellules souches en ostéoblastes et induisent l'apoptose des ostéoblastes, ce qui diminue la sécrétion de la matrice ostéoïde et la formation de nouveaux os [89].

Les GC augmentent l'expression de RANKL et diminuent l'expression de son récepteur soluble OPG dans les cellules stromales et ostéoblastiques. Ces altérations entraînent une plus grande différenciation des précurseurs en ostéoclastes, ce qui augmente leur activité de résorption osseuse. Il existe également des preuves que les GC prolongent directement la durée de vie des ostéoclastes matures [106]. L'augmentation de RANKL n'est que transitoire. Par conséquent, l'échec de la formation osseuse, plutôt que l'augmentation de la résorption osseuse, est probablement le principal mécanisme sous-jacent à la perte osseuse associée aux glucocorticoïdes [79].

### **c. Le rôle des facteurs nutritionnels :**

Les carences nutritionnelles liées aux maladies inflammatoires de l'intestin ont été impliquées dans d'autres mécanismes pathogènes entraînant une faible densité minérale osseuse. Le calcium est nécessaire à la croissance et au développement normaux du squelette. Un apport adéquat en calcium est essentiel pour atteindre un pic optimal de masse osseuse et modifie le taux de perte osseuse associé au vieillissement. Une carence en calcium (résultant d'un faible apport ou d'une mauvaise absorption intestinale) a été signalée dans la maladie de Crohn[6].

Une carence en vitamine D a été signalée plus fréquemment chez les patients atteints de recto-colite hémorragique et de maladie de Crohn par rapport aux sujets témoins ou à une gamme de référence de population saine[6]. Le statut inférieur en vitamine D chez les patients atteints de maladie de Crohn par rapport aux sujets témoins s'accompagne de niveaux élevés de marqueurs du renouvellement osseux[87]. Plusieurs raisons ont été avancées pour expliquer le statut inférieur en vitamine D des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, notamment une efficacité réduite de l'absorption intestinale en raison de l'iléopathie, une circulation entéro-hépatique perturbée, une insuffisance rénale, un apport alimentaire réduit et une exposition réduite au soleil [42].



***MATERIELS  
ET METHODES***



## **1. Le type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective, intéressant tous les patients porteurs de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Ce travail a débuté le premier Février 2022, au sein du service d'hépatogastroentérologie du CHU Mohamed VI de Tanger à l'hôpital Duc de Tovar.

## **2. La population étudiée :**

On a inclus tous les patients suivis dans notre formation pour des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (RCH ou maladie de Crohn). Le diagnostic de certitude a été retenu sur des critères cliniques, endoscopiques, histologiques, et évolutifs.

Les malades porteurs d'affections pouvant entraîner des modifications de la densité minérale osseuse, ou ayant bénéficié d'un traitement à base de Vitamine D ou de biphosphonates au cours des 6 derniers mois ont été exclus.

## **3. Le recueil des données :**

Les patients ont été recrutés au niveau de la consultation spécialisée des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin se déroulant tous les mardis au sein de notre service.

Le recueil des données a fait appel à une fiche d'exploitation (annexe1) comportant les renseignements suivants :

- Les données socio démographiques des patients.
- Les renseignements cliniques à savoir la symptomatologie en rapport avec la perte osseuse et les caractéristiques de la MICI

- Les bilans biologiques notamment le bilan phosphocalcique, le bilan nutritionnel...
- Les résultats de l'ostéodensitométrie

#### 4. Moyen de mesure de la densité minérale osseuse :

La mesure de la DMO du rachis lombaire et de l'extrémité supérieure du fémur a été faite par absorptiométrie bi-photonique aux rayons X ou DEXA.

La densitométrie osseuse (ou ostéodensitométrie) permet de mesurer la masse des os et leur contenu en minéraux et d'évaluer le risque de fracture. Le résultat de cette DMO est exprimé en gramme par cm<sup>2</sup> (g/cm<sup>2</sup>). La DMO normale est estimée entre 0.7 et 0.9 g/cm<sup>2</sup>.

A la suite de cet examen, on définit deux scores :

- Le Z-score qui est la différence entre la mesure réalisée chez l'individu et la moyenne des sujets du même groupe d'âge et du même sexe.
- Le T-score qui correspond à l'écart-type entre la densité osseuse mesurée et celle, théorique, d'un jeune adulte du même sexe.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'ostéoporose selon les critères suivants : (Tableau 1).

Normal	T-score $\geq -1$
Ostéopénie	$-1 > \text{T-score} > -2.5$
Ostéoporose	$\text{T-score} \leq -2.5$
Ostéoporose sévère	$\text{T-score} \leq -2.5$ et présence d'une ou plusieurs fractures

**Tableau 1:** Définition de l'ostéoporose selon l'OMS

Après la réalisation de l'ostéodensitométrie, tous les patients ayant une ostéopénie ou une ostéoporose, ont été adressés en consultation au service de rhumatologie de L'hôpital Kortobi pour bénéficier d'un traitement adapté.

## **5. Analyse statistique :**

Toutes les variables ont été résumées à l'aide de statistiques descriptives. Les variables qualitatives sont décrites par des proportions et les variables quantitatives sont décrites par des moyennes, des valeurs extrêmes et des écarts-types.

Dans un premier temps, une analyse descriptive a été réalisée sur les aspects suivants : Caractéristiques sociodémographiques, antécédents, type de maladie et sa localisation, données d'ostéodensitométrie, site de perte osseuse...

La deuxième étape est une analyse univariée pour déterminer l'association entre la perte osseuse et divers paramètres afin d'isoler les facteurs de risque.

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

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 21.

# ***RESULTATS***



## **I. Résultats descriptifs :**

Ce travail rassemble les résultats préliminaires d'une étude qui a commencé de mars 2022 à mars 2023. Durant cette période, on a rassemblé 67 patients. Les résultats sont comme suit :

### **1. L'âge :**

L'âge moyen des malades était de 35 ans avec des extrêmes entre 15 ans et 65 ans. On a retrouvé que 55 % (n=37) de nos patients avaient un âge de moins ou égale à 35 ans tandis que 45 % (n=30) avaient un âge supérieur à 35 ans.

### **2. Le sexe :**

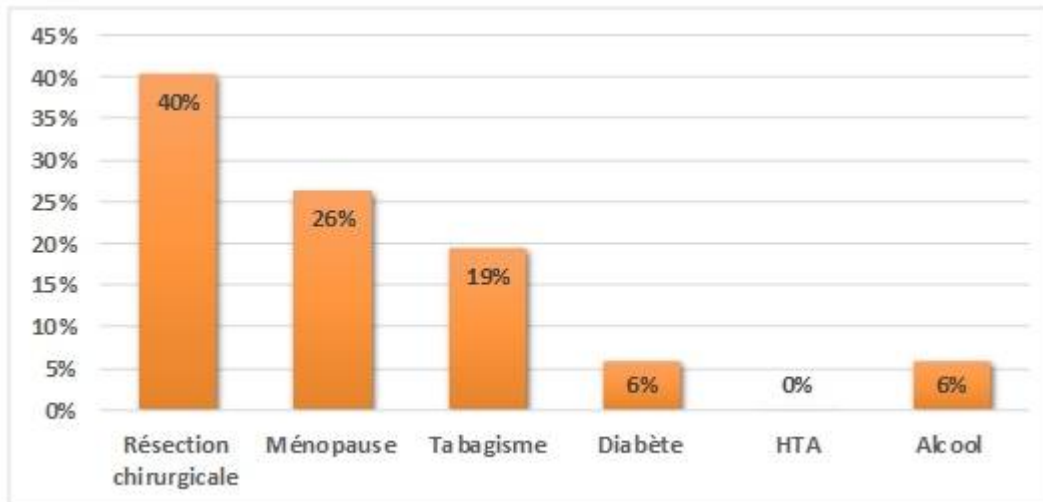
Notre étude a rapporté une légère prédominance féminine avec un sexe ratio F/H : 1.09 (35 femmes et 32 hommes).

### **3. Les antécédents médico-chirurgicaux :**

Un antécédent de tabagisme actif ou passif a été retrouvé chez 22 patients soit 33 %.

La dose cumulée moyenne de corticothérapie était de 12.9 g, avec des valeurs extrêmes totalisant 2 à 35 g. Cette dose a été calculé en estimant la moyenne de corticothérapie reçu au cours d'une poussée de MICI et en la multipliant par le nombre de poussées au cours de la maladie.

Vingt-sept de nos patients ont été opérés avec une résection iléo-caecale chez 15 patients, 25 colectomie subtotal et 2 proctocolectomie. Les antécédents médicaux et chirurgicaux des patients sont présentés au niveau de la figure 6.



**Figure 6:** Les antécédents médico-chirurgicaux des patients.

#### 4. Les caractéristiques cliniques :

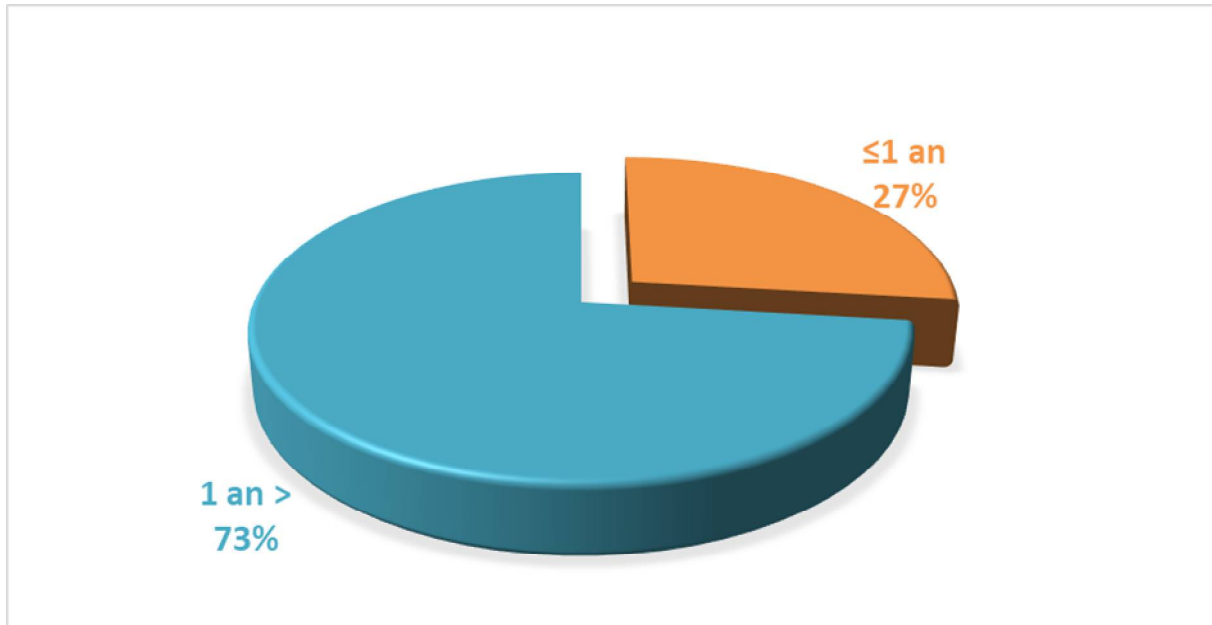
##### a. Répartition des malades selon le type de la maladie :

Type de MICI	Maladie de Crohn	Recto-colite hémorragique
Nombre de patients	50(75 %)	17(25%)

**Tableau 2:** Répartition des patients selon le type de MICI.

### **b. La répartition des malades selon l'ancienneté de la maladie :**

La durée moyenne de l'ancienneté de la maladie était de 50,8 mois avec des extrêmes entre 2 mois et 300 mois.



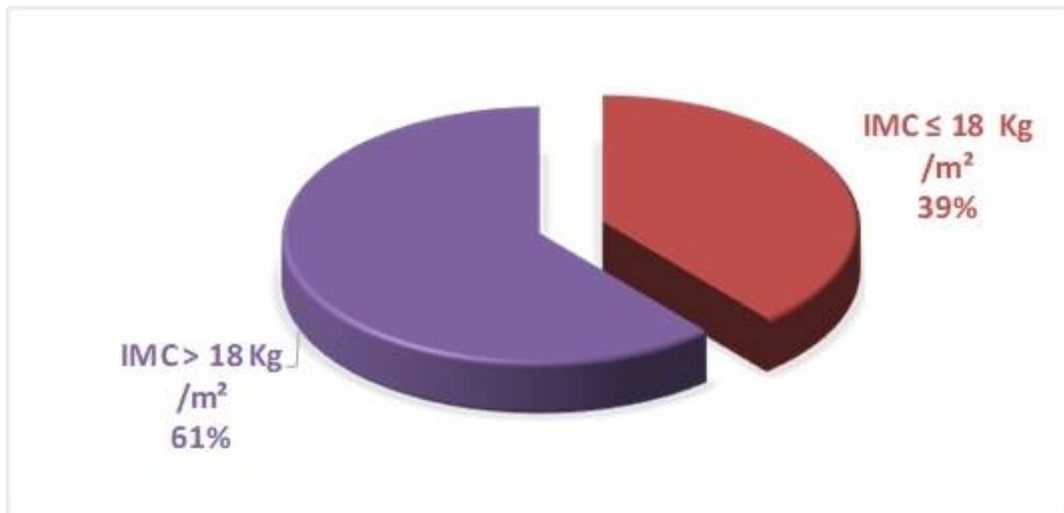
**Figure 7:** Répartition des patients selon la durée de l'évolution de la MICI.

Dix-huit patients avaient une ancienneté de la maladie qui était égale ou inférieure à 1 an soit 27 %. (Figure 7).

### **c. La répartition selon l'indice de masse corporelle (IMC) :**

L'indice de masse corporelle moyen de nos patients était de 21 Kg/m<sup>2</sup> avec des extrêmes entre 15 et 37.

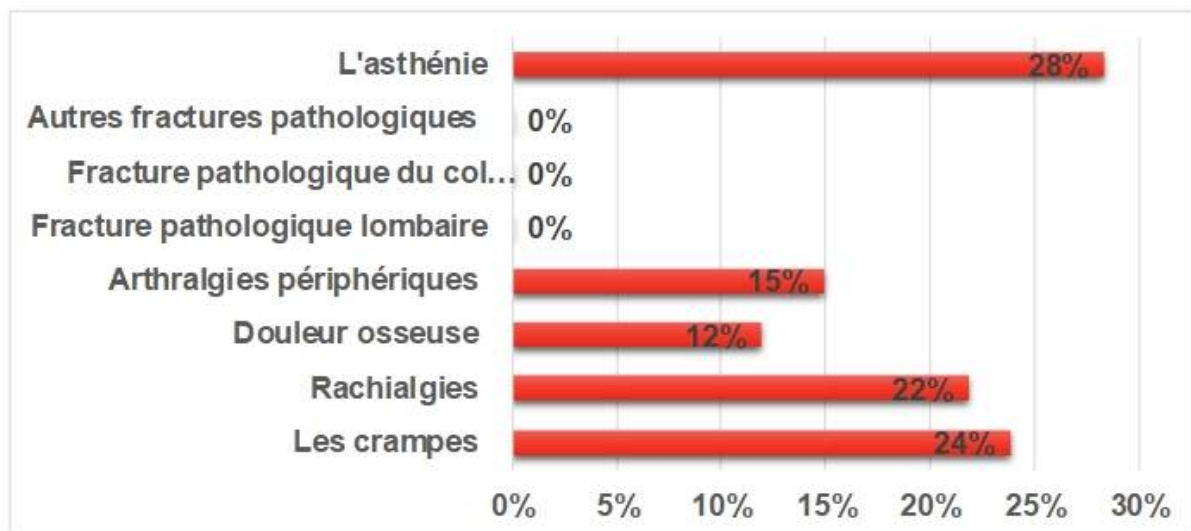
Un IMC qui était égale ou inférieur à 18 Kg/m<sup>2</sup> a été retrouvé chez 26 malades soit 39 % (Figure 8) :



**Figure 8:** Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle (IMC).

**d. Les autres caractéristiques cliniques :**

Sur l'ensemble des patients rapportant des symptômes en rapport avec une perte osseuse, on n'a pas constaté de fractures pathologiques (Figure 9)

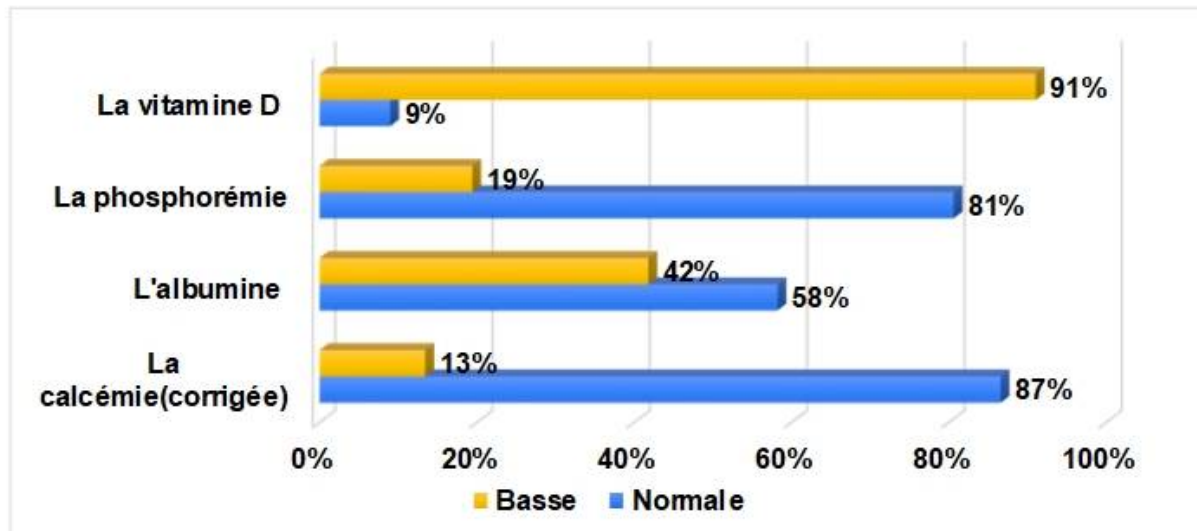


**Figure 9:** La fréquence des symptômes évocateurs de la perte osseuse chez les patients

## 5. Les paramètres biologiques :

### a. Le bilan phosphocalcique :

Le bilan phosphocalcique des patients est regroupé dans la Figure 10 :



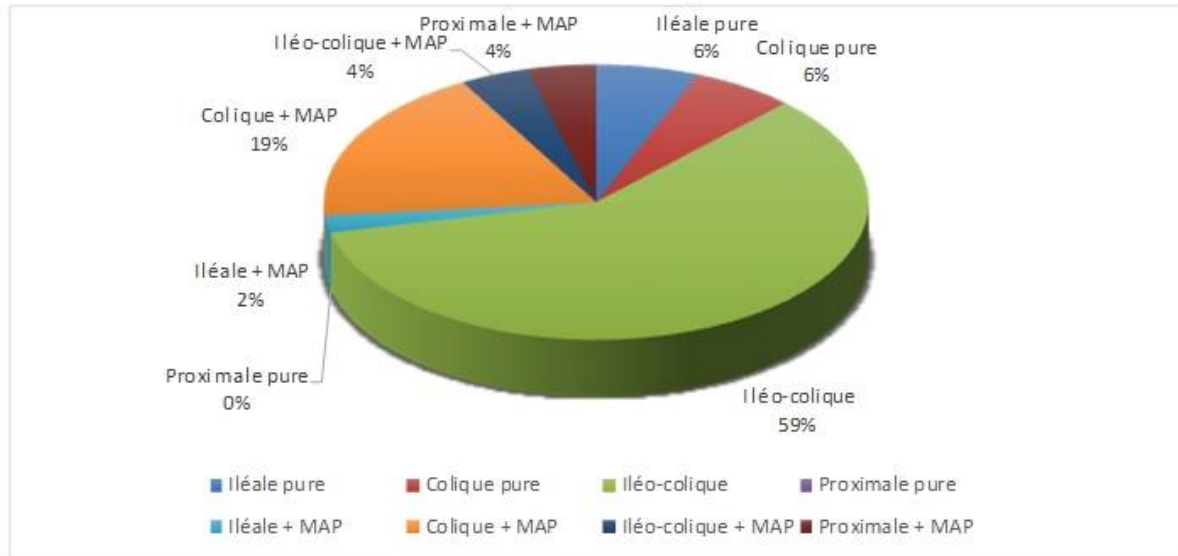
**Figure 10:** Répartition des patients selon le bilan phosphocalcique

## 6. La localisation de la maladie :

La localisation de la maladie a été déterminée après la réalisation d'un bilan endoscopique et radiologique.

### a. Maladie de Crohn :

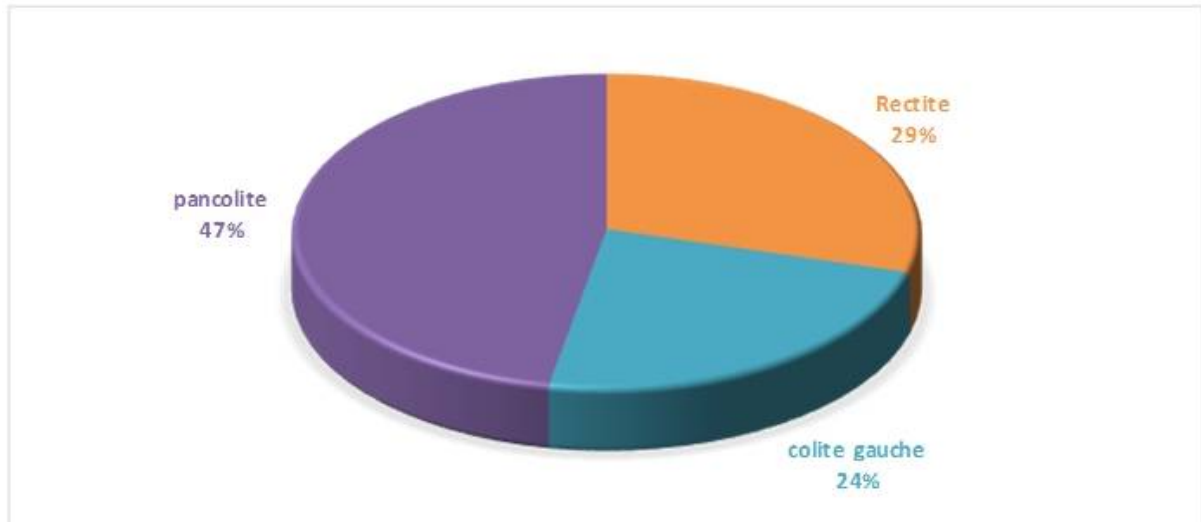
Sur les 50 patients atteints de maladie de Crohn, la localisation iléo-colique était la plus fréquente avec 59 % des cas (n=29). (Figure 11)



**Figure 11:** Répartition des patients atteints de la maladie de Crohn selon l'étendue de l'atteinte.

### b. Recto-colite hémorragique :

Pour les patients atteints de RCH, la pancolite est la localisation prédominante avec 47 % des cas (n=8). (figure 12)



**Figure 12:** Répartition des patients de RCH selon l'étendue de la maladie.

## 7. Les caractéristiques épidémiologiques de la maladie :

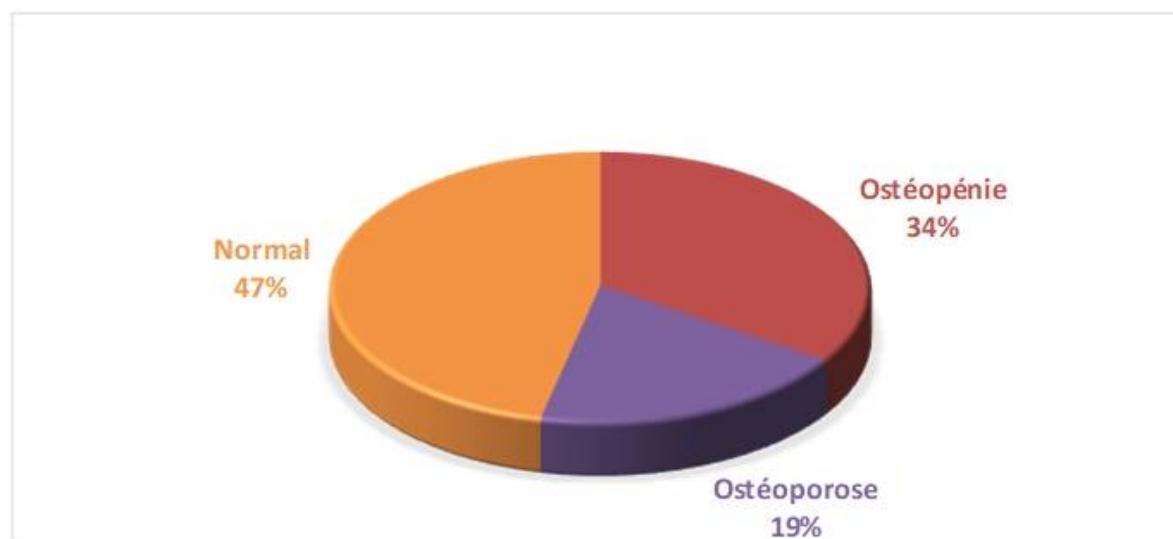
Le tableau ci-dessous montre les différentes caractéristiques épidémiologiques de la maladie de Crohn et de la RCH.

MICI	Maladie de Crohn	RCH
<b>Age :</b>	50 (15-65)	17 (20-53)
≤ 35 ans	70 %	30 %
>35 ans	80 %	20 %
<b>Ménopause</b>		
Oui	16 %	6 %
Non	84 %	94%
<b>Tabac</b>		
Oui	88 %	24 %
Non	12 %	76 %
<b>Alcool</b>		
Oui	8 %	0 %
Non	92 %	100 %
<b>Ancienneté de la maladie</b>		
≤12 mois	24 %	35 %
>1an	76%	65%
<b>IMC</b>		
≤18 Kg/m <sup>2</sup>	42 %	29 %
>18 Kg/m <sup>2</sup>	58 %	71 %
<b>Vitamine D (basse)</b>	88 %	100 %

**Tableau 3:** les caractéristiques épidémiologiques de la maladie de Crohn et de la RCH.

## 8. La perte osseuse :

Une densité minérale osseuse basse a été retrouvée chez 54 % des patients. Une ostéopénie était retrouvée dans 34 % des cas (n=23) et l'ostéoporose dans 19% des cas (n=13). (Figure 13).



**Figure 13:** Résultats de la mesure de DMO chez les patients

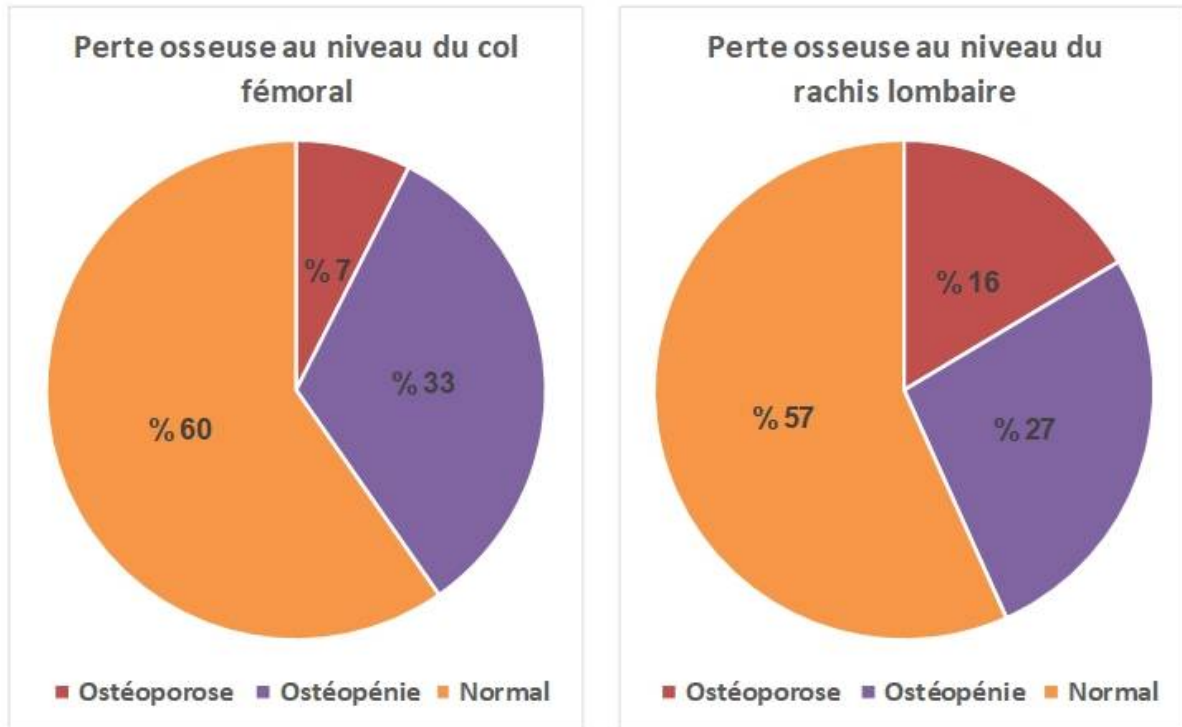
### a. Les résultats de la DMO obtenus dans les différents sites osseux :

Le tableau suivant regroupe les résultats obtenus à partir de la mesure de la DMO au niveau du rachis lombaire et du col fémoral : (Tableau 4)

	Rachis lombaire	Col fémoral
Z-score	-0.6[-3.6 , 3.6 ]	-0.6[-4.4 , 2.7]
T-score	-1[-4 , 3.6 ]	-0.9[-5.2, 2]
DMO en g/cm <sup>2</sup>	0.994[0.606 , 1.459]	0.898[0.271 , 1.272]

**Tableau 4:** Les résultats de la DMO obtenus dans les différents sites osseux :

L'ostéoporose a été retrouvée chez 16 % des malades au niveau du rachis lombaire (n =11) et chez 7 % (n=5) au niveau du col fémoral (Figure 14)



**Figure 14:** Répartition de la perte osseuse selon le site :

**b. Les résultats de la DMO obtenus dans les différents sites osseux :**

Les résultats de la densité minérale osseuse répartis selon le type de la maladie ont été regroupés dans le tableau suivant : (Tableau 5 )

	<b>CROHN</b>	<b>RCH</b>
<b><i>Rachis lombaire</i></b>		
<i>Z-score</i>	<b>-0.6</b>	<b>-0.6</b>
<i>T-score</i>	<b>-1</b>	<b>-0.97</b>
<i>DMO en g/cm<sup>2</sup></i>	<b>0.993</b>	<b>0.996</b>
<b><i>Col fémoral</i></b>		
<i>Z-score</i>	<b>-0.68</b>	<b>-0.47</b>
<i>T-score</i>	<b>-0.99</b>	<b>-0.65</b>
<i>DMO en g /cm<sup>2</sup></i>	<b>0.889</b>	<b>0.924</b>
<b><i>Ostéoporose</i></b>	<b>18 %</b>	<b>12 %</b>
<b><i>Ostéopénie</i></b>	<b>30 %</b>	<b>29 %</b>
<b><i>Normale</i></b>	<b>35 %</b>	<b>59 %</b>

**Tableau 5:** Résultats de l'ostéodensitométrie selon le type de la maladie :

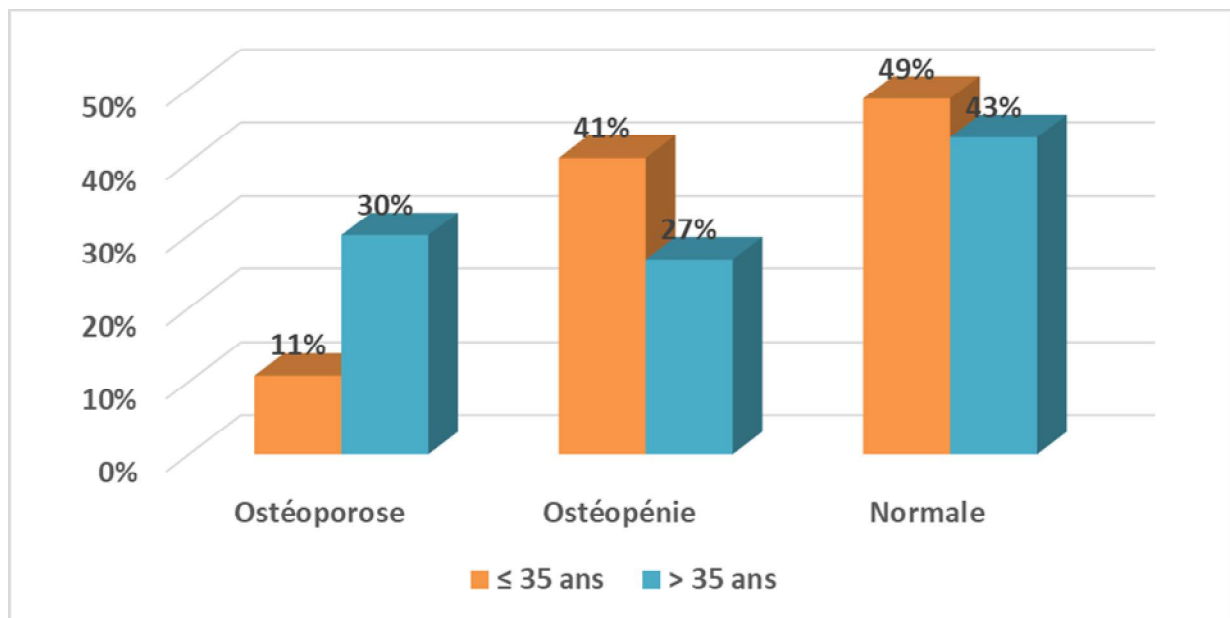
La perte osseuse était retrouvée chez 48 % des patients atteints de maladie de Crohn et chez 41 % des malades porteurs de RCH.

## II. L'analyse univariée :

### 1. L'âge et la perte osseuse :

L'âge moyen des patients ayant une faible densité osseuse était de 37 ans et de 32 ans chez les patients ayant une densité osseuse normale.

La perte osseuse était légèrement moins prononcée chez les patients de moins de 35 ans et a été observée chez 52 % de ces patients, alors qu'elle a été retrouvée chez 57 % de ceux de plus de 35 ans (Figure 15).



**Figure 15:** Répartition de la perte osseuse selon l'âge :

L'âge moyen des patients atteints d'ostéoporose est de 39 ans, légèrement plus âgé que ceux sans ostéoporose (34 ans).

Notre étude n'a trouvé aucune association significative entre l'âge et l'ostéoporose ( $p = 0.138$ )

## **2. Le sexe et la perte osseuse :**

Le sexe ne semble pas être un facteur de risque intervenant dans la perte osseuse. (60 % des femmes présentaient une DMO basse contre 47 % chez les hommes) (p= 0.516)

## **3. Le tabac et perte osseuse :**

La notion du tabagisme a été retrouvé chez 25 % des patients atteints de perte osseuse (n=9).

Notre étude n'a pas objectivé une association entre le tabac et la baisse de densité minérale osseuse. (p= 0.298).

## **4. L'antécédent de corticothérapie et perte osseuse :**

Dans notre travail, la posologie moyenne de corticothérapie était de 12,9 g. On n'a pas objectivé une association significative entre la dose cumulée de corticothérapie et la perte osseuse. (p= 0.556)

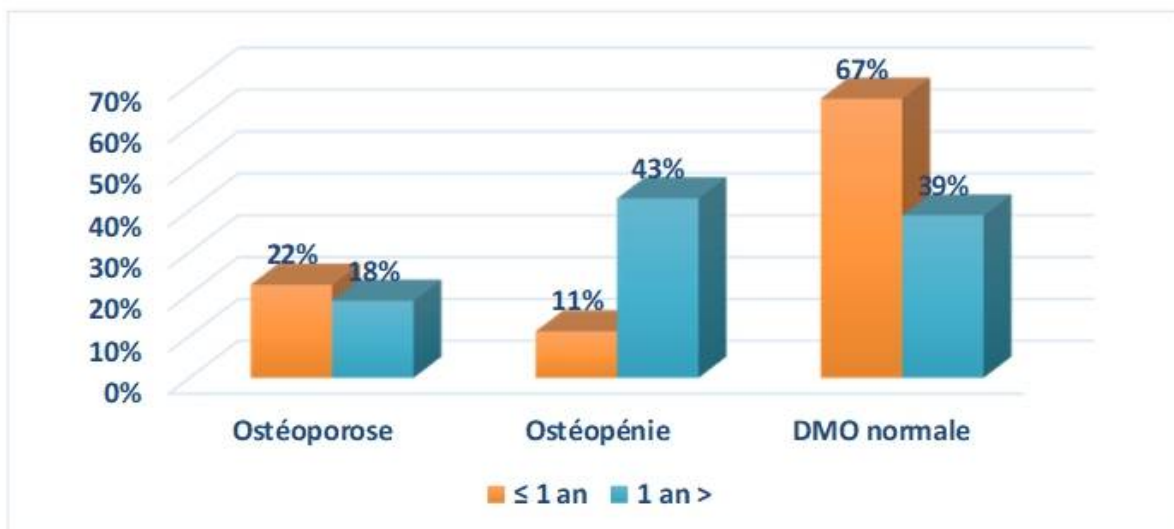
## **5. L'ancienneté de la maladie :**

La durée médiane de progression de la maladie chez les patients à faible densité osseuse était de 54.2 mois par rapport à 45.7 mois chez les patients ayant une DMO normale.

Dans notre étude, la durée d'évolution de la maladie représentait un facteur favorisant la perte osseuse avec une corrélation qui était presque significative. (p = 0.071 )

Aucune corrélation significative n'a été constaté entre l'âge au moment de la maladie et la perte osseuse (p = 0,203).

Nous avons effectué une comparaison entre la densité minérale osseuse des patients avec <1 an de maladie et >1 an de maladie (Figure 16).



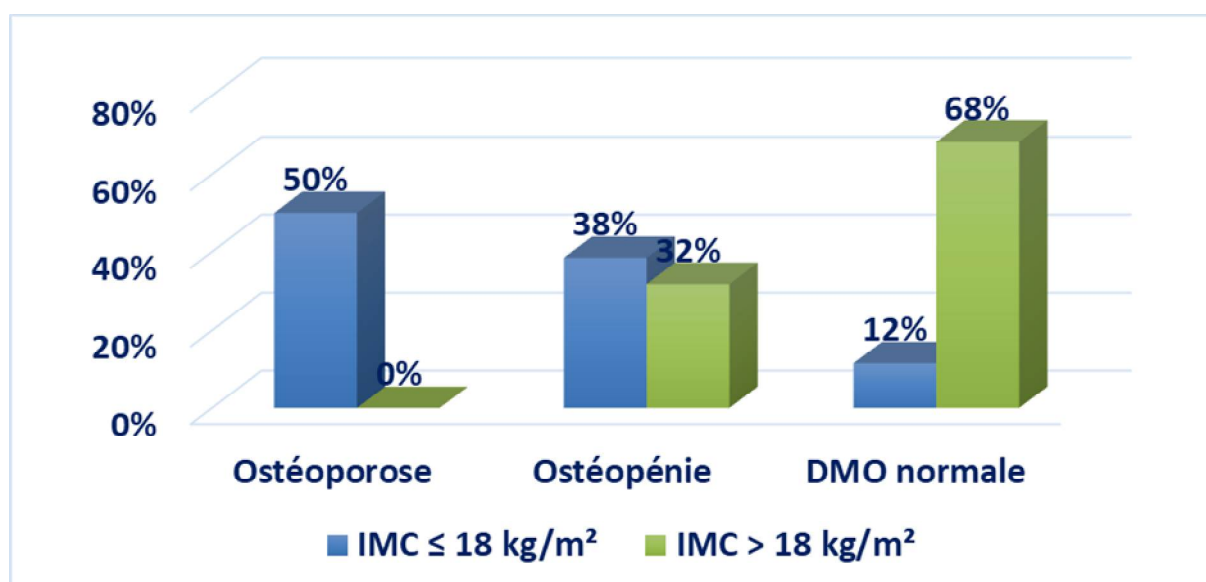
**Figure 16:** Répartition de la perte osseuse selon la durée d'évolution de la maladie

## 6. L'IMC et perte osseuse :

Chez les patients présentant une densité minérale osseuse basse, L'IMC moyen était de 18.90 par rapport à 23.16 chez les patients ayant une DMO normale.

Concernant les malades ayant un  $IMC \leq 18 \text{ kg/m}^2$ , 88 % avaient une faible densité minérale osseuse et 12 % ne présentaient pas de perte osseuse.

En revanche, parmi les patients avec un  $IMC > 18 \text{ kg/m}^2$ , une ostéopénie a été observée chez 32 % et l'ostéoporose n'a été retrouvée chez aucun patient. (Figure 17 )



**Figure 17:** La perte osseuse chez les patients en fonction de l'IMC :

Notre étude a démontré la présence d'une association significative entre un IMC bas ( $< 18 \text{ KG/ m}^2$ ) et la perte osseuse. ( $P < .0001$ )

Les patients atteints de maladie de Crohn étaient plus sujet à la dénutrition ( $IMC \leq 18 \text{ Kg /m}^2$ ). ( $P=0.038$ )

## 7. Les antécédents chirurgicaux :

Sur l'ensemble de nos patients, on a rapporté 15 cas de résection iléo-caecale, 5 ont bénéficié d'une colectomie subtotale et 2 d'une proctocolectomie.

Notre travail n'a pas objectivé une corrélation entre l'antécédent de chirurgie et l'ostéoporose (p= 0.762)

## 8. Le type de MICI :

Notre étude n'a pas rapporté une association significative entre le type de MICI et la perte osseuse. (p=0.445)(tableau 6)

	Maladie de Crohn	RCH
<i>Age</i>		
<i>≤ 35 ans</i>	12 %	0 %
<i>&gt;35 ans</i>	33 %	17 %
<i>Sexe</i>		
<i>Femme</i>	22 %	13 %
<i>Homme</i>	22 %	11 %
<i>Ancienneté de la maladie</i>		
<i>≤ 1 ans</i>	17 %	33 %
<i>&gt;1an</i>	24 %	0 %
<i>IMC</i>		
<i>≤ 18 Kg/ m<sup>2</sup></i>	52 %	40 %
<i>&gt;18 Kg/ m<sup>2</sup></i>	0 %	0 %

**Tableau 6:** les caractéristiques de l'ostéoporose pour la maladie de Crohn et RCH :

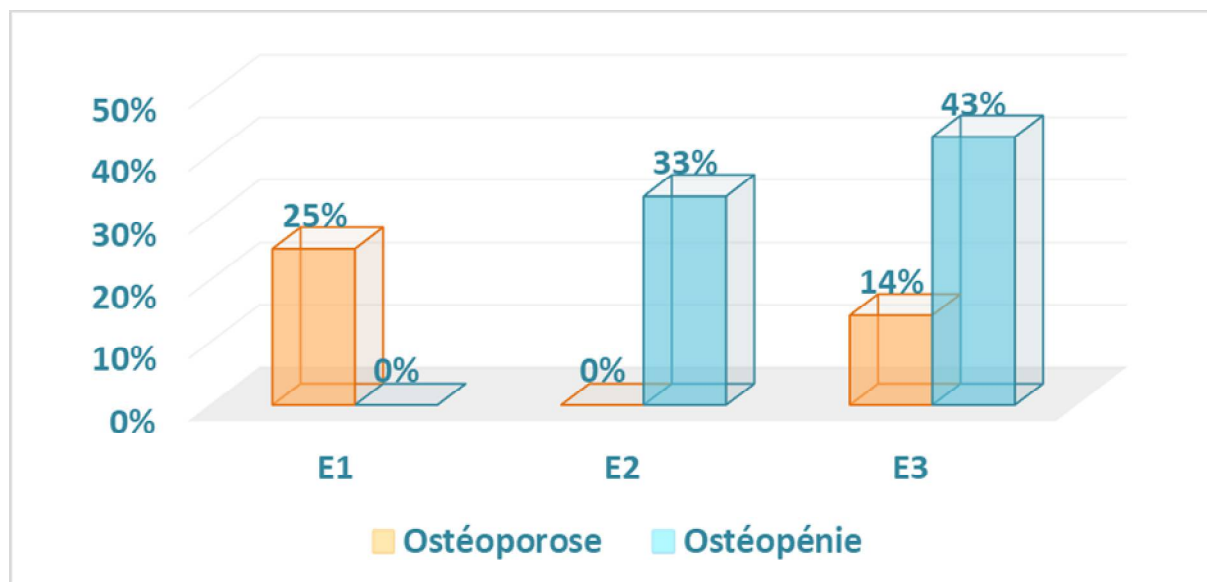
## 9. Les paramètres biologiques :

L'analyse des taux de la vitamine D, la phosphorémie, la calcémie et l'albuminémie n'a pas montré une association significative avec la perte osseuse chez les patients atteints de MICI.

## 10. La localisation de la MICI et perte osseuse :

### a. La recto-colite hémorragique :

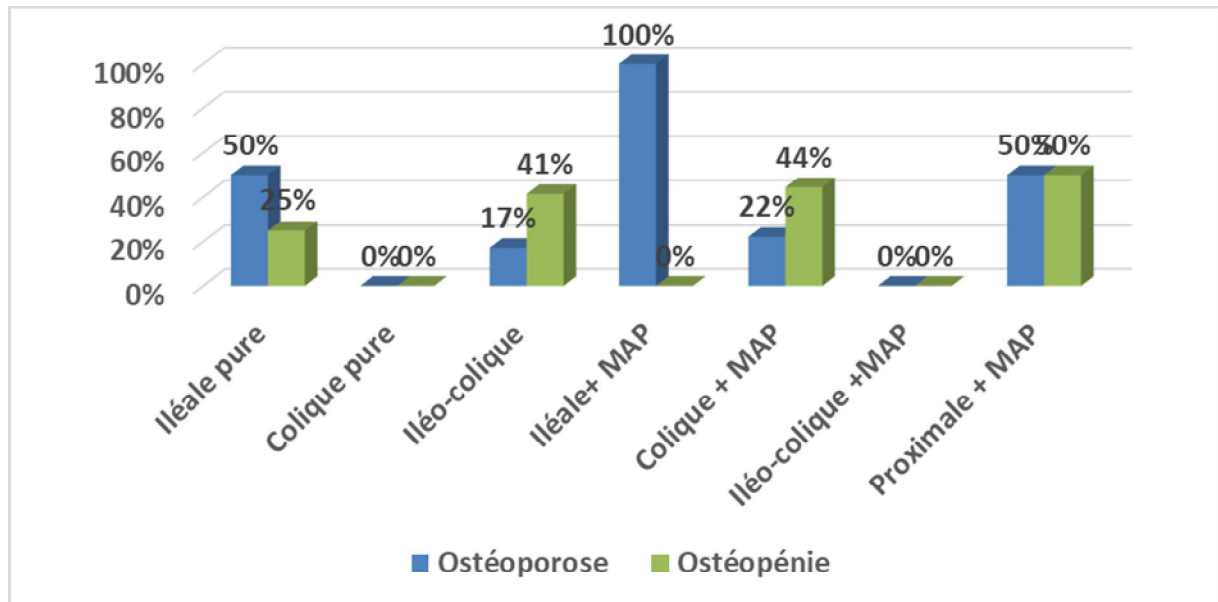
Norte travail n'a pas objectivé une association significative entre l'étendue de la RCH et la perte osseuse. ( $p = 0.475$ )(Figure18)



**Figure 18:** La perte osseuse selon la classification de Montréal de la RCH (E1 : Rectite distale , E2 : Colite gauche , E3 : Pancolite )

## b. La maladie de Crohn :

Notre étude n'a pas objectivé une association significative entre la localisation de la maladie de Crohn et la perte osseuse. ( $p=0.251$ ) (Figure 19)



**Figure 19:** La perte osseuse selon la localisation de la maladie de Crohn :

## III. Analyse multivariée :

En analyse multivariée, l'IMC était le seul facteur fort et indépendant de perte osseuse chez les patients porteurs de MICI. ( $p<0.01$ )



# ***DISCUSSION***



## **I. La prévalence de la perte osseuse chez les patients atteints de MICI :**

Plusieurs études se sont intéressées à déterminer la prévalence de la perte osseuse chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. (Tableau 7)

Chez les patients atteints de MICI, des études non contrôlées donnent une prévalence de déminéralisation sévère par DXA (un score de Z inférieur à -2 ou un score de T inférieur à -2,5) qui varie de 18% à 42%.[17] Dans les études limitées à la maladie de Crohn et contenant au moins 100 sujets, la prévalence est beaucoup plus faible, à environ 12%.[110]

D'autres études ont examiné la prévalence de l'ostéoporose par la mesure de la DMO en comparant un groupe de patients atteints de MICI à des témoins sains. Les études les plus importantes, avec des groupes d'au moins 60 sujets, ont révélé des taux de prévalence de la DMO sévèrement réduite de 2 % à 16 %.[111]

Une revue systématique publiée par le World Journal of Gastroenterology en 2020 a démontré que la prévalence de l'ostéoporose chez les patients atteints de MICI varie de 2 % [131] à 15 % [62], avec une fourchette de 2 % [131] à 9 % [74] chez les patients atteints de RCH et de 7 % [74, 131] à 15 % chez les patients atteints de MC. [65] La prévalence chez les témoins sains a été étudiée dans deux études et s'est avérée être de 3 % [131] et 10 % respectivement [50].

Comme les données relatives à la prévalence de l'ostéoporose dans certaines études ont été extraites des mesures d'une seule zone osseuse, ces chiffres pourraient être des sous-estimations. Les données disponibles n'ont pas permis une comparaison significative entre les patients atteints de MICI et les témoins sains.[65]

Les résultats de notre étude concordent avec la littérature, avec une fréquence de 19 % d'ostéoporose et une perte osseuse qui est plus marquée au cours de la maladie de Crohn (58 %) par rapport à la RCH (41 %).

<b>Auteur [Référence]</b>	<b>Nombre de patients (MC)</b>	<b>Fréquence de l'ostéoporose</b>
<b>Notre étude</b>	67 (50)	19 %
<b>Ismail et al. [60]</b>	95(44)	30.5 %
<b>Schonn et al. [110]</b>	181(181)	13 %
<b>Targownik et al. [127]</b>	86(50)	7 %
<b>Lo et al. [81]</b>	513 (213)	14.2%
<b>Trabelsi et al. [130]</b>	146(105)	19.2 %
<b>Makhlouf et al. [84]</b>	47(27)	13 %
<b>Ben hamida et al. [14]</b>	50(30)	13 %

**Tableau 7:** Fréquence de l'ostéoporose selon différentes études.

## **II. Le site de la perte osseuse chez les patients atteints de MICI :**

Les résultats obtenus pour l'évaluation de la perte osseuse diffèrent selon le site de la mesure de la DMO.

Dans une étude tunisienne, l'ostéoporose dans le col fémoral a été trouvée chez 31,8 % des patients atteints de la MC et 13 % des patients atteints de la RCH, tandis que celle dans le rachis lombaire, chez 40,9 % et 8,7 % des patients, respectivement. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, l'ostéoporose dans le rachis lombaire était plus fréquente.[22]

Une méta-analyse a démontré que la mesure de la densité osseuse était plus faible à la hanche qu'au niveau du rachis lombaire dans 3 études[19, 20, 122], identique au niveau des deux sites dans 3 études,[61, 110] et un peu meilleure à la hanche qu'au rachis lombaire dans 2 études.[35, 111]

Dans une étude américaine, le nombre de patients présentant une densité minérale osseuse du rachis lombaire réduite était significativement inférieur à celui des hanches.[20]

Une autre étude a objectivé que la mesure de la densité osseuse a été diminué de façon équitable au niveau des deux sites de mesures.[61]

Les résultats de notre série concordent avec ceux-ci avec une perte osseuse au niveau rachis lombaire de 43 % et celle du col fémoral de 40 %.(Tableau 8)

	<b>Notre étude (N = 67)</b>		<b>Etude américaine[20] (N =79)</b>		<b>Etude tunisienne[130] (N = 146)</b>		<b>Etude saoudienne [60] (N = 95)</b>	
	Rachis lombaire	Col fémoral	Rachis lombai re	Col fémoral	Rachis lombaire	Col fémoral	Rachis lombaire	Col fémoral
<b>T-score Moyen (DS)</b>	-1[-4,3.6 ]	-0.9[ 5.2, 2]	-0.93	-1.92	–	–	–	–
<b>Ostéoporos e</b>	16 %	7 %	18 %	29 %	53.57 %	21.43 %	29.8 %	12.8 %
<b>Ostéopénie</b>	27 %	33 %	54 %	78 %	49.12 %	24.56 %	41.5 %	52.6 %

**Tableau 8:** Perte osseuse selon le site de mesure.

### **III. Les facteurs de risque de la perte osseuse chez les patients atteints de MICI :**

#### **1. L'âge :**

Plusieurs études dans la littérature se sont intéressées à l'impact de l'âge sur la perte osseuse mais les résultats étaient plus ou moins discordants.

L'âge avancé est un facteur de risque bien connu d'ostéoporose. On a remarqué que l'âge a montré une association significative avec la DMO dans les études incluant uniquement des patients atteints de la MC, et une étude a montré que le groupe de patients présentant une DMO réduite était plus jeune que les patients présentant une DMO normale. Ces études étaient de petite taille et l'une d'entre elles ne comprenait que des femmes en préménopause. Par conséquent, la population analysée pourrait ne pas être totalement représentative.

Une étude portant uniquement sur les patients atteints de maladie de Crohn a retrouvé que le groupe ayant présenté une perte osseuse était significativement plus jeune que le groupe sain.[51]

Ceci concorde avec les résultats de notre étude avec une moyenne d'âge (37 ans) chez le groupe perte osseuse légèrement plus élevée que le groupe DMO normale (32 ans) .

D'autre part, K. Saadalaoui et al ont noté que les patients avec une faible DMO étaient significativement plus âgés que les patients avec une DMO normale. En effet, le risque de DMO < -1 SD était multiplié par 4 pour les plus de 35 ans par rapport aux moins de 35 ans.[14]

Dans notre étude, bien que les patients ayant une DMO basse était légèrement plus âgé que ceux avec une DMO normale, on n'a pas objectivé une association significative entre l'âge des malades et la perte osseuse.

Le tableau suivant démontre les différents âges moyens de perte osseuse selon plusieurs études :

	Notre étude (N= 67)	K. Saadalaoui et al.[14] (N=50)	Bartram et al.[13] (N=258)
DMO basse	39	39.5	46.8
DMO normale	34	32.8	44.1
p	NS	0.02	NS

**Tableau 9:** Age moyen de perte osseuse selon différentes études.

## 2. Le sexe :

Plusieurs études se sont intéressées également à l'impact du sexe sur la perte osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin avec des résultats divergents.

Dans une étude, le sexe masculin était un facteur de risque indépendant significatif d'ostéoporose dans les deux sites. La plupart des groupes n'ont signalé aucune différence significative entre les sexes et une seule étude s'est penchée spécifiquement sur les hommes atteints de MICI. Robinson et al ont étudié le profil hormonal de 48 hommes atteints de MC [104] et ont trouvé des preuves biochimiques d'hypogonadisme chez seulement 3 patients, dont 2 présentaient une ostéopénie. Trois des patients masculins (6,5 %) présentant une DMO réduite étaient hypogonadiques. Ce chiffre est inférieur à ce que l'on pourrait attendre étant donné le nombre de patients prenant des corticostéroïdes qui pourraient entraîner une suppression des taux de gonadotrophine, de testostérone et de SHBG.[13]Plusieurs autres études ont confirmé le sexe masculin comme facteur de risque de perte osseuse.[10, 33, 61, 105, 110]

D'autres études ont démontré que les hommes et les femmes présentaient généralement des DMO similaires dans les deux sites sans prédominance de perte osseuse dans l'un ou l'autre groupe.[19, 20, 27, 30, 73, 98, 112, 133]

Le sexe féminin a été associé à une DMO plus faible dans une étude portant sur des patients atteints de la MC et de la RCH[76] et a été considéré prédictif de perte osseuse par Haugeberg et al.[52]

Ces résultats divergents sont d'autant plus surprenants que l'on sait que les femmes présentent un risque plus élevé de développer une ostéoporose. Cela pourrait à nouveau s'expliquer par le manque d'études à grande échelle et par le fait qu'une étude ne porte que sur les femmes préménopausées. La seule étude basée sur un registre a conclu que le sexe féminin était un facteur de risque d'ostéoporose.[131]

Notre étude a retrouvé que la perte osseuse était prédominante chez les femmes (60 % par rapport à 47 % chez les hommes).

### **3. L'antécédent de la corticothérapie :**

La participation controversée de la thérapie glucocorticoïde (GC) dans la pathogenèse de la perte osseuse dans les MICI a encore des lacunes à combler. Il semble qu'il existe une relation importante entre la dose, la durée et le mode de traitement par GC et que ces facteurs soient liés à l'incidence des fractures pathologiques. Certaines études indiquent que des fractures sont présentes chez 30 à 50 % des patients sous traitement par GC pour des maladies chroniques [69] et plusieurs études ont démontré que la posologie est associée à la DMO [51,70-73].

Dans les manuels d'ostéologie, les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (MII), de polyarthrite rhumatoïde (PR) et de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et présentant une diminution de la DMO sont classés dans la catégorie des ostéoporoses induites par les stéroïdes. Il est clairement établi que l'utilisation à long terme de stéroïdes diminue la densité osseuse .[123] Mais il existe également des preuves irréfutables qu'il existe des sous-groupes de patients atteints de MICI ayant reçu une corticothérapie à long terme sans perte osseuse significative et des patients n'ayant jamais reçu de corticoïdes qui présentent une réduction significative de la densité osseuse lombaire au moment du diagnostic de leur maladie inflammatoire de l'intestin.[108] Cela suggère que d'autres facteurs jouent un rôle important dans la physiopathologie de la perte osseuse dans les MICI.[103]

Cependant, chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques comme les MICI et la polyarthrite rhumatoïde, il est impossible de faire la distinction entre l'impact de la prise de corticoïdes et les conséquences de l'inflammation chronique elle-même sur la densité osseuse. Par conséquent, diverses études démontrent des effets dose-dépendants des corticostéroïdes sur la densité osseuse chez les patients atteints de MICI, tandis que d'autres études n'ont pas montré d'associations significatives.

Dans 5 études, la dose totale de corticostéroïdes était inversement associée à la DMO [2, 14, 22, 62, 65]. En effet, il est bien connu que les patients recevant des corticostéroïdes présentent de faibles niveaux d'ostéocalcine en raison d'un effet direct sur les ostéoblastes. [50] La diminution du taux sérique d'ostéocalcine se produit quelques jours après le début de la corticothérapie, de manière dose-dépendante. [53] Cette observation est parallèle à la période de

diminution rapide de la masse osseuse qui survient peu après le début de la corticothérapie, avec un plateau par la suite.[45] D'autres études ont établi que la corticothérapie induit indirectement la perte osseuse par la suppression de l'absorption intestinale active de calcium dépendante de la vitamine D, médiée par la protéine intestinale de liaison au calcium, la calbindine-D.[19, 27]

Par contre, Bjarnasson et al.[21] n'ont montré aucun effet de l'utilisation actuelle de corticostéroïdes sur la DMO. Une autre étude n'a pas trouvé de corrélation significative entre le Z-score initial ou le pourcentage de changement annuel de la DMO et la durée de la période pendant laquelle les patients ont été traités par corticothérapie.[122] La perte osseuse induite par les glucocorticoïdes est généralement plus sévère dans les régions du squelette contenant de l'os trabéculaire. Cependant, la colonne lombaire était la moins touchée, ce qui suggère qu'un traitement de courte durée à la prednisolone n'avait pas d'effets délétères sur la masse osseuse.

Les études sur la perte osseuse et les MICI sont divisées quant à l'impact des corticostéroïdes sur la DMO. Certaines études ont montré une relation inverse significative entre la dose de stéroïdes à vie et la DMO tandis que d'autres n'ont pas pu montrer une telle relation.

Dans notre série, aucune association n'a été retrouvée entre la dose cumulée de corticothérapie et la perte osseuse.

#### **4. L'ancienneté de la maladie :**

Sur la base de certaines études,[21, 49, 117] on a constaté que la durée du processus inflammatoire n'avait pas d'influence significative sur la DMO chez tous les patients.[117] Malgré cela, Pollak et al. ont signalé une corrélation

inverse mais significative entre la durée de la maladie et la DMO [100]. Cependant, une durée de la maladie plus longue ne reflète pas nécessairement une maladie grave, car les patients présentent une activité et une gravité variables malgré une longue histoire de MICI. Habetzion et al. ont décrit que la différence dans la littérature peut être liée au manque d'ajustement de l'âge, puisque l'âge est le prédicteur le plus important de la perte osseuse.[49]

Cinq études basées sur trois cohortes ont analysé les facteurs de risque d'une modification de la DMO sur une période donnée [62, 76, 127, 131]. Le suivi des études variait entre 2 ans [62] et  $6,49 \pm 3,09$  ans [131]. Une étude ne comprenait que des patients atteints de MC [62]. Les patients atteints de la MC semblaient présenter un risque accru de développer une DMO plus faible ou une ostéoporose au fil du temps, tandis que les patients atteints de la RCH ne présentaient pas un tel risque accru.

Notre travail a objectivé une corrélation presque significative entre la durée de l'évolution de la maladie et la perte osseuse.

### **5. L'indice de masse corporelle :**

Un faible indice de masse corporelle est considéré comme un facteur de risque non conventionnel non inclus dans les recommandations actuelles. Atreja et al. a confirmé les résultats d'une étude antérieure de Kornbluth et al. sur la pertinence des recommandations américaines concernant le dépistage de l'ostéoporose chez la population des MICI [70]. Plus des deux tiers des patients (70,9 %) du groupe " à risque " selon les recommandations présentaient une faible DMO et la majorité d'entre eux ont été mis sous agents antirésorptifs pour remédier à cette situation. L'âge et l'utilisation de stéroïdes étaient associés au risque de faible DMO. Cependant, environ la moitié (53,7%) des patients sans

facteur de risque conventionnel (groupe "non à risque") présentaient une ostéopénie ou une ostéoporose. [11] Cela montre que la valeur prédictive négative de l'approche de dépistage basée sur les recommandations n'est pas bonne et qu'un nombre important de patients à risque peut ne pas être détecté si seuls les facteurs de risque conventionnels sont pris en compte.

Atreja et al. a montré qu'un faible IMC était le facteur de risque indépendant le plus important pour l'ostéoporose, les patients à faible IMC étant trois fois plus susceptibles de souffrir d'ostéoporose, indépendamment des directives de dépistage. L'ajout de l'IMC faible aux recommandations permettra de dépister la majorité des patients dont la DMO est faible.

Les résultats de cette étude sont cohérents avec la littérature émergente qui montre qu'un faible IMC est un facteur de risque important de faible DMO dans la population atteinte ou non de MICI. En fait, l'IMC faible est inclus dans le modèle prédictif du risque de fracture de l'OMS (FRAX) qui est basé sur des données provenant de neuf cohortes internationales et validé dans plusieurs autres cohortes indépendantes avec une distribution géographique étendue [64]. En 2006, Bartram et al [13] ont signalé une association indépendante entre un faible IMC et l'ostéoporose chez les patients atteints de la MC au Royaume-Uni. Dans une étude ultérieure portant sur la population écossaise, Noble et al. ont montré une corrélation linéaire entre le T-score au niveau du rachis lombaire et l'IMC chez les patients atteints de la MC [94].

La Société britannique de gastroentérologie soutient qu'un IMC bas est un facteur de risque important de faible DMO, non seulement chez les patients atteints de la MC mais aussi chez ceux atteints de la RCH d'où l'intérêt d'un dépistage chez cette population.[113]

Notre série a démontré qu'un faible indice de masse corporelle était un facteur prédictif de perte osseuse au cours des MICI.

## **6. Vitamine D et facteurs inflammatoires et génétiques :**

### **a. Vitamine D :**

La vitamine D peut jouer un rôle différent dans la RCH et dans la MC.[2] Par exemple, une étude rétrospective portant sur 30 patients atteints de MC et 18 patients atteints de RCH a montré que la prévalence d'une faible DMO était plus élevée chez les patients atteints de RCH ; cependant, seuls 55 % des patients atteints de RCH présentaient une carence en vitamine D, contre 83 % des patients atteints de MC [120].

En revanche, une étude japonaise a montré que les patients atteints de la maladie cœliaque avaient des taux de vitamine D significativement plus bas et des scores de DMO inférieurs à ceux des patients atteints de RCH [71]. Les auteurs de l'étude ont noté que ces facteurs étaient associés à la consommation de graisses des patients, mais pas à leur apport oral en vitamine D. Les faibles taux de vitamine D ont été corrélés de manière significative avec la consommation de graisses des patients.

Une corrélation significative a été établie entre de faibles taux de vitamine D et une faible DMO chez des patients portugais atteints de MICI [121], chez des patients asiatiques atteints de MICI vivant en Égypte [38], chez des patients iraniens atteints de RCH [118] et chez des patients japonais atteints de RCH [93].

Dans l'étude de cohorte du Manitoba portant sur des patients atteints de MICI récemment diagnostiqués, les faibles taux de vitamine D étaient en

corrélation avec une DMO de base plus faible. Les patients dont les taux de vitamine D se sont améliorés au cours du suivi ont également bénéficié d'une augmentation de la DMO totale, ce qui suggère qu'une optimisation précoce de la vitamine D peut prévenir les maladies osseuses liées aux MICI [75].

Notre étude n'a pas prouvé l'existence d'une corrélation entre le taux de vitamine D et la perte osseuse aussi bien chez les patients atteints de RCH que ceux atteints de MC.

### **b. Les marqueurs de l'inflammation :**

Les MICI sont à la base une maladie inflammatoire, et il existe de nombreux mécanismes par lesquels l'inflammation systémique peut affecter négativement le métabolisme osseux.[128]

L'inflammation dans les MICI est principalement médiée par la suractivation des lymphocytes T [3], qui entraîne à son tour une augmentation des cytokines connues pour stimuler la production et la maturation des ostéoclastes, les cellules responsables de la résorption osseuse. Plus précisément, les ostéoclastes se développent à partir de leurs cellules précurseurs sous l'influence du facteur nucléaire kappa B  $\text{NF-}\kappa\beta$ , qui est produit lorsque le récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B (RANK) est stimulé [23].

Dans le cadre d'une inflammation intestinale chronique, les cellules T augmentent la production du ligand soluble de RANK (RANK-L), qui se lie à RANK, générant le  $\text{NF-}\kappa\beta$  qui régule la transcription de l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8 et d'autres peptides essentiels à la réponse inflammatoire, notamment le  $\text{TNF-}\alpha$ , les molécules d'adhésion et les chimiokines, favorisant à son tour l'activité excessive des ostéoclastes [91].

À l'inverse, les ostéoblastes produisent un inhibiteur de RANK appelé ostéoprotégérine (OPG), qui peut augmenter en réponse à des niveaux croissants de sRANK-L. L'augmentation des niveaux d'OPG contrecarre l'activité des ostéoclastes, mais pas suffisamment pour empêcher complètement la perte osseuse [18]. On pense que les niveaux d'OPG restent élevés au fur et à mesure que l'inflammation se poursuit, ce qui peut théoriquement limiter le taux de perte osseuse en cours dans le cadre d'une inflammation chronique prolongée [41].

Ghosh et al. ont montré que les patients atteints de la maladie de Crohn avaient des T-scores significativement plus bas au moment du diagnostic avant toute thérapie médicamenteuse, ce qui suggère que l'inflammation non traitée peut être responsable de la perte de DMO [124]. Par ailleurs, il a été démontré que les traitements à base de non-glucocorticoïdes qui diminuent l'inflammation liée aux MICI ont des effets bénéfiques sur la DMO [136].

Cependant, dans la cohorte des MICI de l'Université du Manitoba, l'activité de la maladie n'a pas été corrélée à l'évolution de la DMO sur un suivi médian de 4,3 ans, bien que l'activité des symptômes rapportée par les patients ne soit pas nécessairement liée à l'inflammation [127]. Dans une étude connexe, des chercheurs du Manitoba ont évalué le risque indépendant d'ostéoporose chez 1 200 personnes atteintes de MICI ayant subi une DXA, par rapport à plus de 44 400 personnes non atteintes de MICI. Après prise en compte de l'âge, du sexe, de l'IMC, de l'utilisation de glucocorticoïdes et de thérapies anti-ostéoporotique, on a constaté une augmentation relative d'environ 50 % du risque d'ostéoporose (score T  $\leq$  -2,5) sur un ou plusieurs des sites de mesure standard (hanche totale, col du fémur, grand trochanter, colonne lombaire) chez les personnes atteintes de MC, alors qu'aucune augmentation n'a été observée chez les personnes

atteintes de RCH [126]. Cependant, l'effet absolu des MICI était très faible, avec des diminutions moyennes du score T allant de 0,05 à 0,10 sur les différents sites de mesure. Cette étude n'a pas été en mesure d'évaluer directement le degré d'inflammation présent au cours de la maladie, de sorte qu'il n'est pas certain que l'inflammation ou d'autres facteurs associés soient responsables du risque accru d'ostéoporose chez les personnes atteintes de MICI.

Au cours de notre travail, le dosage des marqueurs de l'inflammation n'a pas été effectué vu leurs non disponibilités.

### **c. Les facteurs génétiques :**

Les récentes découvertes de voies de transduction du signal et de facteurs de transcription essentiels à la différenciation et à la fonction des ostéoblastes ont ouvert de nouvelles approches pour comprendre la pathogenèse de l'ostéoporose.[6]

L'identification du rôle critique de la voie de signalisation Wnt (gènes sans ailes) dans la régulation de la fonction des ostéoblastes est particulièrement intéressante, car il a été démontré qu'elle jouait un rôle important dans la détermination de la masse et de la solidité osseuses.[45] Les mécanismes précis par lesquels la signalisation Wnt modifie la fonction ostéoblastique ne sont pas entièrement compris, mais il existe des preuves que la voie canonique de la  $\beta$ -caténine est impliquée et qu'il existe une interaction avec la protéine morphogénétique osseuse 2.[86] L'inhibition de la croissance du squelette par les glucocorticoïdes pourrait être médiée par des effets sur la signalisation Wnt.[95] L'identification des récepteurs de la vitamine D dans les cellules mononucléaires du sang périphérique a suscité un intérêt précoce pour la vitamine D en tant que régulateur du système immunitaire.[5] La carence en

vitamine D a été associée à plusieurs maladies différentes, y compris l'ostéoporose médiée par le système immunitaire, comme les maladies inflammatoires de l'intestin.

## **7. Les antécédents chirurgicaux :**

Certaines études ont montré que la chirurgie peut être liée à une perte osseuse plus importante chez les patients atteints de MICI. Gupta et al. [48] ont étudié un total de 126 patients atteints de MICI avec stomie, et la plupart d'entre eux avaient une MC et une iléostomie. Une prévalence de 29 % de faible DMO a été constatée et la présence de fractures était 5 fois plus fréquent chez ces patients.

Shen et al. [116] ont mené une étude cas-témoins sur 327 patients atteints de RCH ayant subi une proctocolectomie totale avec poche iléale. Ils ont constaté une prévalence de 32 % de faible DMO chez ces patients.

Dans une autre étude, aucune association n'a été trouvée entre les antécédents chirurgicaux et l'évolution de la DMO. Cependant, ce résultat peut être dû au petit nombre de malades soumis à la chirurgie et à son type. Un seul patient atteint de RCH avait subi une colectomie complète avec poche iléale et aucun cas de maladie de Crohn n'avait une stomie lorsque l'ostéodensitométrie a été réalisée.[78]

Dans notre travail, on n'a pas objectivé une association significative entre les antécédents chirurgicaux et la perte osseuse chez les patients atteints de MICI.

Le tableau suivant est une comparaison entre les entre les différents facteurs de risque ainsi que les résultats obtenus au cours de deux autres études.

Les facteurs de perte osseuse	Khan et al. (2020)[68]		Van Hogzand et al. (2006)[57]		Notre étude (2023)	
	DMO basse	P	DMO basse	P	DMO basse	P
Age (moyenne)	43.65	0.001	51	0.001	39	0.138
IMC en Kg/ m <sup>2</sup>	21	0.531	-	-	18.90	< 0.001
Antécédent de corticothérapie	-	-	55 %	0.080	94 %	0.556
Antécédents de chirurgie	-	-	16 %	-	32 %	0.762
Ancienneté de la maladie (mois)	48	0.006	25	0.006	54.2	0.071

**Tableau 10:** Tableau comparatif des différents facteurs de risque avec les autres études

#### **IV. Les complications de la perte osseuse :**

L'ostéoporose et la perte osseuse sont cliniquement silencieuses en l'absence de fracture, mais leur présence est un facteur de risque majeur qui prédispose au développement de fractures non traumatiques, en particulier de la hanche, de la colonne lombaire et de la partie distale de l'avant-bras. Les fractures de la hanche sont associées à une morbidité et une mortalité importante : 16 à 23 % des femmes et 28 à 51 % des hommes mourront dans l'année qui suit une fracture de la hanche, et 50 % d'entre eux souffriront d'une perte de mobilité permanente [15, 90].

Les MICI ont été identifiées comme un facteur de risque de fracture. Bernstein et al. ont constaté que les sujets atteints de MICI sont plus susceptibles de subir une fracture majeure associée à l'ostéoporose (hanche, colonne lombaire, poignet) que les témoins appariés, sans qu'il y ait de différence entre la MC et la RCH[16] . Des résultats similaires ont également été rapportés dans des analyses européennes [26]. A l'inverse, Vestergaard et al. ont constaté un risque accru de fracture uniquement chez les femmes ménopausées atteintes de MC, sans augmentation chez celles atteintes de RCH, bien que l'utilisation à long terme de glucocorticoïdes ait été associée à un risque plus élevé de fracture [138].

Inversement, Loftus et al. n'ont pas montré de différences significatives dans les taux de fractures, globaux ou liés à l'ostéoporose, entre les cas de MICI et les témoins après 20 ans de suivi [82]. Cependant, l'échantillon de cette étude était relativement petit, et il est donc possible qu'elle n'ait pas eu la puissance nécessaire pour détecter une augmentation de 30 à 60 % du risque de fracture. Ces études ne permettent pas de déterminer clairement si l'augmentation du

risque de fracture est liée à l'évolution de la maladie elle-même ou à des différences de comportement, d'habitudes corporelles et d'utilisation de médicaments. Dans la seule étude qui a pu contrôler simultanément la DMO et d'autres facteurs de risque connus de fracture, les MICI ont été associées de manière indépendante à une multiplication par deux du risque de fracture de la hanche [125] . En raison de la faible fréquence des fractures de la hanche dans l'ensemble des données, il n'a pas été possible de déterminer un risque différentiel entre la MC et la RCH. De plus, cette étude s'est limitée aux personnes atteintes de MICI qui ont été spécifiquement orientées vers une mesure de la DMO et, en raison du biais d'orientation, il se peut que le risque de fracture soit plus élevé chez ces personnes que chez les patients atteints de MICI qui n'ont pas subi de DXA. En outre, les facteurs de risque traditionnels de fracture, notamment l'âge, le sexe, l'IMC, les antécédents de fracture, l'utilisation de glucocorticoïdes, le tabagisme et une faible DMO, sont apparus comme les principaux déterminants du risque global de fracture liée à l'ostéoporose dans cet ensemble de données.

Globalement, bien que les patients atteints de MICI puissent être exposés à un risque accru de fracture, l'ampleur du risque semble être relativement faible, et il est probable qu'il soit plus important chez ceux qui présentent d'autres facteurs de risque de fracture, ou chez ceux dont la maladie est plus grave. Par conséquent, le risque de fracture n'est pas nécessairement accru pour toutes les personnes atteintes de MICI, et la décision de dépister l'ostéoporose chez certains patients doit être basée sur la présence de facteurs de risque cliniques.

## V. Traitement :

### 1. Les thérapies non pharmacologiques :

Plusieurs thérapies non pharmacologiques sont recommandées pour tous les patients présentant un risque d'ostéoporose(Figure 20 ), y compris ceux souffrant d'une maladie inflammatoire de l'intestin.[31] Il s'agit notamment d'exercices réguliers de mise en charge (qui améliorent la densité minérale osseuse et diminuent le risque de chute grâce à l'augmentation de l'agilité, de la force et de l'équilibre), de l'évitement du tabagisme et de la limitation de la consommation d'alcool, et de la prévention des chutes [140]. Il est important que les patients et les médecins reconnaissent les facteurs de risque de chute, car nombre d'entre eux peuvent être facilement corrigés.

Exercice régulier de mise en charge
Éviter ou arrêter le tabac
Consommation limitée d'alcool
Mettre l'accent sur une meilleure alimentation, en particulier sur la vitamine D et le calcium
Recours à des stratégies de prévention des chutes

**Figure 20:** Les traitements non pharmacologiques

### 2. Les thérapies pharmacologiques :

#### a. Calcium et vitamine D :

L'AGA (American College Of Gastroenterology), la BSG (British Society of Gastroenterology) et l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) recommandent que les patients présentant un risque d'ostéoporose ou souffrant de perte osseuse reçoivent une supplémentation en calcium et en vitamine D.

La recommandation pour les jeunes hommes et les femmes préménopausées est un apport quotidien de calcium élémentaire de 1000 mg, provenant soit de l'alimentation, soit d'une supplémentation. Les hommes et les femmes de plus de 50 ans ont besoin de 1500 mg de calcium. Un apport en vitamine D de 400 à 800 UI/jour devrait être suffisant pour les personnes relativement en bonne santé, mais les patients souffrant de malabsorption intestinale, d'insuffisance rénale chronique ou confinés à la maison peuvent avoir besoin d'une quantité plus importante. Une supplémentation en 25-hydroxyvitamine D à des niveaux  $\geq 30$  ng/mL ou 75 nmol/L est préférable pour les patients souffrant d'une carence en vitamine D.[140]

### **b. Les biphosphonates :**

Les bisphosphonates ont été approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez les patients souffrant d'ostéoporose connue, de fractures atraumatiques et chez les patients qui ne peuvent pas arrêter les corticostéroïdes après 3 mois d'utilisation. Si les patients sont sous corticostéroïdes pendant plus de 3 mois ou s'ils sont considérés comme présentant un risque élevé en raison d'autres facteurs de risque, la BSG recommande de procéder d'abord à une DXA, puis d'envisager un traitement par bisphosphonates si le T-score est  $< -2,5$ . [7]

La BSG recommande également un traitement par bisphosphonates dès le début de la corticothérapie si le patient est âgé de plus de 65 ans. Un essai en double aveugle portant sur 61 patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin et randomisés pour recevoir pendant 12 mois soit 5 mg de risédronate par jour, soit un placebo (tous ont reçu 600 mg de carbonate de calcium par jour) a montré une amélioration de 2,0 % et de 1,9 % de la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale et de la hanche, respectivement[54].

Dans une étude prospective, d'une durée d'un an, 81 femmes ostéoporotiques atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin ont été traitées par risédronate ou placebo.[97] Des différences significatives de densité minérale osseuse au niveau du rachis lombaire, du trochanter et du col du fémur ont été constatées entre ces deux groupes à 1, 2 et 3 ans. Il est important de noter que le risque cumulé de fractures vertébrales et non vertébrales était significativement plus faible dans le groupe risédronate que dans le groupe placebo. Ces données suggèrent que les bisphosphonates sont sûrs et efficaces chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin.

### **c. L'hormone parathyroïdienne (PTH) :**

Le tériparatide est un analogue synthétique de l'hormone parathyroïdienne qui active la voie Wnt/bêta-caténine dans les ostéoblastes, augmentant ainsi la formation osseuse. L'inhibition de la formation osseuse étant un mécanisme clé de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, les agents anabolisants tels que le tériparatide pourraient jouer un rôle essentiel dans le traitement de cette maladie.[53]

Comparé à l'alendronate dans le traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes lors d'un essai contrôlé randomisé de 36 mois, le tériparatide a été associé à une augmentation de la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale, de la hanche et du col du fémur et moins de nouvelles fractures vertébrales. En outre, une méta-analyse réalisée en 2016 a montré que le tériparatide était efficace pour prévenir les fractures vertébrales chez les utilisateurs de glucocorticoïdes.[8]

Malgré les données indiquant que le tériparatide réduit le risque de fractures vertébrales radiographiques davantage que les bisphosphonates, les guidelines 2022 de l'ACR le recommandent comme deuxième option après les bisphosphonates, en raison de son coût plus élevé et de son mode d'administration peu pratique (injections quotidiennes).[24]

Cependant, Hayat et al. recommandent qu'il soit considéré comme une option de première ligne chez les patients qui présentent au moins une fracture vertébrale de grade 2 ou plus (sur une échelle de 1 à 4), sur la base d'une analyse de la littérature. La perte osseuse est rapide après l'arrêt du tériparatide, de sorte qu'un agent antirésorptif doit être mis en place peu après .[53]

#### **d. Denosumab :**

Le dénosumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie au RANKL pour bloquer l'activation du RANK, avec une demi-vie qui est longue et une activité antirésorptivetrès puissante. Le dénosumab 60 mg administré en injection sous-cutanée tous les 6 mois empêche la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes, réduisant ainsi le risque de fracture ostéoporotique.[67]

Il s'agit du premier et du seul inhibiteur du RANKL à recevoir une autorisation réglementaire et du premier traitement par anticorps approuvé pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, ayant reçu les autorisations initiales de mise sur le marché.

L'ACR ne recommande pas son utilisation vu l'absence de données suffisantes chez les patients traités par des puissants agents immunosuppresseurs.

### **e. L'hormonothérapie :**

L'œstrogénothérapie est approuvée par la FDA pour la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ou les femmes préménopausées hypogonadiques, mais les risques et les avantages doivent être évalués avant d'entamer le traitement. La Women's Health Initiative a constaté que 5 ans d'hormonothérapie réduisaient le risque de fractures de la hanche et des vertèbres de 34 %, tout en réduisant le risque d'autres fractures ostéoporotiques de 23 %.[7] Cependant, la Women's Health Initiative a également montré un risque accru de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde avec le traitement par œstrogènes et progestatifs.[7] À la lumière de ce qui précède, il est recommandé d'utiliser l'œstrogénothérapie substitutive à la dose efficace la plus faible et pour la durée la plus courte possible.

Le raloxifène, modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques, a également été approuvé pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Dans une étude comparant le raloxifène à un placebo, la différence moyenne de densité minérale osseuse était de  $2,4 \pm 0,4$  % au niveau de la colonne lombaire, de  $2,4 \pm 0,4$  % au niveau de la hanche et de  $2,0 \pm 0,4$  % au niveau de l'ensemble du corps après 24 mois de traitement. [7] Une autre étude a montré une réduction du risque de fractures vertébrales de 30 à 50 % sur 36 mois.[7]

Cependant, les effets secondaires comprennent un risque accru de thrombose veineuse profonde, des bouffées de chaleur et des crampes dans les jambes. L'AGA recommande qu'un rhumatologue participe à la décision d'utiliser un modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques chez les patientes

souffrant d'une maladie gastro-intestinale, et le BSG et l'ACR recommandent leur utilisation chez les femmes ménopausées qui présentent une intolérance aux bisphosphonates .[24]

#### **f. Corticostéroïdes et agents immunomodulateurs :**

Alors que les stéroïdes à action systémique sont un facteur majeur d'ostéoporose dans les maladies inflammatoires de l'intestin, un corticostéroïde à action locale, le budésonide, est de plus en plus utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique en raison de l'absence d'effets systémiques.

Une étude cas-témoins récente a examiné le budésonide et différentes formulations d'autres stéroïdes administrés par voie orale, notamment la prednisone/prédnisolone, la méthylprednisolone et l'hydrocortisone[139]. La prednisone/prédnisolone orale a été associée à une augmentation dose-dépendante du risque de fracture à partir d'une dose d'environ 6,7 mg/jour. Le budésonide et l'hydrocortisone par voie orale n'ont pas été associés à une augmentation du risque global de fracture.

Un autre essai randomisé multicentrique portant sur 272 patients a montré que le traitement par budésonide, comparé au traitement par prednisolone, permettait de mieux préserver la masse osseuse [109]. Les patients naïfs de corticostéroïdes traités par prednisolone ont perdu plus de masse osseuse que ceux traités par budésonide, en particulier au cours des six premiers mois de traitement. Dans le groupe de patients de cette étude, une différence significative dans le changement de la densité minérale osseuse entre les groupes de traitement était évidente à partir de 6 mois, lorsque le pourcentage de changement par rapport à la ligne de base était de -0,90 % chez les patients

traités au budésonide contre -3,35 % chez les patients traités par prednisolone ( $P = 0,002$ ).

Ces études illustrent comment la diminution des corticostéroïdes systémiques et la réduction de l'inflammation peuvent avoir un impact positif sur la densité minérale osseuse.

L'AGA et la BSG recommandent de réduire au minimum les doses de corticostéroïdes et préconisent l'utilisation précoce d'immunomodulateurs pour atteindre cet objectif. Dans une étude portant sur 137 patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin, ceux qui étaient en rémission présentaient des scores de densité minérale osseuse (Z-scores) plus élevés par rapport à leur âge que ceux qui avaient une maladie active, et ce en corrélation avec la durée de la rémission.[7] En fait, après 3 ans de rémission de la maladie, la densité minérale osseuse s'approchait de la normale par rapport aux patients témoins appariés à leur âge. En outre, les patients traités à l'azathioprine présentaient des scores Z significativement plus élevés, ce qui est lié à la capacité du médicament à induire une rémission de la maladie plutôt qu'à un effet direct du traitement. La dose cumulative de stéroïdes était légèrement plus élevée dans le groupe avec une maladie active que dans le groupe en rémission.[7]

Le traitement anti-TNF- $\alpha$  a-t-il un effet positif sur la densité minérale osseuse et réduit-il le risque de fracture ? Quelques études ont examiné cette question, mais elles sont limitées par la petite taille de l'échantillon ou par des paramètres non cliniques [4]. Une étude rétrospective a montré une augmentation plus importante de la densité minérale osseuse avec l'anticorps monoclonal anti-TNF- $\alpha$ , l'infliximab, administré en même temps que des bisphosphonates, par rapport aux bisphosphonates seuls, alors que l'infliximab

seul n'a pas réussi à augmenter la densité minérale osseuse[66] . Les auteurs ont émis l'hypothèse qu'une étude plus puissante pourrait détecter une augmentation significative de la densité minérale osseuse avec l'anti-TNF- $\alpha$  seul. Les mécanismes par lesquels le traitement anti-TNF- $\alpha$  pourrait réduire la perte osseuse dans les maladies inflammatoires de l'intestin n'ont pas été étudiés chez l'homme. Le traitement anti-TNF- $\alpha$  peut fournir une protection directe contre la destruction osseuse médiée par les ostéoclastes en supprimant le TNF- $\alpha$ , un puissant activateur des ostéoclastes. Il pourrait également jouer un rôle plus indirect en atténuant la maladie inflammatoire, en réduisant d'autres activateurs des ostéoclastes tels que l'IL-6 et l'IL-1, et en améliorant l'état nutritionnel du patient.

Nous supposons que les mécanismes directs et indirects peuvent jouer un rôle dans la préservation ou l'augmentation de la densité minérale osseuse chez les patients traités. Bien que l'ensemble des informations disponibles soit favorable à la thérapie anti-TNF- $\alpha$ , d'autres études avec des critères d'évaluation cliniquement pertinents, y compris la réduction des fractures, sont nécessaires pour élucider son rôle dans la prise en charge de l'ostéoporose dans le cadre des maladies inflammatoires de l'intestin.

## **VI. Les guidelines du dépistage :**

### **1. Crohn's and colitis foundation (CCF) :**

Les guidelines de la CCF en 2020 recommandent le dépistage de la perte osseuse par une DEXA scan (centrale et vertébrale) chez tous les patients atteints de MICI qui présentent des facteurs de risque d'ostéoporose. Ces facteurs de risque comprennent un faible IMC, une exposition cumulative aux stéroïdes de plus de 3 mois, les fumeurs, les femmes ménopausées et l'hypogonadisme. Si le DEXA scan initial est négatif, il convient d'envisager un nouvel examen au bout de 5 ans, à moins qu'il n'existe d'autres facteurs aggravants (par exemple, une utilisation accrue de stéroïdes).

### **2. L'American College of Gastroenterology (ACG) :**

Les guidelines 2017 de l'American College of Gastroenterology (ACG) recommandent le dépistage de la perte osseuse chez les patients atteints de MICI par un test de densité minérale osseuse (DMO) au moment du diagnostic et "périodiquement" après le diagnostic.[39] Plus précisément, certains gastroentérologues ont préconisé une évaluation de la DMO au moment du diagnostic initial, puis à nouveau dans un délai d'un an. Cependant, les recommandations de 2017 indiquent qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour soutenir ce protocole.[39] Par conséquent, ces guidelines reprennent par défaut celles fournies pour la population générale, bien que certaines d'entre elles varient également d'une société à l'autre.

En règle générale, l'absorptiométrie biénergétique à X (DEXA) est la modalité de choix pour l'évaluation de la DMO. Au minimum, les femmes ménopausées âgées de 65 ans et plus et les hommes âgés de 70 ans et plus

doivent faire l'objet d'un dépistage, quel que soit le statut de la MICI.[39] Certains patients exposés de manière significative aux corticostéroïdes doivent faire l'objet d'un dépistage plus fréquent, notamment les patients recevant des doses  $>7,5$  mg/jour d'équivalent de prednisone pendant plus de 3 mois consécutifs.

### **3. The British Society of Gastroenterology (BSG) :**

Avant de commencer à prendre des stéroïdes oraux, les patients doivent faire évaluer leur risque de fracture. Pour les patients âgés de plus de 40 ans, l'outil d'évaluation du risque de fracture (FRAX) peut être utilisé pour évaluer la probabilité à 10 ans d'une fracture ostéoporotique majeure (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). Les patients ayant un score FRAX élevé (score  $\geq 20\%$  fractures majeures et  $\geq 3\%$  fractures de la hanche), ceux âgés de moins de 40 ans présentant des facteurs de risque ou ceux recevant des traitements prolongés (plus de 3 mois) ou répétés de corticostéroïdes oraux doivent faire évaluer leur densité minérale osseuse par densitométrie osseuse.[80, 99] Il convient de noter que FRAX ne fait pas de distinction entre l'utilisation passée et actuelle de corticostéroïdes, ni ne stratifie le risque en fonction des doses supérieures à 7,5 mg, et le risque doit être ajusté en conséquence.[29, 63] Les patients sous stéroïdes à long terme doivent subir une nouvelle ostéodensitométrie à 1 an, et si elle est stable, à des intervalles de 2 à 3 ans, mais si elle diminue, elle doit être répétée tous les ans.

Les femmes et les hommes âgés de 70 ans ou plus, ayant déjà subi une fracture de fragilité, prenant des stéroïdes à haute dose (7,5 mg ou plus d'équivalent prednisolone), ou présentant un risque élevé d'après le score FRAX, doivent envisager un traitement de protection osseuse dès le début de la corticothérapie.

## **VII. Gestion interdisciplinaire de la perte osseuse au cours des MICI :**

### **1. Evaluation initiale :**

Au service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Tanger, on a choisi d'adopter une stratégie plutôt prédictive que curative. Tout patient candidat à une corticothérapie au long terme est adressé en consultation de rhumatologie pour une évaluation initiale du risque de fracture. Elle comprend une anamnèse détaillée passant en revue les facteurs de risque d'ostéoporose et les détails de l'utilisation des glucocorticoïdes, y compris les doses, la fréquence et la durée.

L'examen physique comprend le poids, la taille (à la recherche d'une diminution) et une évaluation approfondie des membres et de la colonne vertébrale, à la recherche de signes de fracture (déformations osseuses, sensibilité de la colonne vertébrale et cyphose).

Il est préférable que l'évaluation initiale soit effectuée dès que possible, idéalement les 6 mois suivant le début du traitement par glucocorticoïdes.

Pour évaluer le risque chez nos patients, le service de rhumatologie s'est basé principalement sur les guidelines de l'American College of Rheumatology (ACR) mis à jour en 2022 concernant la prévention et le traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes (GIOP).

A l'instar de leurs guidelines en 2017, les patients atteints de GIOP sont classés dans des groupes à risque faible, modéré ou élevé de fracture, le risque faible correspondant à une probabilité inférieure à 10 %, le risque modéré à une probabilité comprise entre 10 % et 19 % et le risque élevé à une probabilité d'au moins 20 % de subir une fracture ostéoporotique majeur (Tableau 1)

	Adultes âgés de $\geq 40$ ans	Adultes âgés de $< 40$ ans
<b>Haut risque de fracture</b>	Fracture(s) ostéoporotiques antérieure(s) OU $T \leq -2,5$ de la hanche ou de la colonne vertébrale OU FRAX® (ajusté aux GC) risque à 10 ans de FOM $\geq 20\%$ , hanche $\geq 3\%$ OU GC $\geq 30\text{mg/jour}$ ou doses cumulatives de GC $\geq 5$ grammes/an.	Fracture(s) ostéoporotiques antérieure(s) OU GC $\geq 30\text{mg/jour}$ OU doses cumulées de GC $\geq 5$ grammes/an
<b>Risque modéré de fracture</b>	FRAX® (ajusté aux GC) Risque à 10 ans de FOM $\geq 10$ et $< 20\%$ , de hanche $> 1$ et $< 3\%$ .	Traitement continu par GC $\geq 7,5$ mg/jour pendant $\geq 6$ mois ET (score Z de la DMO de la hanche ou de la colonne vertébrale $< -3$ ) OU (perte osseuse rapide $\geq 10\%$ au niveau de la hanche ou de la colonne vertébrale sur 1 à 2 ans).
<b>Risque faible de fracture</b>	FRAX® (ajusté aux GC) Risque à 10 ans de MOF $< 10\%$ , hanche $\leq 1\%$ .	Aucun des facteurs de risque susmentionnés, à l'exception du traitement par GC

**Tableau 11:** stratification du risque chez les patients candidats à un traitement par GC sur le long terme selon les recommandations de l'American College Of Rheumatology (ACR) 2022

FRAX® = <https://www.shef.ac.uk/FRAX/Tool.jsp> ; FOM = fracture ostéoporotique majeure ;

## 2. Outils FRAX :

Publié en 2008 par l'Organisation mondiale de la santé, l'outil d'évaluation du risque de fracture (FRAX ; <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx>) a été validé et est couramment utilisé dans la pratique clinique.

Il calcule la probabilité à 10 ans d'une fracture majeure de la colonne vertébrale, de l'avant-bras, de la hanche ou de l'épaule, ainsi que la probabilité à 10 ans d'une fracture de la hanche.

Les modèles FRAX ont été développés à partir de cohortes basées sur la population de différents pays du monde et sont subdivisés en fonction de la race. (Figure 21 )

**Questionnaire:**

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance  
Âge:  Date de Naissance: A:  M:  J:

2. Sexe  Masculin  Féminin

3. Poids (kg)

4. Taille (cm)

5. Fracture antérieure  Non  Oui

6. Parents ayant eu une fracture de la hanche.  Non  Oui

7. Actuellement Fumeur  Non  Oui

8. Glucocorticoïdes  Non  Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde  Non  Oui

10. Ostéoporose secondaire  Non  Oui

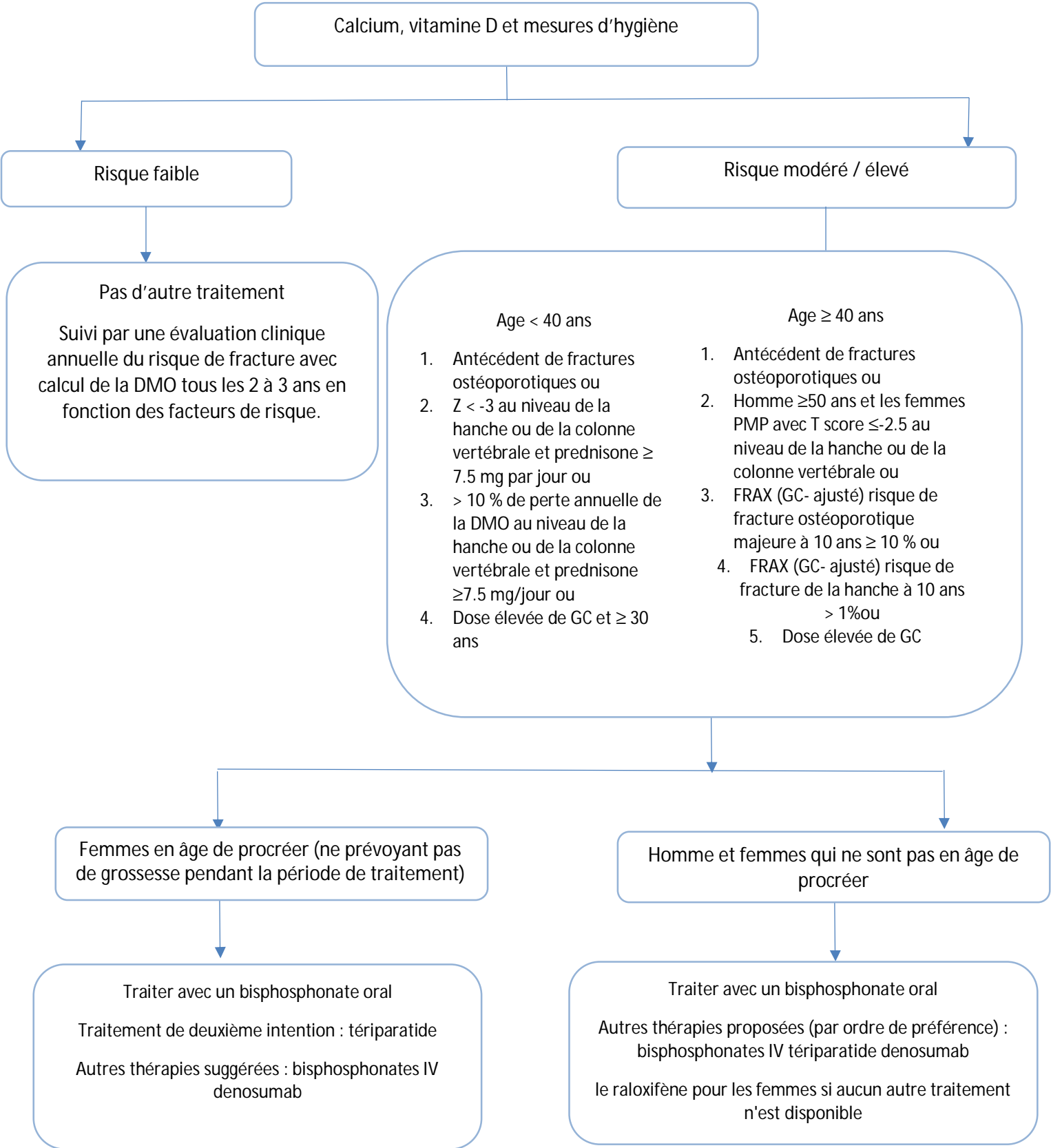
11. Acool trois unités par jour ou plus  Non  Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm<sup>2</sup>)  
Choisissez BMD

**Figure 21:** Outil FRAX pour l'évaluation du risque de fracture

### **3. Prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose glucocortico-induite :**

Les patients chez qui on a objectivé une perte osseuse ont bénéficié d'une prise en charge thérapeutique selon les recommandations de l'ACR concernant le traitement de l'ostéoporose glucocortico-induite. Nous avons choisi de regrouper leurs guidelines dans le schéma suivant :



**Figure 22:** Prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose glucocortico-induite selon les recommandations de l'American College Of Rheumatology 2017

#### 4. Suivi des patients au long terme :

Chaque année, les patients sous glucocorticoïdes doivent faire l'objet d'une évaluation complète par un rhumatologue , y compris une évaluation du risque de fracture, afin de déterminer la fréquence à laquelle la densité minérale osseuse doit être mesurée.[53]

Les adultes de moins de 40 ans doivent subir une ostéodensitométrie tous les 2 ou 3 ans s'ils présentent l'une des caractéristiques suivantes :

- Risque élevé de fracture (fractures ostéoporotiques antérieures)
- Glucocorticoïdes à forte dose (par exemple, prednisone 30 mg ou plus par jour, et dose cumulée 5 g par an)
- Densité minérale osseuse Z score -3 ou moins (hanche ou colonne vertébrale)
- Perte de densité minérale osseuse de la hanche ou de la colonne vertébrale de 10 % ou plus par an, ou autres facteurs de risque ostéoporotiques significatifs.

Les adultes âgés de 40 ans et plus doivent être réévalués en fonction de l'état de leur traitement. Les personnes sous glucocorticoïdes qui n'ont jamais commencé de traitement contre l'ostéoporose (à l'exception de la vitamine D et du calcium) doivent faire calculer leur score FRAX, avec une mesure de la densité minérale osseuse si possible, tous les 1 à 3 ans.

Les personnes sous glucocorticoïdes qui ont terminé leur traitement , ou pas et qui présentent des facteurs de risque de fracture élevés (y compris les fractures survenant après 18 mois de traitement), doivent subir une ostéodensitométrie tous les 2 à 3 ans.[53]

Aucune étude n'a évalué la durée du traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes. Les lignes directrices 2017 de l'ACR ont toutefois fourni un cadre pour la durée du traitement.

Chez les adultes âgés de 40 ans et plus prenant un bisphosphonate oral, le changement de traitement est recommandé sous condition si une fracture se produit après au moins 18 mois de traitement ou si la perte de densité minérale osseuse est supérieure à 10 % par an. Si l'échec du traitement est dû à une mauvaise absorption ou à une mauvaise observance, il convient d'envisager l'administration de bisphosphonates par voie intraveineuse. [24]

Pour les adultes âgés de 40 ans et plus qui ont suivi 5 ans de traitement par bisphosphonates oraux et qui présentent un risque modéré ou élevé de fracture, on peut :

- Poursuivre le traitement
- Switcher à un bisphosphonate intraveineux en cas de problème d'absorption ou d'observance.
- Switcher à une autre classe de médicaments.

Chez les adultes de 40 ans et plus, sous bisphosphonates ou autres, dont les glucocorticoïdes ont été arrêté et qui présentent un faible risque, le traitement contre l'ostéoporose devrait être suspendu. Cependant, le calcium et la vitamine D doivent être maintenus.[24]

### **VIII. Les limites de notre étude :**

Bien que notre travail ait réussi à prélever deux facteurs de risques de perte osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, il est important de noter que notre étude a ses limites.

L'une des principales limites était la petite taille de l'échantillon ainsi qu'une accessibilité à l'ostéodensitométrie. En effet, vu que notre service était implanté dans un hôpital régional, on était confronté à un accès limité à un grand nombre de participants ainsi que la réalisation des examens complémentaires nécessaires. Ceci dit, une collaboration entre les différents CHU du Maroc pourrait être intéressante pour un échantillon de grande taille, diversifié et donc une généralisation des résultats.

En outre, notre travail était le résultat d'une étude prospective et par conséquent susceptible de présenter des biais de sélection. En effet, l'inclusion de certains patients et l'exclusion d'autres, peut avoir entraîné certains biais.

Il faut aussi noter que notre recherche est un projet de thèse et donc très limitée dans le temps. Évidemment, ceci a affecté la durée du suivi des malades. L'établissement d'une relation de causalité entre MICI et perte osseuse nécessite des études à long terme avec des périodes d'observation prolongées pour saisir les changements de densité osseuse au fil du temps.

## **IX. Les perspectives de notre étude :**

Au cours de notre étude, nous avons constaté que bien que la perte osseuse soit une complication connue des MICI, il existe un sérieux manque de scores standardisés et validés pour le dépistage.

Notre département poursuivra cette étude dans le but de développer un système de notation complet pour le dépistage de la perte osseuse chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (MICI).

Le but de cette étude est de rassembler une large cohorte de patients atteints de MICI. L'ostéodensitométrie est utilisée pour calculer le dosage de la densité osseuse et on va également doser divers marqueurs biologiques. En combinant ces points de données, nous visons à créer un score de notation qui comprend des évaluations quantitatives et qualitatives afin que les médecins puissent évaluer et surveiller plus efficacement la santé osseuse des patients atteints de MICI.

En fin de compte, cette étude a le potentiel d'améliorer la détection précoce et la gestion de la perte osseuse chez les patients atteints de MICI, améliorant ainsi la qualité globale des soins pour ces patients.



# ***CONCLUSION***



L'ostéoporose pèse lourdement sur le système de santé actuel, en raison des coûts élevés qu'elle engendre, de l'augmentation du nombre d'hospitalisations et de la perte de temps de travail. On dispose d'informations considérables sur l'ostéoporose et les maladies inflammatoires de l'intestin, mais des travaux supplémentaires sont nécessaires.

Au fur et à mesure que l'on comprendra mieux la physiopathologie de ces maladies, de nouvelles modalités de traitement seront disponibles. Pour les médecins, il est important de reconnaître les facteurs de risque associés aux maladies inflammatoires de l'intestin et à l'ostéoporose et de dépister la population appropriée de patients, ce qui, espérons-le, conduira à une reconnaissance plus précoce de la maladie et à des stratégies de prévention et de traitement plus précoces et plus appropriées.

Dans notre travail, on a objectivé que seule la dénutrition était un facteur de risque de faible densité minérale osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La perte osseuse a été retrouvée chez 53 % de nos patients.

L'ostéoporose était plus importante dans la maladie de Crohn par rapport à la RCH.

Avec le risque accru de développer une ostéoporose, les patients courent un plus grand risque de souffrir de fractures ostéoporotiques. Les patients atteints de MICI peuvent présenter un risque de fractures accru de 40 % par rapport à la population générale, ce qui affecte leur qualité de vie et augmente leur morbidité.

Les patients doivent être informés des effets indésirables associés à

l'utilisation de corticostéroïdes systémiques et doivent être conseillés sur les stratégies de modification du mode de vie qui peuvent contribuer à réduire le risque de ces événements. Les patients doivent également être informés qu'ils doivent consulter un médecin s'ils présentent des signes et des symptômes d'effets indésirables liés aux stéroïdes et qu'ils doivent porter sur eux une carte de traitement aux stéroïdes qu'ils pourront montrer à tous les professionnels de santé impliqués dans leurs soins et leur prise en charge. Il convient également de noter les différences de suivi et de soins entre les adultes et les enfants, en particulier en ce qui concerne les complications associées aux GC liées à la croissance et à l'ostéoporose.

Il existe de multiples recommandations pour les mesures préventives de la PO chez les patients atteints de MICI qui peuvent être renforcées lors des visites régulières au cabinet. Ces recommandations comprennent la limitation de l'utilisation des stéroïdes, la limitation de la consommation d'alcool, l'arrêt du tabac, l'activité physique régulière et la prise en compte d'une supplémentation en calcium et en vitamine D sous la direction d'un médecin. Enfin, l'utilisation d'agents épargnant les stéroïdes, tels que les immunomodulateurs, ainsi que le budésonide.

# ***RESUMES***



## **Resume**

**Titre : Mici et perte osseuse :expérience du service d'hepato-gastro-enterologie  
( a propos de 67 cas)**

**Auteur : Sara SALHANI**

**Mots clés : Ostéopénie – ostéoporose - MICI**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin peuvent être responsable de plusieurs manifestations extra digestives notamment des manifestations osseuses sous forme de baisse de la densité minérale osseuse (DMO) avec une prévalence qui peut varier de 15 % à 30 % exposant au risque accru de fractures pathologiques non traumatiques.

L'objectif de notre étude est de déterminer la prévalence de la perte osseuse chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et d'étudier les facteurs de risque associés à une diminution de la densité minérale osseuse.

Ce travail est le résultat d'une étude prospective, descriptive et analytique, ayant débuté en février 2022 au Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie du CHU Mohamed VI de Tanger, implanté à l'Hôpital Duc de Tovar. Durant cette période, nous avons colligé 67 patients.

L'âge moyen des malades était de 35 avec des extrêmes entre 15 ans et 65 ans et le sexe ratio F/H de 1,09. Les patients étaient répartis en 50 cas de maladie de Crohn et 17 de RCH. On a objectivé une perte osseuse chez 53 % des malades avec une ostéopénie qui était observé dans 34 % des cas (n =23) et une ostéoporose dans 19 % des cas(n =13).

La perte osseuse était plus marquée au cours de la maladie de Crohn (48 %) par rapport à la RCH (41 %). La baisse de la densité minérale osseuse était légèrement plus élevée au niveau du rachis lombaire (43 %) par rapport au col fémoral (40 %).

Notre travail a démontré qu'une dénutrition sévère ainsi que l'ancienneté de la maladie étaient des facteurs prédictifs de perte osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

## Abstract

**Title:** IBD and bone loss: experience of the hepato-gastroenterology department ( About 67 cases)

**Author :** Sara Salhani

**Key word :** Osteopenia - osteoporosis - IBD

Chronic inflammatory bowel disease can be responsible for a number of extra-intestinal manifestations, notably bone manifestations in the form of decreased bone mineral density (BMD), with a prevalence that can vary from 15% to 30%, putting patients at increased risk of pathological non-traumatic fractures.

The aim of our study is to determine the prevalence of bone loss in patients with chronic inflammatory bowel disease, and to investigate the risk factors associated with reduced bone mineral density.

This work is the result of a prospective, descriptive and analytical study, which began in February 2022 in the Hepatology and Gastroenterology Department of the university hospital Mohamed VI of Tangier, based at the Duc de Tovar Hospital. During this period, we enrolled 67 patients.

The mean age of patients was 35, with extremes ranging from 15 to 65 years, and the sex ratio was 1.09. The patients were divided into 50 cases of CD and 17 of UC. Bone loss was observed in 53% of patients, with osteopenia in 34% (n =23) and osteoporosis in 19%.

Bone loss was more marked in Crohn's disease (48%) than in UC (41%). The decrease in bone mineral density was slightly higher in the lumbar spine (43%) than in the femoral neck (40%).

Our work has shown that severe undernutrition and long-standing disease are predictive factors for bone loss in chronic inflammatory bowel disease.

## ملخص

**العنوان:** داء الأمعاء الالتهابي وهشاشة العظام: تجربة قسم أمراض الكبد والجهاز الهضمي (حوالي 67 حالة)

**المؤلف:** سارة صالحاني

**الكلمات الأساسية:** هشاشة العظام - مرض التهاب الأمعاء

يمكن أن تكون أمراض الأمعاء الالتهابية مسؤولة عن ضرر خارج الجهاز الهضمي، لا سيما ضرر العظام على شكل انخفاض في كثافة المعادن في العظام مع انتشار يمكن أن يتراوح من 15% إلى 30%، مما يعرض لخطر متزايد من الكسور الأمراض غير المؤلمة تلقائية.

الهدف من دراستنا هو تحديد مدى انتشار ضرر العظام في المرضى الذين يعانون من مرض التهاب الأمعاء والتحقيق في عوامل الخطر المرتبطة بانخفاض كثافة المعادن في العظام.

هذا العمل هو نتيجة دراسة مستقبلية وصفية وتحليلية، بدأت في فبراير 2022 في قسم أمراض الكبد والجهاز الهضمي بمستشفى جامعة محمد السادس بطنجة، الواقع في مستشفى دوك دي توفار خلال هذه الفترة، جمعنا 67 مريضاً.

كان متوسط عمر المرضى خمسة وثلاثين مع تطرف بين خمسة عشر وخمسة وستين عاماً ونسبة الجنس 1.09. تم تقسيم المرضى إلى خمسين حالة من مرض كرون وسبعة عشر حالة من التهاب القولون التقرحي. تم تحديد فقدان العظام في 53% من المرضى الذين يعانون من هشاشة العظام والذي كان طفيفاً في 34% من الحالات (العدد = 23) وشديداً في 19% من الحالات.

كان فقدان كثافة العظام أكثر في مرض كرون (48%) مقارنة مع التهاب القولون التقرحي (41%). كان الانخفاض في كثافة العظام أكبر قليلاً على مستوى العمود الفقري القطني (43%) مقارنة بعنق الفخذ (40%).

أظهر عملنا أن سوء التغذية الحاد ومدة المرض كانا من العوامل التنبؤية لفقدان كثافة العظام في مرض التهاب الأمعاء.

# ***ANNEXES***



Annexe 1 : questionnaire perte osseuse et MICI

- Fiche numéro : .....
- La date : .....

- **Profil épidémiologique :**

1. Age : .....

2. Sexe : F  H

Origines : urbain  .....rural

Profession : .....

Revenu mensuel : < 2500  2500- 5000  5000-10000  > 10000

Niveau scolaire. : Non scolarisé  Primaire  Secondaire  Universitaire

Le type de la maladie :

- RCH  Crhon

**ATCD :**

tabac

non  ex fumeur  fumeur

si fumeur : .....PA

alcool

oui  non

si femme vous êtes ménopausée ? :

oui  non

si oui depuis quand.....

résection iléo coecale

oui  non

colectomie sub totale

oui  non

proctocolectomie

oui  non

vous recez une supplémentation calcique +vit D :

oui  non

autre comorbidité :

oui  non

si oui laquelle : .....

- **L'histoire de La maladie :**

La date du début des symptômes (année).....

La date du diagnostic (année) :.....

L'étendu de la Maladie :

⇒ RCH : E1 :

E2 :

E3 :

Bipolaire

⇒ Crhon :

Iléale pure

Colique pure

Iléo colique

Proximale pure

Iléale + MAP

Colique + MAP

Iléo colique +MAP

Proximale +MAP

- **L'activité de la maladie :**

Nombre des poussées durant la dernière année :

✓ Minimales :.....

✓ Modérées :.....

✓ Sévères :.....

- **La corticothérapie :**

Atcd de prise des corticoïdes

oui  non

La dose cumulée :.....

Auto médication part corticoïdes :

oui  non

- **Les symptômes évocateurs d'une perte osseuse :**

- Les crampes

- Rachialgies

- Douleur osseuse

- Arthralgies périphériques

- Fracture pathologique lombaire

- Fracture pathologique du col fémorale

- Autres fracture pathologique

- L'asthénie

**Clinique :**

- Poids : .....kg      La taille : .....cm

**La biologie :**

La vit D ng/ml : .....  
La calcémie mg/ml : .....  
La phosphorémie mg/ml : .....  
L'albumine mg/ml : .....  
Urée : .....  
Créatinine : .....  
PAL : .....

- **L'ostéodensitométrie :**

Normale   
Ostéopénie   
Ostéoporose

- **la DMO selon le site osseux :**

⇒ **le rachis lombaire :**

Z score :  
T score :  
DMO mg/cm<sup>2</sup> :

⇒ **le col fémoral :**

Z score :  
T score :  
DMO mg/cm<sup>2</sup> :



# ***BIBLIOGRAPHIE***



- [1] **Abitbol V, Roux C.** Ostéoporose au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) - Osteoporosis in inflammatory bowel disease. 2005;4.
- [2] **Abraham BP, Prasad P, Malaty HM.** Vitamin D Deficiency and Corticosteroid Use Are Risk Factors for Low Bone Mineral Density in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci.* 2014;59(8):1878-1884.
- [3] **Abraham C, Cho JH.** Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2066-2078.
- [4] **Abreu MT, Geller JL, Vasiliauskas EA, Kam LY, Vora P, Martyak LA, et al.** Treatment with infliximab is associated with increased markers of bone formation in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(1):55-63.
- [5] **Adams JS, Hewison M.** Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(2):80-90.
- [6] **Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB.** Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med.* 2009;122(7):599-604.
- [7] **Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB.** Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med.* 2009;122(7):599-604.
- [8] **Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, et al.** Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27(6):1989-1998.

- [9] **Ardizzone S, Bianchi Porro G.** Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs.* 2005;65(16):2253-2286.
- [10] **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(1):63-70.
- [11] **Atreja A, Aggarwal A, Licata AA, Lashner BA.** Low Body Mass Index Can Identify Majority of Osteoporotic Inflammatory Bowel Disease Patients Missed by Current Guidelines. *The Scientific World Journal.* 2012;2012:1-6.
- [12] **Ballester Ferré MP, Boscá-Watts MM, Mínguez Pérez M.** Enfermedad de Crohn. *Medicina Clínica.* 2018;151(1):26-33.
- [13] **Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, Walshaw D, Francis RM, Thompson NP.** Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(35):5680-5686.
- [14] **Ben Hamida, K., Serghini, M., Ksontini, I., Kedadi, H., Ben Yaghlène, L., Bougassas, W., et al.** Perte osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : Etude prospective à propos de 50 cas [en ligne]. [cité le 25 décembre 2022]. Disponible sur: <https://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie.php?article=1040&Codelang=fr>.
- [15] **Bentler SE, Liu L, Obrizan M, Cook EA, Wright KB, Geweke JF, et al.** The Aftermath of Hip Fracture: Discharge Placement, Functional Status Change, and Mortality. *Am J Epidemiol.* 2009;170(10):1290-1299.

- [16] **Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN.** The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2000;133(10):795-799.
- [17] **Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS.** AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003;124(3):795-841.
- [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] **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(2):250-256.
- [20] **Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C.** Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 1997;40(2):228-233.
- [21] **Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C.** Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 1997;40(2):228-233.
- [22] **Boubaker J, Feki M, Hsairi M, Fekih M, Kaabachi N, Filali A, et al.** [Osteoporosis and inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors in Tunisian patients]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003;27(10):901-907.

- [23] **Boyce BF, Xing L.** Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther.* 2007;9 Suppl 1(Suppl 1):S1.
- [24] **Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al.** 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care & Research.* 2017;69(8):1095-1110.
- [25] **Cabré E, Domènech E.** Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18(29):3814-3822.
- [26] **Card T, West J, Hubbard R, Logan RFA.** Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: a population based cohort study. *Gut.* 2004;53(2):251-255.
- [27] **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. 1992;27(12):1055-1060.
- [28] **Clowes JA, Riggs BL, Khosla S.** The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunol Rev.* 2005;208:207-227.
- [29] **Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al.** UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):43.
- [30] **Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA, et al.** Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 1987;28(4):410-415.

- [31] **Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al.** Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-2381.
- [32] **Danese S, Fiocchi C.** Ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1713-1725.
- [33] **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(5):1292-1297.
- [34] **Dolan KT, Chang EB.** Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(1).
- [35] **Dresner-Pollak R, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Rachmilewitz D.** Increased urinary N-telopeptide cross-linked type 1 collagen predicts bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(3):699-704.
- [36] **Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA.** The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(7):773-777.
- [37] **Eriksen EF.** Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(4):219-227.
- [38] **Ezzat Y, Hamdy K.** The frequency of low bone mineral density and its associated risk factors in patients with inflammatory bowel diseases. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(3):259-265.

- [39] **Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV.** ACG Clinical Guideline: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. 2017;112(2):241.
- [40] **Ford AC, Moayyedi P, Hanauer SB.** Ulcerative colitis. *BMJ*. 2013;346(feb05 2):f432-f432.
- [41] **Franchimont N, Reenaers C, Lambert C, Belaiche J, Bours V, Malaise M, et al.** Increased expression of receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL), its receptor RANK and its decoy receptor osteoprotegerin in the colon of Crohn's disease patients. *Clin Exp Immunol*. 2004;138(3):491-498.
- [42] **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.
- [43] **Glick SR, Carvalho RS.** Inflammatory Bowel Disease. 2011;32(1):14-25.
- [44] **Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al.** 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *ECCOJC*. 2017;11(1):3-25.
- [45] **Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, et al.** LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*. 2001;107(4):513-523.
- [46] **Groschwitz KR, Hogan SP.** Intestinal Barrier Function: Molecular Regulation and Disease Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):3-22.

- [47] **Guan Q.** A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2019;2019:7247238.
- [48] **Gupta S, Wu X, Moore T, Shen B.** Frequency, risk factors, and adverse sequelae of bone loss in patients with ostomy for inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(2):259-264.
- [49] **Habtezion A, Silverberg MS, Parkes R, Mikolainis S, Steinhart AH.** Risk factors for low bone density in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8(2):87-92.
- [50] **Haugeberg G, Vetvik K, Stallemo A, Bitter H, Mikkelsen B, Stokkeland M.** Bone Density Reduction in Patients with Crohn Disease and Associations with Demographic and Disease Variables: Cross-sectional Data from a Population-based Study. 2001;36(7):759-765.
- [51] **Haugeberg G, Vetvik K, Stallemo A, Bitter H, Mikkelsen B, Stokkeland M.** Bone Density Reduction in Patients with Crohn Disease and Associations with Demographic and Disease Variables: Cross-sectional Data from a Population-based Study. 2001;36(7):759-765.
- [52] **Haugeberg G, Vetvik K, Stallemo A, Bitter H, Mikkelsen B, Stokkeland M.** Bone density reduction in patients with Crohn disease and associations with demographic and disease variables: cross-sectional data from a population-based study. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(7):759-765.
- [53] **Hayat S, Magrey MN.** Glucocorticoid-induced osteoporosis: Insights for the clinician. *CCJM.* 2020;87(7):417-426.

- [54] **Henderson S, Hoffman N, Prince R.** A double-blind placebo-controlled study of the effects of the bisphosphonate risedronate on bone mass in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(1):119-123.
- [55] **Hibi T, Ogata H.** Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2006;41(1):10-16.
- [56] **Ho S-M, Lewis JD, Mayer EA, Bernstein CN, Plevy SE, Chuang E, et al.** Challenges in IBD Research: Environmental Triggers. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(Suppl 2):S13-S23.
- [57] **van Hogezaand RA, Bänffer D, Zwinderman AH, McCloskey EV, Griffioen G, Hamdy N a. T.** Ileum resection is the most predictive factor for osteoporosis in patients with Crohn's disease. *Osteoporos Int.* 2006;17(4):535-542.
- [58] **Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, et al.** Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology.* 2007;132(3):863-873.
- [59] **Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Griffiths A, Mack D, Bousvaros A, et al.** The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(9):1118-1123.
- [60] **Ismail MH, Al-Elq AH, Al-Jarodi ME, Azzam NA, Aljebreen AM, Al-Momen SA, et al.** Frequency of Low Bone Mineral Density in Saudi Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Saudi J Gastroenterol.* 2012;18(3):201-207.

- [61] **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(3):313-319.
- [62] **Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E.** Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: A population-based prospective two-year follow-up study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2004;39(2):145-153.
- [63] **Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV.** Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):809-816.
- [64] **Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al.** The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1033-1046.
- [65] **Kärnsund S, Lo B, Bendtsen F, Holm J, Burisch J.** Systematic review of the prevalence and development of osteoporosis or low bone mineral density and its risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26(35):5362-5374.
- [66] **Kawai VK, Stein CM, Perrien DS, Griffin MR.** Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (anti-TNF) agents on Bone. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(5):576-585.
- [67] **Kendler DL, Cosman F, Stad RK, Ferrari S.** Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2022;39(1):58-74.

- [68] **Khan ZAW, Shetty S, Pai GC, Acharya KKV, Nagaraja R.** Prevalence of low bone mineral density in inflammatory bowel disease and factors associated with it. *Indian J Gastroenterol.* 2020;39(4):346-353.
- [69] **Khor B, Gardet A, Xavier RJ.** Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011;474(7351):307-317.
- [70] **Kornbluth A, Hayes M, Feldman S, Hunt M, Fried-Bojt E, Lichtiger 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 J Gastroenterol.* 2006;101(7):1546-1550.
- [71] **Kuwabara A, Tanaka K, Tsugawa N, Nakase H, Tsuji H, Shide K, et al.** High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int.* 2009;20(6):935-942.
- [72] **Lakatos PL.** Environmental Factors Affecting Inflammatory Bowel Disease: Have We Made Progress? *DDI.* 2009;27(3):215-225.
- [73] **Lee SH, Kim HJ, Yang SK, Kim WH, Joo YS, Dong SH, et al.** Decreased trabecular bone mineral density in newly diagnosed inflammatory bowel disease patients in Korea. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(5):512-518.
- [74] **Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN.** Vitamin D Status and Bone Density in Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease: The Manitoba IBD Cohort Study. 2008;103(6):1451.

- [75] **Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN.** Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1451-1459.
- [76] **Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN.** Body mass and composition affect bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: The Manitoba IBD cohort study: *Inflammatory Bowel Diseases.* 2009;15(1):39-46.
- [77] **Lima CA, Lyra AC, Mendes CMC, Lopes MB, Coqueiro FG, Rocha R, et al.** Bone mineral density and inflammatory bowel disease severity. *Braz J Med Biol Res.* 2017;50(12):e6374.
- [78] **Lima CA, Lyra AC, Mendes CMC, Lopes MB, Coqueiro FG, Rocha R, et al.** Bone mineral density and inflammatory bowel disease severity. *Braz J Med Biol Res.* 2017;50(12):e6374.
- [79] **Lima CA, Lyra AC, Rocha R, Santana GO.** Risk factors for osteoporosis in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(4):210-218.
- [80] **Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al.** A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2013;9(1):30.
- [81] **Lo B, Holm JP, Vester-Andersen MK, Bendtsen F, Vind I, Burisch J.** Incidence, Risk Factors and Evaluation of Osteoporosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Danish Population-Based Inception Cohort With 10 Years of Follow-Up. 2020;14(7):904-914.

- [82] **Loftus EV, Achenbach SJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Oberg AL, Melton LJ.** Risk of fracture in ulcerative colitis: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1(6):465-473.
- [83] **Maher MM.** Inflammatory bowel disease review and future view. *Front Biosci.* 2012;E4(5):1638-1647.
- [84] **Makhlouf Y, Ben Abdelghani K, Miladi S, Sellami M, Souebni L, Ouenniche K, et al.** Facteurs associés à la perte osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Revue du Rhumatisme.* 2021;88:A143.
- [85] **Markowitz J, Hyams J, Mack D, Leleiko N, Evans J, Kugathasan S, et al.** Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(9):1124-1129.
- [86] **Mbalaviele G, Sheikh S, Stains JP, Salazar VS, Cheng S-L, Chen D, et al.**  $\beta$ -Catenin and BMP-2 Synergize to Promote Osteoblast Differentiation and New Bone Formation. *J Cell Biochem.* 2005;94(2):403-418.
- [87] **McCarthy D, Duggan P, O'Brien M, Kiely M, McCarthy J, Shanahan F, et al.** Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(9):1073-1083.
- [88] **Mentella MC, Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD.** Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients.* 2020;12(4):944.

- [89] **Mitra R.** Adverse effects of corticosteroids on bone metabolism: a review. *PM R.* 2011;3(5):466-471; quiz 471.
- [90] **Morin S, Lix LM, Azimae M, Metge C, Caetano P, Leslie WD.** Mortality rates after incident non-traumatic fractures in older men and women. *Osteoporos Int.* 2011;22(9):2439-2448.
- [91] **Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Ludwiczek O, Gabriel M, Obrist P, et al.** The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. 2005;54(4):479-487.
- [92] **Mundy GR.** Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev.* 2007;65(12 Pt 2):S147-151.
- [93] **Nakajima S, Iijima H, Egawa S, Shinzaki S, Kondo J, Inoue T, et al.** Association of vitamin K deficiency with bone metabolism and clinical disease activity in inflammatory bowel disease. *Nutrition.* 2011;27(10):1023-1028.
- [94] **Noble CL, Mccullough J, Ho W, Lees CW, Nimmo E, Drummond H, et al.** Low body mass not vitamin D receptor polymorphisms predict osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. 2008;27(7):588-596.
- [95] **Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R.** Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;329(1):177-181.
- [96] **Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ.** Ulcerative colitis. *The Lancet.* 2012;380(9853):1606-1619.

- [97] **Palomba S, Manguso F, Orio F, Russo T, Oppedisano R, Sacchinelli A, et al.** Effectiveness of risedronate in osteoporotic postmenopausal women with inflammatory bowel disease: a prospective, parallel, open-label, two-year extension study. *Menopause*. 2008;15(4 Pt 1):730-736.
- [98] **Pigot F, Roux C, Chaussade S, Hardelin D, Pelleter O, Du Puy Montbrun T, et al.** Low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1992;37(9):1396-1403.
- [99] **Piodi LP, Poloni A, Ulivieri FM.** Managing osteoporosis in ulcerative colitis: something new? *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14087-14098.
- [100] **Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D.** Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(9):1483-1490.
- [101] **Redlich K, Smolen JS.** Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(3):234-250.
- [102] **Reinshagen M.** Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2008;2(3):202-207.
- [103] **Reinshagen M.** Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2008;2(3):202-207.
- [104] **Robinson, Iqbal, Al-Azzawi, Abrams, Mayberry.** Sex hormone status and bone metabolism in men with Crohn's disease. 1998;12(1):21-25.

- [105] **Robinson RJ, al-Azzawi 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(11):2500-2506.
- [106] **Rodríguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK.** Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(46):6156-6165.
- [107] **Sairenji T, Collins KL, Evans DV.** An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice.* 2017;44(4):673-692.
- [108] **Sakellariou GT, Moschos J, Berberidis C, Mpoumponaris A, Kadis S, Molyvas E, et al.** Bone density in young males with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Joint Bone Spine.* 2006;73(6):725-728.
- [109] **Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Felsenberg D, Ljunghall S, et al.** Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(2):113-121.
- [110] **Schoon EJ, van Nunen AB, Wouters RS, Stockbrügger RW, Russel MG.** Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2000;(232):43-47.
- [111] **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(4):268-275.

- [112] **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(4):268-275.
- [113] **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(Suppl 1):i1-8.
- [114] **Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD.** A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life.* 2019;12(2):113-122.
- [115] **Shapiro JM, Subedi S, LeLeiko NS.** Inflammatory Bowel Disease. 2016;37(8):337-347.
- [116] **Shen B, Remzi FH, Oikonomou IK, Lu H, Lashner BA, Hammel JP, et al.** Risk factors for low bone mass in patients with ulcerative colitis following ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):639-646.
- [117] **Shirazi KM, Somi MH, Rezaeifar P, Fattahi I, Khoshbaten M, Ahmadzadeh M.** Bone Density and Bone Metabolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Saudi J Gastroenterol.* 2012;18(4):241-247.
- [118] **Shirazi KM, Somi MH, Rezaeifar P, Fattahi I, Khoshbaten M, Ahmadzadeh M.** Bone Density and Bone Metabolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Saudi J Gastroenterol.* 2012;18(4):241-247.

- [119] **Siddiqui JA, Partridge NC.** Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology*. 2016;31(3):233-245.
- [120] **Sinnott BP, Licata AA.** Assessment of bone and mineral metabolism in inflammatory bowel disease: case series and review. *Endocr Pract*. 2006;12(6):622-629.
- [121] **Souza HN de, Lora FL, Kulak CAM, Mañas NCP, Amarante HMB, Borba VZC.** [Low levels of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) in patients with inflammatory bowel disease and its correlation with bone mineral density]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(4):684-691.
- [122] **Staun M, Tjellesen L, Thale M, Schaadt O, Jarnum S.** Bone mineral content in patients with Crohn's disease. A longitudinal study in patients with bowel resections. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(3):226-232.
- [123] **Steinbuch M, Youket TE, Cohen S.** Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int*. 2004;15(4):323-328.
- [124] **Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD.** Inflammatory bowel disease and the risk of osteoporosis and fracture. *Maturitas*. 2013;76(4):315-319.
- [125] **Targownik LE, Bernstein CN, Nugent Z, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al.** Inflammatory bowel disease and the risk of fracture after controlling for FRAX. *J Bone Miner Res*. 2013;28(5):1007-1013.

- [126] **Targownik LE, Bernstein CN, Nugent Z, Leslie WD.** Inflammatory bowel disease has a small effect on bone mineral density and risk for osteoporosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):278-285.
- [127] **Targownik LE, Leslie WD, Carr R, Clara I, Miller N, Rogala L, et al.** Longitudinal Change in Bone Mineral Density in a Population-Based Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Calcif Tissue Int.* 2012;91(5):356-363.
- [128] **Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I.** Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. 2008;57(5):684-694.
- [129] **Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L.** Crohn's disease. *The Lancet.* 2017;389(10080):1741-1755.
- [130] **Trabelsi ABS, Abdellaoui F, Ksiasa M, Souguir A, Zeglaoui H, Rejeb MB, et al.** La baisse de la densité osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: prévalence et facteurs de risqué. *Pan Afr Med J.* 2013;15:70.
- [131] **Tsai M-S, Lin C-L, Tu Y-K, Lee P-H, Kao C-H.** Risks and predictors of osteoporosis in patients with inflammatory bowel diseases in an Asian population: a nationwide population-based cohort study. *Int J Clin Pract.* 2015;69(2):235-241.
- [132] **Turk N, Cukovic-Cavka S, Korsic M, Turk Z, Vucelic B.** Proinflammatory cytokines and receptor activator of nuclear factor kappaB-ligand/osteoprotegerin associated with bone deterioration in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(2):159-166.

- [133] **Ulivieri FM, Lisciandrano D, Ranzi T, Taioli E, Cermesoni L, Piodi LP, et al.** Bone mineral density and body composition in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(6):1491-1494.
- [134] **Vancamelbeke M, Vermeire S.** The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(9):821-834.
- [135] **Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al.** Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort: Inflammatory Bowel Diseases. 2015;21(8):1794-1800.
- [136] **Veerappan SG, O'Morain CA, Daly JS, Ryan BM.** Review article: the effects of antitumour necrosis factor- $\alpha$  on bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(12):1261-1272.
- [137] **Verhave M, Winter HS, Grand RJ.** Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *The Journal of Pediatrics.* 1990;117(5):809-814.
- [138] **Vestergaard P, Mosekilde L.** Fracture risk in patients with celiac Disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol.* 2002;156(1):1-10.
- [139] **Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L.** Fracture risk associated with different types of oral corticosteroids and effect of termination of corticosteroids on the risk of fractures. *Calcif Tissue Int.* 2008;82(4):249-257.

- [140] **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.
- [141] **Younis N, Zarif R, Mahfouz R.** Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota. *Mol Biol Rep.* 2020;47(4):3053-3063.
- [142] **Zhang Y-Z, Li Y-Y.** Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):91-99.

# *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,  
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- ❖ Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- ❖ Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- ❖ Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- ❖ Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- ❖ Les médecins seront mes frères.*
- ❖ Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- ❖ Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- ❖ Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*





بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ❖ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ❖ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ❖ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرفي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ❖ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ❖ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ❖ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ❖ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ❖ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ❖ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ❖ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 254

سنة : 2023

# داء الأمعاء الالتهابي وهشاشة العظام: تجربة قسم أمراض الكبد والجهاز الهضمي (حوالي 67 حالة)

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرفه

السيدة سارة صالحاني

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

**الكلمات الأساسية :** هشاشة العظام؛ مرض التهاب الأمعاء

### أعضاء لجنة المناقشة:

رئيس اللجنة ومدير الأطروحة

السيدة إكرام الراح

أستاذة في أمراض الكبد و الجهاز الهضمي وأمراض الشرج

عضو

السيدة إحسان ملوكي

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

عضو

السيدة منى صالحون

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

عضو

السيدة لطيفة الطاهري

أستاذة في أمراض الروماتيزم