



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



FES

L'EVALUATION DE LA PERTE OSSEUSE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur BABAKHOUYA FATIMA

Née le 27/10/1985 à Erfoud

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Hépto gastroentérologie

Sous la direction de :

Professeur ELYOUSFI MOUNIA

SESSION JUIN 2016

PLAN

TABLE DES ABREVIATIONS :	4
INTRODUCTION	5
MATERIELS ET METHODES	7
1. Type de l'étude :	8
2. Population étudiée :	8
3. Moyen de mesure de la densité minérale osseuse :	9
RESULTATS	12
DISCUSSION	26
1. Rappel sur Les maladies inflammatoires chroniques intestinales :	27
2. Rappel sur l'ostéoporose :	28
3. La prévalence :	30
4. Le site de la perte osseuse :	31
5. Les facteurs de risque :	32
a. L'âge :	32
b. Le sexe :	34
c. L'ancienneté de la maladie	34
d. L'antécédents de la corticothérapie :	35
e. L'indice de masse corporel :	36
f. L'étendue de la maladie :	37
g. Les marqueurs de l'inflammation :	38
h. Activité physique limité :	38
i. Vitamine D :	39
j. Facteurs génétiques :	39
k. Résection intestinale :	40
CONCLUSION	49
RESUME	53
BIBLIOGRAPHIES	53

TABLE DES ABREVIATIONS :

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

INTRODUCTION

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

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

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

Nous rapportons à travers ce travail, les résultats d'une étude prospective menée depuis janvier 2012 au service d'hépatogastroentérologie du CHU HASSAN II.

L'objectif principal en est de déterminer la prévalence de la perte osseuse chez les malades atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin et d'en préciser les facteurs de risque.

MATERIELS ET METHODES

1. Type de l'étude :

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

Cette étude a débuté en janvier 2012 .Elle est menée avec la participation des services suivants :

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

2. Population étudiée :

- **Critères d'inclusion :**

Sont inclus dans l'étude les patients:

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

- **Critères d'exclusion :**

Ont été exclus de l'étude :

- Les patients ayant une autre affection générale ou ostéoarticulaire pouvant avoir un retentissement sur la densité osseuse.
- Le recueil des données:

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

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

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

3. Moyen de mesure de la densité minérale osseuse :

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

La densitométrie osseuse (ou ostéodensitométrie) permet de mesurer instantanément la masse des os et leur contenu en minéraux et de déterminer le risque de fracture. Le résultat de cette DMO est exprimé en gramme par cm^2 (g/cm^2). La DMO normale est entre 0.7 et 0.9 g/cm^2 .

Sont définis suite à cet examen :

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

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

Normal	T-score ≥ -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

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

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

- En présence d'une ostéoporose, un traitement par les bisphosphonates est discuté en fonction de la présence d'autres facteurs de risque.
- En cas d'ostéoporose cortisonique les conduites à tenir rejoignent en général celle de l'AFSSAPS avec une DMO de contrôle généralement faite après 1 an.

- Chez certains patients avec une ostéopénie et dont l'IMC est bas le traitement par les bisphosphonates est envisagé.

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

RESULTATS

I. Résultats descriptifs :

Nous avons inclus dans notre étude 52 patients durant une période de 4 ans allant de janvier 2012 au Mars 2016 .

Les résultats de notre étude sont les suivants :

1. Données épidémiologiques :

a. L'âge :

L'âge moyen de nos malades était de 40 ans [20–72]. Trente pour cent de nos patients (n=16) avaient un âge de moins de 35 ans tandis que 70 % (n=36) avaient un âge plus de 35 ans.

b. Le sexe :

On a noté une nette prédominance féminine avec un sexe ratio F/H : 2,05 (35 Femmes et 17 hommes).

c. Le type de la maladie :

Vingt –huit patients étaient porteurs de RCH alors que 24 avaient une maladie de Crohn.

d. Les Antécédents des patients

- i. Le tabagisme : 6 patients hommes (11%) avaient un antécédent de tabagisme actifs ;
- ii. La ménopause : seulement 2 femmes étaient t ménopausées.
- iii. L'antécédent de chirurgie iléo-colique :

Deux patients avaient un antécédent de résection iléo-caecale, et 2 patients avaient une résection segmentaire du grêle.

iv. L'antécédent de corticothérapie :

Treize malades (25%) avaient un antécédent de corticothérapie ; La dose cumulée moyenne était de 5,8 g avec des extrêmes entre 0,3 et 18 g ; la durée moyenne de la corticothérapie était de 38 mois avec des extrêmes entre 3 et 144 mois.

Le tableau suivant montre les caractéristiques épidémiologiques de nos malades (Tableau 1) :

Tableau 1: caractéristiques épidémiologiques des patients

Les caractéristiques épidémiologiques	N=52
Age	40 ans (20-72)
Sexe	
Femme	35 (67%)
Homme	17 (33%)
Le type de MICI	
RCH	28 (54%)
Crohn	24 (46%)
Les antécédents :	
Le tabagisme	6(11%)
La ménopause	2
Chirurgie iléocolique	4(7%)
L'antécédent de corticothérapie	13(25%)
La durée moyenne	38 mois (3-144)
La dose cumulée moyenne	5,8g (0,3-18)

2. Histoire clinique :

a. L'ancienneté de la maladie :

- La durée d'évolution moyenne de la maladie était de 60 mois avec des extrêmes entre 2 et 324 mois.
- Quarante patients avaient une MICI évoluant depuis plus de 1 an, alors que 12 avaient une durée d'évolution moyenne de moins d'un 1 an (Figure 1) :

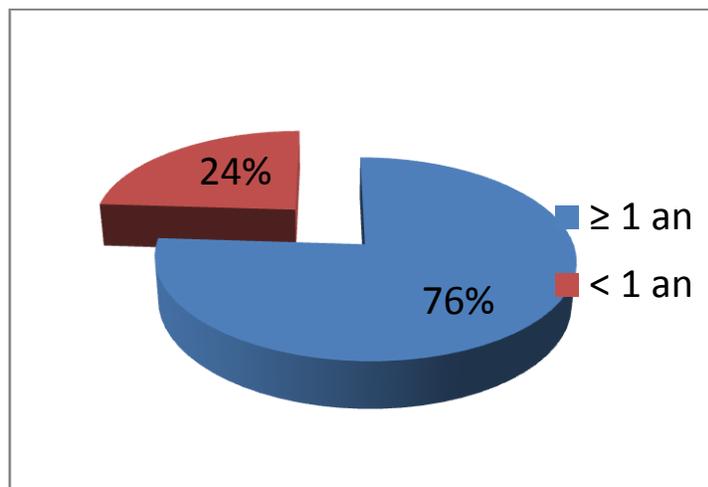


Figure 1: Durée d'évolution de la maladie

b. L'activité de la maladie :

- Vingt-huit malades porteurs de MICI avaient un antécédent d'une poussée sévère de leur maladie.
- Chez les patients porteurs de Crohn, la maladie était active chez 70% des cas.

c. Les signes associés :

- Plus de la moitié des patients (N=40) avaient des signes articulaires associés : essentiellement des rachialgies, des polyarthralgies.
- Deux patients avaient présenté une fracture osseuse pathologique au niveau du rachis lombaire, aucun cas de fracture pathologique au niveau du col fémoral n'a été noté.

d. L'indice de masse corporel (IMC) :

- L'indice de masse corporel moyen (IMC) des malades était à 23,6 kg/m² avec des extrêmes entre 15 et 34.
- La dénutrition (IMC ≤18kg/m²) était retrouvée chez 17 % des patients (Figure 2) :

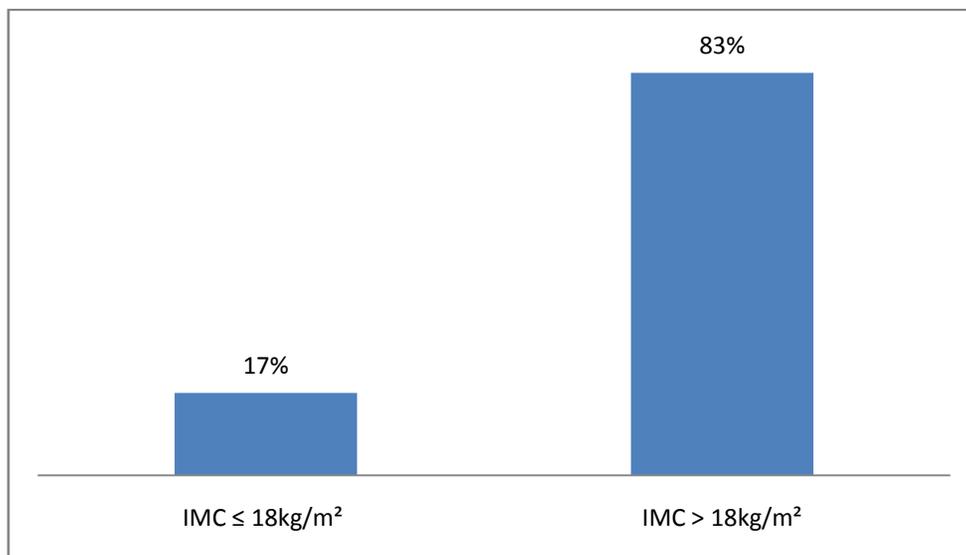


Fig. 2 : Répartition des malades selon l'IMC

e. Caractéristiques biologiques :

Un dosage de la vitamine D et du bilan phosphocalcique a été réalisé chez tous les malades ; le Tableau 2 et la figure 3 montrent les résultats de ce bilan :

Tableau2 : Résultats du dosage de la vitamine D et du bilan phosphocalcique

<u>Le bilan phosphocalcique</u>	<u>Vitamine D</u>	<u>Calcémie</u>	<u>Phosphorémie</u>	<u>Albuminémie</u>
<u>Les valeurs moyennes</u>	<u>17ng/ml</u>	<u>91mg/ml</u>	<u>27mg/ml</u>	<u>31mg/ml</u>

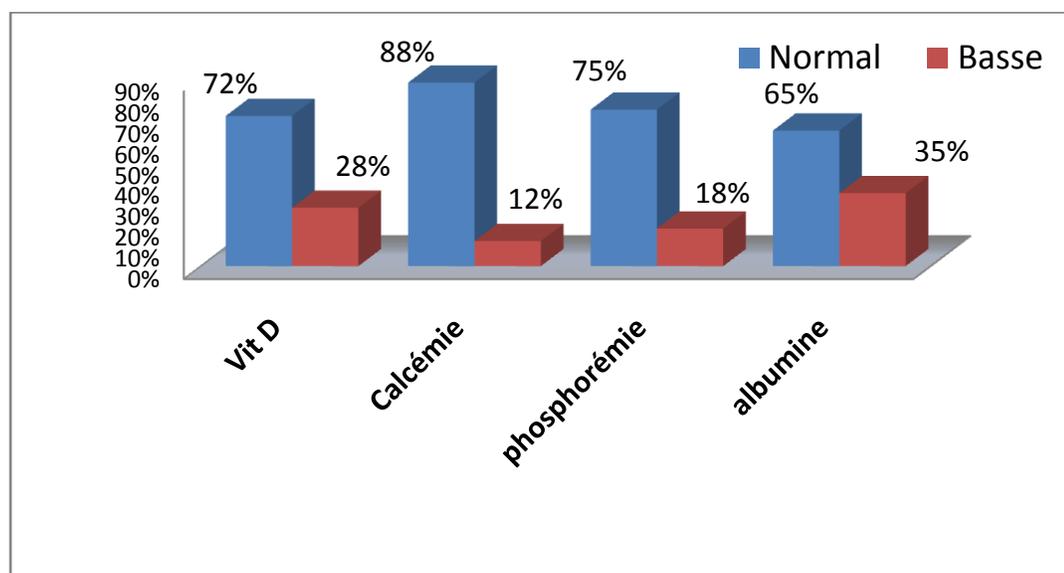


Figure 3 : Répartition des malades selon les résultats biologiques

f. L'étendue de la maladie :

Le bilan endoscopique et radiologique a permis de déterminer l'étendue de la maladie. La localisation étendue de la maladie (Iléocolique et pancolite) était prédominante, elle était retrouvée chez 82% (Figure 4) :

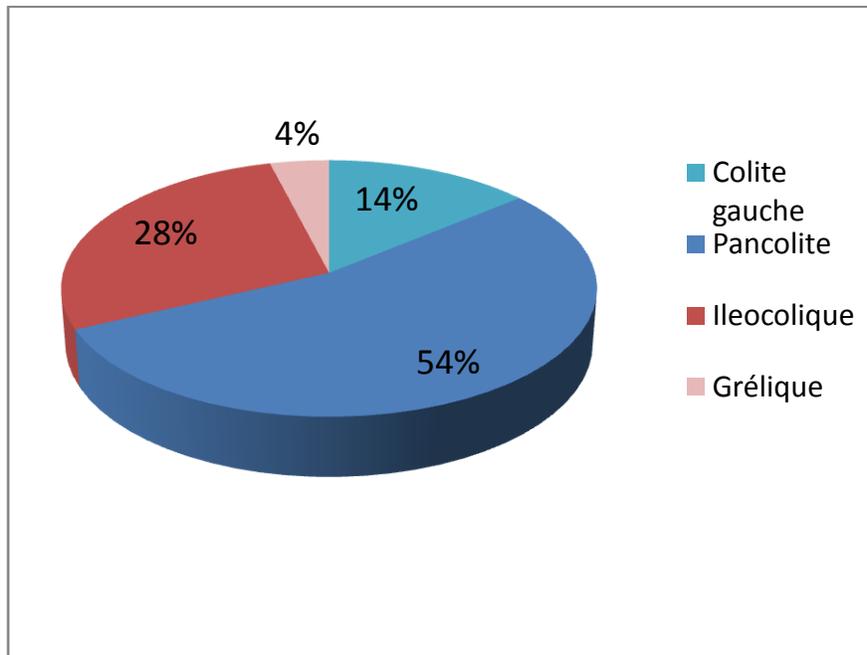


Figure 4 : Etendue de la maladie

3. les résultats de l'ostéodensitométrie :

Après la réalisation de l'ostéodensitométrie, la perte osseuse était retrouvée chez 77% (N= 40), alors que seulement 12 malades (N= 23%) avaient une ostéodensitométrie normale .L'ostéoporose a été retrouvée chez 44% des patients (N=23) et l'ostéopénie chez 33 % (N=17) (Figure 5):

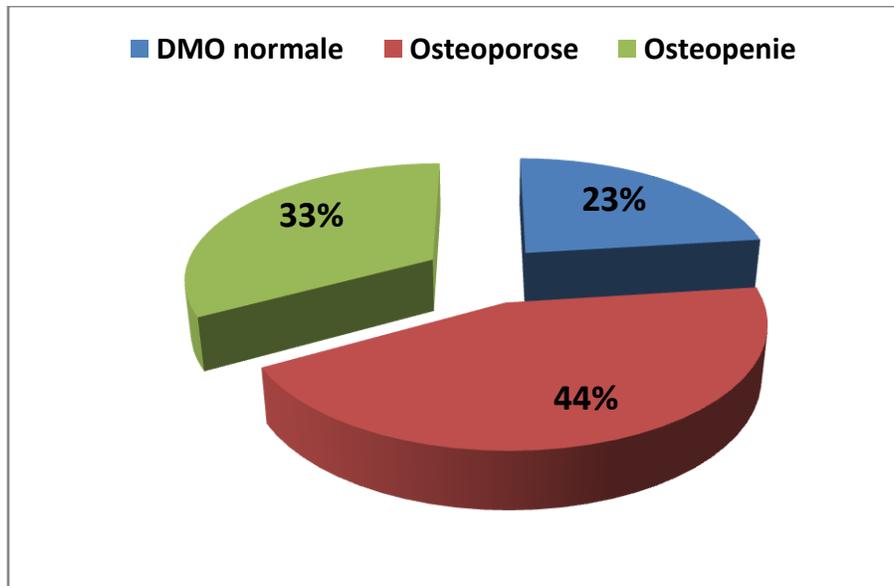


Figure 5: les Résultats de l'ostéodensitométrie

a. Les résultats de l'ostéodensitométrie selon le site osseux :

Les résultats de la DMO au niveau du rachis et au niveau du col fémoral sont.

Représentés sur le tableau suivant (Tableau 3) :

Tableau 3 : Résultats de l'ostéodensitométrie selon le site osseux

	Rachis lombaire	Col fémoral
Z-score	-1,4 (-4 ; 0,6)	-0,8 (-3,4 ; 0,8)
T-score	-1,8 (-4,7 ; 0,8)	-1,2 (-4 ; 0,6)
DMO (g/cm ²)	0,875 (0,5 ; 1,27)	0,805 (0,520 ; 1,09)

Au niveau du rachis lombaire, l'ostéoporose était retrouvée chez 31% des patients, ostéopénie chez 41%, alors qu'une DMO normale était retrouvée chez seulement 28%.

Au niveau du col fémoral la perte osseuse était moins importante par rapport au rachis lombaire : ostéoporose chez 12%, ostéopénie chez 46% et ostéodensitométrie normale chez 42% (Figure 6):

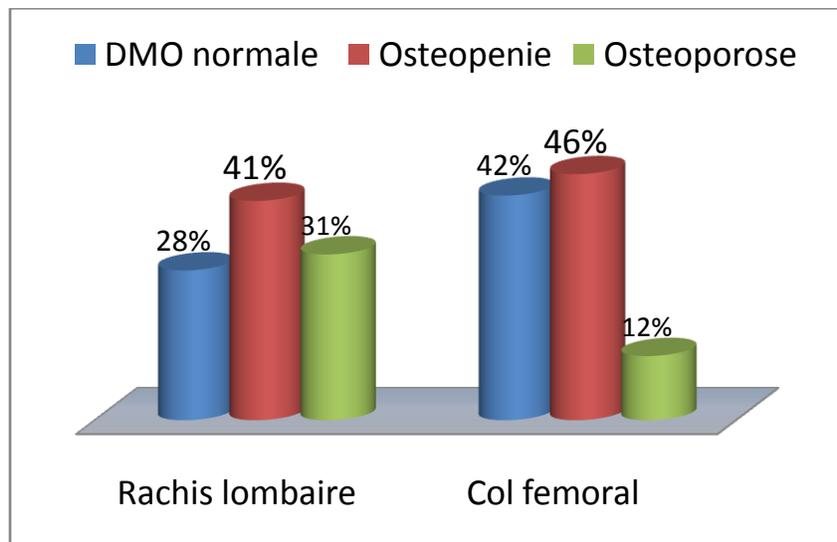


Figure 6 : Résultats de la DMO selon le site osseux

b. les résultats de l'ostéodensitométrie selon le type de MICI :

Les résultats de notre étude montrent que la perte osseuse est plus marquée au cours de la maladie de Crohn par rapport à la RCH (Tableau 4)

Tableau 4 : Résultats de la DMO pour la maladie de Crohn et pour la RCH

	<u>Crohn (N=24)</u>	<u>RCH (N=28)</u>
<u>Rachis lombaire</u>		
Z-score	-1,6	-1,4
T-score	-1,8	-1,9
DMO (g/cm ²)	0,925	0,855
<u>Col fémoral</u>		
Z-score	-1,15	-0,6
T-score	-1,4	-1,01
DMO (g/cm ²)	0,760	0,837
<u>DMO normale</u>	<u>16%</u>	<u>30%</u>
<u>Ostéopénie</u>	<u>54%</u>	<u>35%</u>
<u>Ostéoporose</u>	<u>30%</u>	<u>35%</u>

II. L'analyse univariée :

1. L'âge :

L'âge moyen des malades avec une DMO basse était de 39 ans par rapport à

42 ans chez les malades avec une DMO normal.

La perte osseuse était plus marquée chez les patients de moins de 35 ans, elle est observée chez 93% de ces patients par contre elle est retrouvée chez 72% de patients de plus de 35 ans (Figure 07) :

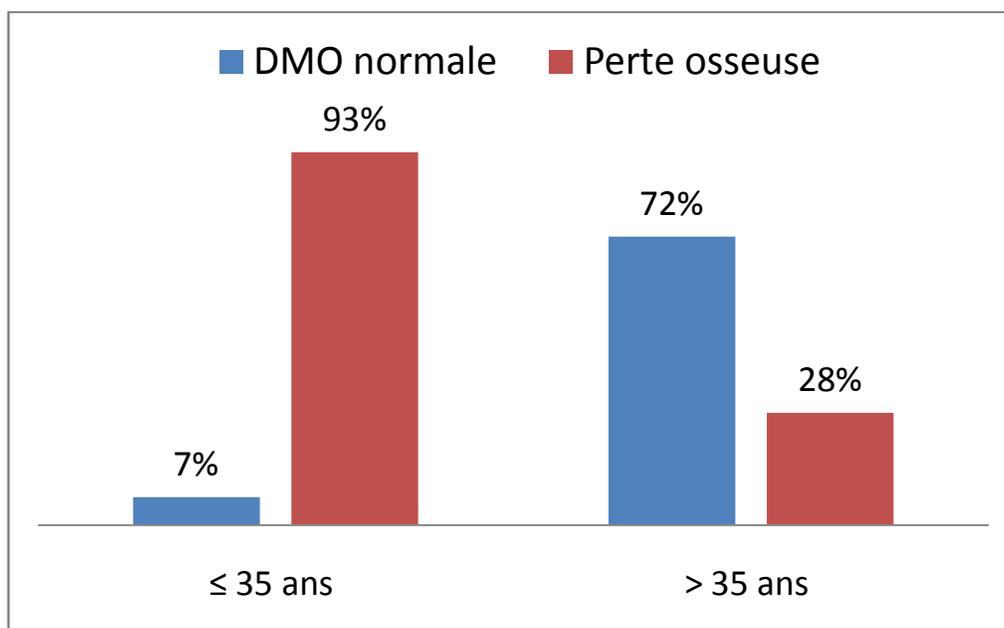


Figure 7 : la perte osseuse selon l'âge des patients

Dans notre études la corrélation entre la perte osseuse et l'âge jeune (\leq 35 ans) est presque significative ($p : 0,08$).

2. Le sexe :

La perte osseuse était plus marquée chez les femmes (64%) par rapport aux hommes (36%). Le sexe féminin ne paraît pas comme facteur de risque significatif de La perte osseuse ($p=0.25$).

3. L'antécédent de la corticothérapie :

Tous les patients avec ATCD de corticothérapie avaient une DMO basse, par contre la perte osseuse était présente chez 71% des patients sans ATCD de corticothérapie (Figure 8).

Notre étude a objectivé une corrélation significative entre l'antécédents de corticothérapie et la perte osseuse ($p : 0,0313$)

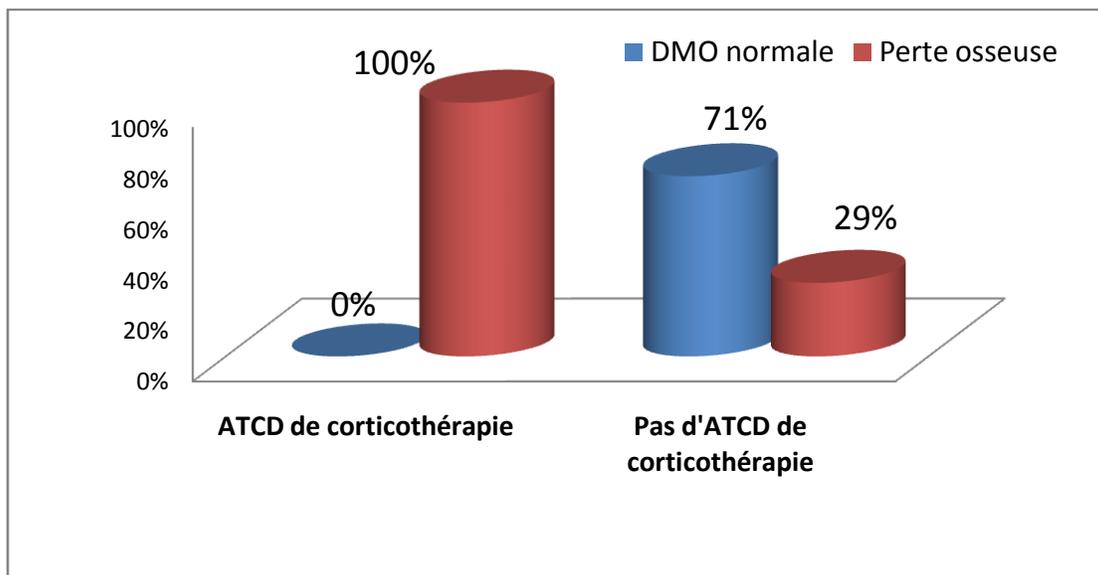


Figure 8 : Résultats de la DMO chez les patients avec et sans antécédents de corticothérapie

4. L'ancienneté de la maladie :

La durée moyenne d'évolution de la maladie chez les patients ayant une DMO basse était de 74.8 mois, par contre la durée moyenne d'évolution chez les malades ayant une DMO normale était de 14.8mois.

Dans notre étude on a trouvé une corrélation significative entre l'ancienneté de la maladie (dépassant 12 mois) et l'ostéoporose (p=0.01).

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

Pour les patients ayant un $IMC \leq 18 \text{ Kg/m}^2$ l'ostéoporose était présente chez 62% par contre chez les patients avec un $IMC > 18 \text{ Kg/m}^2$ l'ostéoporose était présente chez 27%. (Figure 9)

Notre étude a objectivé qu'un $IMC \leq 18 \text{ Kg/m}^2$ est un facteur de risque d'ostéoporose chez les patients porteurs de MICI (P : 0,05).

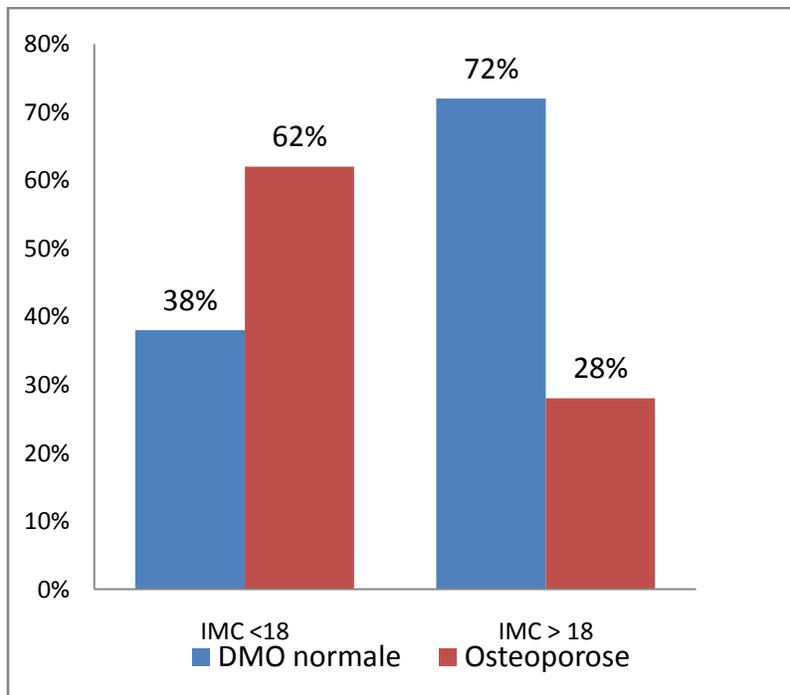


Figure 9 : Résultats de la DMO selon l'IMC des patients

6. La vitamine D :

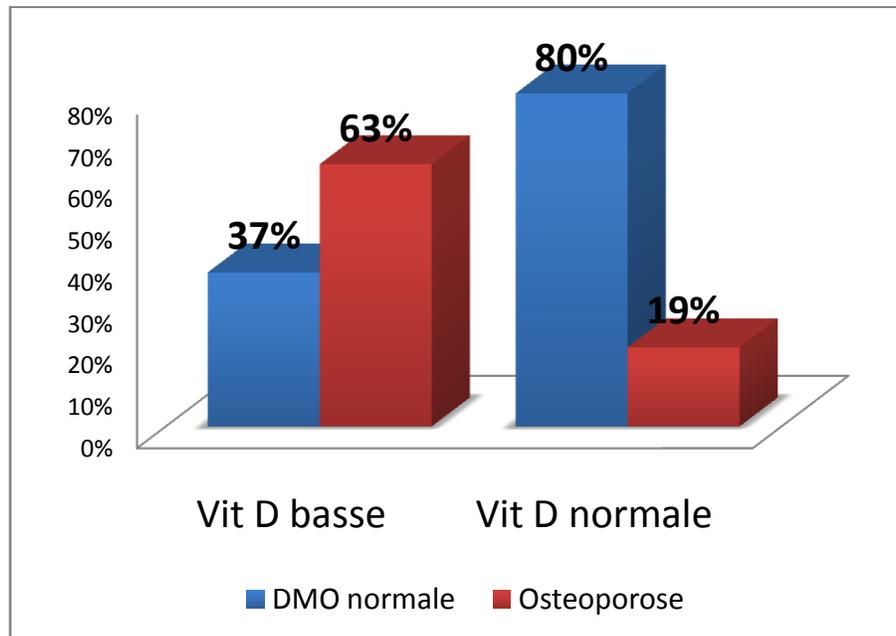


Figure 10 : les résultats de la DMO selon le taux de la vitamine D

L'ostéoporose est plus marquée chez les patients porteurs d'hypovitaminose D (63%) par rapport aux patients avec un taux normal de vitamine D (Figure 10) :

L'analyse statistique de notre étude a objective qu'une hypovitaminose D est un facteur de risque d'ostéoporose (P : 0,0025)

III. Analyse multi variée :

Parmi les facteurs de risque qui étaient significativement corrélés avec une perte osseuse en étude uni-variée, seul l'antécédent de corticothérapie prolongée est retenu comme facteur de risque en étude multi variée (P=0,03)

DISCUSSION

I. Généralités :

1. Rappel sur Les maladies inflammatoires chroniques intestinales :

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) résultent d'une activation chronique du système immunitaire muqueux sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux. Elles regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH), et se caractérisent par une inflammation chronique de la paroi du tube digestif. Dans la maladie de Crohn, l'inflammation peut être localisée ou atteindre tout le système digestif de la bouche à l'anus, tandis que dans la rectocolite hémorragique, elle est localisée au niveau du rectum et du colon. Ces maladies évoluent par poussées inflammatoires de durée et de fréquence extrêmement variable en fonction des patients, alternant avec des phases de rémission. Elles sont relativement fréquentes puisque leur prévalence est généralement estimée à 1/500 et 1/1000 habitants dans les pays occidentaux. Les femmes sont plus souvent atteintes de la maladie de Crohn (sexe ratio femme/homme = 1/2), alors qu'il existe une prépondérance masculine pour la RCH (sexe ratio homme/femme = 1/2). L'incidence est maximale chez l'adulte jeune, avec un pic d'incidence entre 20 et 30 ans. Le diagnostic des MICI repose sur plusieurs critères : cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques et évolutifs sous traitement. [1-3]

2. Rappel sur l'ostéoporose :

a. Définition de l'ostéoporose :

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

b. Définition densitométrique de l'ostéoporose :

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

c. Diagnostic de l'ostéoporose :

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

- Fracture ostéoporotique : Toute fracture survenant en dehors d'un traumatisme violent, c'est-à-dire pour une énergie correspondant à une

simple chute de sa hauteur, doit faire évoquer le diagnostic d'ostéoporose. Les plus fréquentes des fractures ostéoporotiques sont la fracture du poignet, la fracture vertébrale et l'extrémité supérieure du fémur.

- Ostéoporose densitométrique : La mesure de la densité minérale osseuse permet de faire le diagnostic avant la survenue d'une fracture en présence de facteurs de risque d'ostéoporose. (Figure 11)

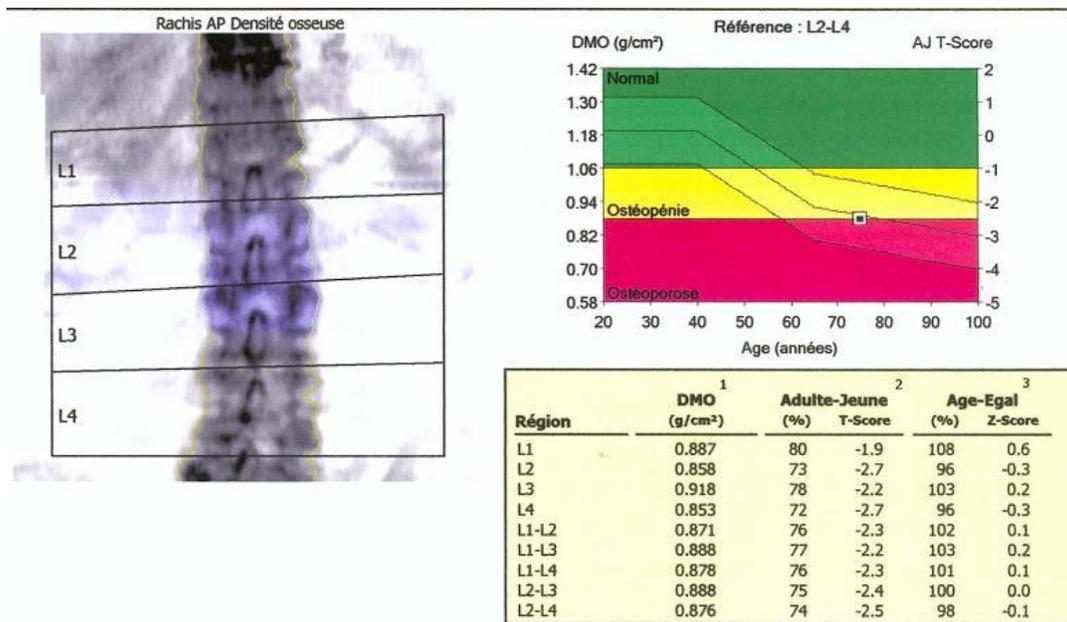


Figure 11 : Modèles des résultats de la DMO au niveau du rachis lombaire [4]

II.Épidémiologie et facteurs de risque :

1.La prévalence :

Plusieurs études dans la littérature se sont intéressées au profil densitométrique des patients souffrant de MICI. Il en ressort que la prévalence de la perte osseuse chez ces malades est très variable et pourrait arriver jusqu'à 75% [5,6,7]

Au cours des MICI, la prévalence moyenne de l'ostéoporose est de 15 % [2 à 29 %] et celle de l'ostéopénie est de 45 % [40 à 50%]. [8,9]

Cette disparité des résultats dans la littérature peut être expliquée par les différentes techniques de mesure de la masse osseuse utilisées dont la sensibilité et la reproductibilité ne sont pas superposables (AMP, DXA, TDM). Le choix de sites de mesure est aussi différent (radius, rachis, fémur) ainsi que les modes d'expression des résultats en T-score ou en Z score. L'hétérogénéité des caractéristiques des patients étudiés explique aussi la disparité de ces résultats.

D'après certains études , la perte osseuse est plus fréquente au cours de la maladie de Crohn par rapport à la RCH, elle est retrouvé chez 7 à 35% des sujets atteints de la maladie de Crohn et chez environ 18% des patients porteurs de la RCH [10,11].Les résultats de notre étude concorde avec ces résultats avec une perte osseuse qui est plus marqué au cours de la maladie de Crohn (84%) par rapport à la RCH (70%) ;

D'autres études n'ont pas mis en évidence de différence quant à la prévalence de la perte osseuse entre la MC et la RCH. [12,13].

2. Le site de la perte osseuse :

La perte osseuse est variable selon le site osseux, elle est plus fréquente à l'extrémité supérieure du fémur qu'au rachis, cela a été significativement démontré dans l'étude de Bartram et al [8] et dans plusieurs autres études [14,15].

Par contre une étude tunisienne [16], sur 50 malades, a montré une perte osseuse plus importante au niveau du rachis lombaire qu'au niveau du col fémoral.

Le T-score vertébral chez ces patients était plus bas que le T-score fémoral, il était à $-0,9 \pm 1,4$ DS avec des extrêmes variant de $-4,10$ à $1,6$ DS au niveau du rachis fémoral auprès de $-0,1 \pm 1,1$ DS allant de $-2,6$ à $2,6$ DS au niveau du col fémoral.

Les résultats de notre étude sont concordants avec les résultats de l'étude tunisienne [16] (tableau 6) :

Tableau 6 : différence de la perte osseuse selon le site osseux

	Notre étude (n=52)		Etude tunisienne [16] (n=50) 2009		Etude américaine [8] (N=258) 2006		Etude tunisienne [26] (N=146) 2013	
	Rachis lombaire	Col fémoral	Rachis lombaire	Col fémoral	Rachis fémoral	Col fémoral	Rachis lombaire	Col fémoral
T-score moyen(DS)	-1,8 (-4.3 à 0.8)	-1,2 (-4à0.6)	-0,9 ± (4,10à1, 6) (p=0.009)	- 0,1 (-2,6 à 2,6)	-0,795 ± 1.39	-1,181 ± 1.21		
Ostéoporose	31%	12%	12%	2%	11.6%	13,6%	53%	21%
Ostéopénie	41%	46%	30%	20%	29.8%	25.9%	49%	24%

3. Les facteurs de risque :

a. L'âge :

L'âge est un facteur qui influence l'ostéoporose indépendamment de la densité osseuse, mais dans le cadre des MICI Quand la maladie de Crohn débute avant 18 ans, pendant la phase d'acquisition du pic de masse osseuse, l'ostéoporose est plus fréquente. Cette perte est plus importante lors des six premiers mois de traitement et concerne plus l'os cortical. [17].

Certains auteurs ont constaté que la DMO était d'autant plus basse que les patients étaient plus jeunes [8,12], cela a été observé également dans notre

étude .Ces données peuvent être expliqués par la précocité de l'atteinte osseuse avant l'acquisition de la masse osseuse totale et qui se termine généralement à l'âge de 30 ans.

Par contre d'autres auteurs ont constaté que l'âge avancé est un facteur de risque de la perte osseuse, [16,18-19] ; par exemple l'étude de k.saadalaoui et al [16] a noté que les malades ayant une DMO basse étaient significativement plus âgés par rapport à ceux ayant une DMO normale. En effet, un âge supérieur à 35 ans multipliait par 4 le risque d'avoir une DMO <-1 DS par rapport à un âge de moins de 35 ans.

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

Tableau 7 : comparaison de l'âge moyen de la perte osseuse selon plusieurs études

	Etude tunisienne [16] 2009 (n=50)	Etude américaine [8] 2006 (n=258)	Notre étude (n=52)
DMO basse	39.5 ans	46.8 ans	39 ans
DMO normal	32.8 ans	44.1 ans	42 ans
<i>P</i>	0.02	NS	0.08

b. Le sexe :

Boubaker et. Al avec d'autres auteurs [11, 20,30,] ont rapporté que les malades porteurs de MICI avec ostéoporose étaient plus fréquemment de sexe féminin (OR=2.12, p = 0.18).

Par contre, dans d'autres études, il a été démontré que le sexe masculin est un facteur prédictif d'ostéoporose au cours de la maladie de Crohn. [21, 28,35]

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

c. L'ancienneté de la maladie

La relation entre la durée d'évolution de la maladie et la DMO au cours des MICI est bien établie dans la littérature [5,23]

Une corrélation fortement significative entre l'ostéoporose et la durée d'évolution de la maladie a été retrouvés dans plusieurs études [24,25].

K.saadalaoui et al [16] ont trouvé que La durée moyenne d'évolution de la MICI chez les patients ayant une DMO basse était de $64,36 \pm 71,25$ mois, significativement plus longue (p = 0,05) que la durée moyenne d'évolution chez les malades ayant une DMO normale ($28,04 \pm 36,66$). Notre étude a également confirmé ces résultats avec durée moyenne d'évolution significativement plus longue chez les patients avec une ostéoporose par rapport aux patients avec DMO normal (P :0,01).

Trabelsi et al [26] ont trouvé que l'ancienneté de la maladie de plus de 12 mois est un facteur de risque d'une perte osseuse avec (P : 0,049)

Il est important de souligner le fait que la DMO est abaissée très tôt au cours des MICI, dès le diagnostic, et par conséquent avant tout traitement, c'est ce qui a été démontré lors d'une étude menée par Grigorios T et al en 2006 [27] et qui ont inclus 32 patients jeunes sans ATCD de corticothérapie, dans cette étude il a été démontré qu'une maladie évoluant depuis plus de six mois est un facteur de risque majeur pour une densité osseuse basse chez ces patients ($p = 0,032$), mais, cela implique la nécessité de la mesure de densité minérale osseuse chez tous les patients souffrant d'entéropathies inflammatoires à un stade précoce de leur maladie.

d. L'antécédents de la corticothérapie :

Les corticoïdes contribuent à la perte osseuse par plusieurs mécanismes: d'une part ils diminuent la formation osseuse par inhibition des ostéoblastes, induction de leur apoptose et inhibition des facteurs de croissance et d'autre part ils accélèrent la résorption osseuse [28,29].

La corticothérapie est le facteur de risque le plus rapporté dans la littérature, il a été fortement incriminé dans la baisse de la DMO. [30,31].

C'est surtout le rôle de la dose cumulée de corticoïdes qui a été le plus rapporté dans la littérature [32,33], ce qui a conduit le Collège Américain de Rhumatologie à publier des recommandations concernant la prescription des corticoïdes chez les malades atteints de MICI [34].

Les malades ayant une dose cumulée de corticoïdes supérieure à 10 g ont une DMO plus basse et un risque fracturaire plus élevé comparé à ceux ayant une dose cumulée inférieure à 5 g [12].

L'importance de la perte osseuse dépend aussi de la durée du traitement par les corticoïdes. Cette perte osseuse est importante au cours de la première année, voire du premier semestre de traitement puis se ralentit [31].

Semeao et al ont mis en évidence dans une étude réalisée chez 119 jeunes adultes avec MC, qu'une dose cumulée supérieure à 5g, une dose journalière supérieure à 7,5 mg, ou une durée d'exposition supérieure à 12 mois augmentaient de façon significative le risque de déminéralisation osseuse [35].

Cependant, soulignons que l'arrêt des corticoïdes permet une amélioration de la DMO et une diminution du risque de fracture. [36].

Notre étude a objectivé que l'antécédent de la corticothérapie est un facteur de risque de la perte osseuse (P : 0,03).

D'autres auteurs n'ont pas objectivé de corrélation entre la prise de corticoïdes et la perte osseuse au cours des MICI et aucune association avec la dose cumulée de corticoïdes n'a été mise en évidence même en considérant uniquement le groupe de la maladie de Crohn [37–38].

e. L'indice de masse corporelle :

La dénutrition au cours des MICI pourrait être en rapport avec une carence d'apport qui se voit en cas de troubles dyspeptiques, de douleurs abdominales et de sténoses digestives, une malabsorption qui intéresse les apports protéino-énergétiques mais aussi vitaminiques et se voit en cas d'atteinte de l'intestin grêle ou en cas de résection intestinale, et l'entéropathie exsudative qui intervient dans la carence protéinique.

L'indice de masse corporel (IMC) est un indice fiable de l'état nutritionnel du patient. Cette dénutrition est fréquente au cours des MICI, plusieurs études ont rapporté une corrélation positive entre la baisse de la DMO et l'IMC au cours des MICI [39–43].

K.saadallaoui et al [16] ont rapporté qu'un IMC < 18 Kg/m² multipliait par 3,4 le risque de développer une ostéoporose ; Ainsi notre étude a montré qu'un IMC bas (≤ 18 Kg/m²) est un facteur de risque d'ostéoporose rejoignant ainsi les résultats de la littérature.

Certains auteurs ont constaté que la dénutrition est plus fréquente en particulier au cours de la maladie de Crohn. [44–46], par contre d'autres ont montré que l'IMC bas est un facteur de risque d'ostéoporose aussi bien pour la maladie de Crohn que pour la RCH [47–48].

f. L'étendue de la maladie :

L'impact de l'étendue de la MICI sur le profil densitométrique du patient n'a pas été largement évalué dans la littérature et peu d'études trouvés qui s'y intéressés [35,40].

Dans l'étude tunisienne de Trabelsi et al en 2013 [26]., une corrélation significative positive a été trouvée entre l'étendue de l'atteinte digestive et la baisse de la DMO en étude univariée ($p=0,001$), et en étude multivariée (0,006).

g. Les marqueurs de l'inflammation :

Les phénomènes inflammatoires sont également incriminés dans cette perte osseuse. Cette hypothèse est retenue devant la corrélation entre l'activité de la maladie et la densité minérale osseuse et l'implication des prostaglandines et de certaines cytokines pro inflammatoires comme l'IL1, l'IL6 ou le TNF ' dont l'expression est augmentée dans les MICI et qui ont un rôle clé dans le métabolisme osseux, en favorisant la résorption osseuse.

Les patients souffrants de MICI et ostéoporotiques ont un taux sérique de l'IL-6 plus élevé que ceux non ostéoporotiques, ceci a été démontré dans l'étude de

K.saadallaoui et al.[16] et Dresner Pollak et al [10,49] qui ont objectivé que le taux d'IL-6 était significativement plus élevé chez les malades ostéoporotiques suggérant un rôle de cette cytokine dans la genèse de la perte osseuse.

Une étude récente a montré que l'IL6 est seulement augmenté en cas de MICI active [50]. Au cours de notre étude, le dosage de l'IL-6 n'a pas été réalisé vu la non disponibilité de moyens nécessaires pour ce dosage.

h. Activité physique limité :

Bien que non confirmé dans des études randomisées, l'exercice physique est largement préconisé pour la prévention des fractures. Ainsi, l'exercice paraît prévenir l'ostéoporose en augmentant la densité minérale osseuse, en réduisant la perte osseuse liée à l'âge, et par la restauration de l'os déjà perdu chez les personnes âgées. Il a été démontré dans une étude anglaise contrôlée

randomisée portant sur 117 MC, que l'activité physique réduite est un facteur indépendant de perte osseuse au cours des MICI [51]. Ceci a été également noté dans l'étude tunisienne de Trabelsi en 2013 portant sur 146 patients où l'activité physique réduite était corrélée à la perte osseuse [26].

i. Vitamine D :

La carence en vit D a été rapportée chez des patients atteints de MICI et particulièrement au cours de la maladie de Crohn touchant jusqu'à 65% des cas dont les causes sont multiples (résection intestinale, malabsorption, défaut d'apport, entéropathies exsudatives)[12,25].

Cette carence en Vit D a été incriminée comme facteur de risque supplémentaire de baisse de la masse osseuse au cours des MICI [52,53]. Notre étude a montré qu'une hypovitaminose D est un facteur de risque d'ostéoporose (P : 0,0025) rejoignant ainsi les résultats de la littérature

Par contre d'autres études n'ont pas objectivé de corrélation significative entre l'association de l'hypovitaminose D et la perte osseuse.[54,55 ,56].

Vogelsang et al. [53] ont montré, dans un essai randomisé, un rôle bénéfique de la supplémentation en vitamine D dans la réduction de la perte osseuse au cours des MICI sur une période de 12 mois.

j. Facteurs génétiques :

Les facteurs génétiques semblent également impliqués ; la détection d'un polymorphisme au niveau des gènes codant pour l'IL6 et l'IL-1 permettrait d'identifier les malades à risque d'ostéoporose [35].

k. Résection intestinale :

La présence ou l'étendue d'une résection intestinale a été jugée comme facteur de risque d'ostéoporose au cours des MICI [10 ,16,28,46] Cependant, certains auteurs n'ont pas mis en évidence de relation entre DMO et la résection intestinale et ceux quelque soient le siège et l'étendue de la résection [9,57].

D'autre part, la colectomie semble améliorer la DMO aussi bien dans la RCH que dans la maladie de Crohn et ceux contrairement à la résection intestinale [17].

Dans notre étude il n'existe pas de corrélation significative entre la résection intestinales et la perte osseuse.

Le tableau ci-dessous (Tableau 8) compare les différents facteurs de risque objectivé dans notre étude avec les résultats des autres études.

Tableau 8 : Tableau comparatif de l'ensemble des facteurs de risque objectivés dans différents études

	<i>Etude tunisienne [16] 2009 (N=50)</i>		<i>Etude américaine[79] 2006 (N=95)</i>		<i>Etude tunisienne trabelsi [26] 2013 (N=146)</i>		<i>Notre étude (N=52)</i>	
<u>Les facteurs de risques</u>	DMO Basse	P	DMO Basse	P	DMO Basse	P	DMO basse	p
IMC bas ($\leq 18\text{kg/m}^2$)	23.9	NS	--	0.003	---	0,003	62%	0,05
Antécédents de la corticothérapie	40%	NS	--	0.18	---	0,02	100%	0,03
Ancienneté de la maladie (mois)	64,36 \pm 71,25	0.05	--	--	---	0,04	72	0,01
Age (ans)	39,3 \pm 11,4	0,026	43.6	0.01	---	---	38	0.08
Hypovitaminose D	---	---	---	---	---	---	63%	0,002

III. Les complications :

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

Une augmentation de la fréquence des fractures au cours des MICI a été rapportée de manière significative au cours de plusieurs travaux [39,49] notamment dans une large étude canadienne portant sur 6027 cas de MICI où le RR global de fracture était de 1,41 soit 1 fracture pour 100 patients année. La plupart des fractures étaient au niveau du rachis avec un risque relatif de 2,06 contre un risque relatif de 1,59 au niveau du col fémoral. Ce risque fracturaire touchait les sujets de plus de 60 ans sans influence du sexe ou du type MICI [57, 58,59] ce risque est entre 1,4 et 2,5 fois supérieur à la population générale [57,58].

Une étude britannique a montré que le risque relatif de fracture de la hanche est de 1,62 pour tous les MICI, 1.49 pour le RCH et de 2,08 pour la maladie de Crohn [60].

L'étude de la Mayo Clinic portait sur la population du comté d'Olmsted, où l'on recensait 243 maladies de Crohn [61]. Cette étude a noté une augmentation de risque de fracture de type ostéoporotique (RR = 1,4), en particulier rachidiennes (RR = 2,2) ; le risque était aussi significativement augmenté chez les sujets âgés. Par contre une étude prospective allemande récente, menée par Klaus et al [62] portait sur 293 malades consécutifs atteints de maladie de Crohn et a montré que chez les patients de moins de 30 ans la prévalence des fractures était plus élevée que celle observée chez des femmes

et des hommes de plus de 50 ans dans la même région. Klaus et al. ont aussi montré que 62 % des fractures survenaient avant le stade d'ostéoporose et demeuraient souvent asymptomatiques (88 %).

Une prévalence de 22% de fractures vertébrales a été objectivée au cours de L'étude de Bernstein et al et de M. Reinshagen et al [63–64].

Dans notre étude 2 patients avaient présenté une fracture osseuse pathologique au niveau du rachis lombaire, aucun cas de fracture pathologique au niveau du col fémoral n'a été noté.

IV.Le traitement :

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

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

Les apports recommandés en calcium sont de 1 000 mg/jour chez l'homme et de 1 200 mg/jour chez la femme. L'apport quotidien souhaitable en vitamine D est de 400 à 800 UI/jour. Le choix du type de vitamine D orale ne semble pas réellement capital, même si la forme active dihydroxylée semble dotée d'un effet bénéfique plus rapide sur l'os [65]. Il faut préciser cependant

que cette dernière mesure, quoique logique, n'a pas entraîné de bénéfice clair à l'échelon individuel [66,67]. En revanche, l'utilité de cette supplémentation a été confirmée pour les ostéoporoses cortisoniques avérées, avec une amélioration de la DMO en comparaison avec une population contrôle [68,69].

Le cas particulier des résections étendues du grêle doit conduire à une supplémentation parentérale en vitamine D (Stérogyl 15 par voie intramusculaire).

En l'absence de contre-indication (cancer hormonodépendant, antécédent de thrombose veineuse, etc.), l'hormonothérapie substitutive de la ménopause conserve sa place, au moins pendant une dizaine d'années. Compte tenu du jeune âge des patients et de la chronicité des MICI, le plus important est de limiter l'usage des corticoïdes en évitant les doses élevées et les traitements prolongés. Ceci peut naturellement passer par l'adjonction de traitements immuno-modulateurs, comme le méthotrexate, l'azathioprine, et surtout comme les biothérapies anti-TNF. Ces dernières ont d'ailleurs, fait la preuve de leur utilité, non seulement sur le plan digestif, mais aussi en termes de protection du stock osseux au cours des MICI.

Dans le cas où une corticothérapie générale doit être mise en route à une dose supérieure à 7,5 mg/jour pendant une période prévisible de plus 3 mois, il existe une indication à présent non discutable à l'adjonction d'un traitement par bisphosphonate (risédronate, alendronate ou zolédronate), en plus de la supplémentation vitaminocalcique [70].

En 2012 une Actualisation des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique a été publié, mais ces recommandation concernent surtout l'ostéoporose post ménopausique [71,72].

Elle recommande essentiellement que le seuil d'intervention thérapeutique est ($Tscore < -3$) pour les patientes non fracturées ou présentant une fracture non sévère, mais avec une valeur qui ne recoupe pas la définition densitométrique de l'ostéoporose.

Pour les patients avec antécédents de corticothérapie ayant une ostéoporose, l'agence française de sécurité sanitaire(AFSSAPS) [71] a émis une recommandation de bonne pratique en février en 2003 (Figure 12)

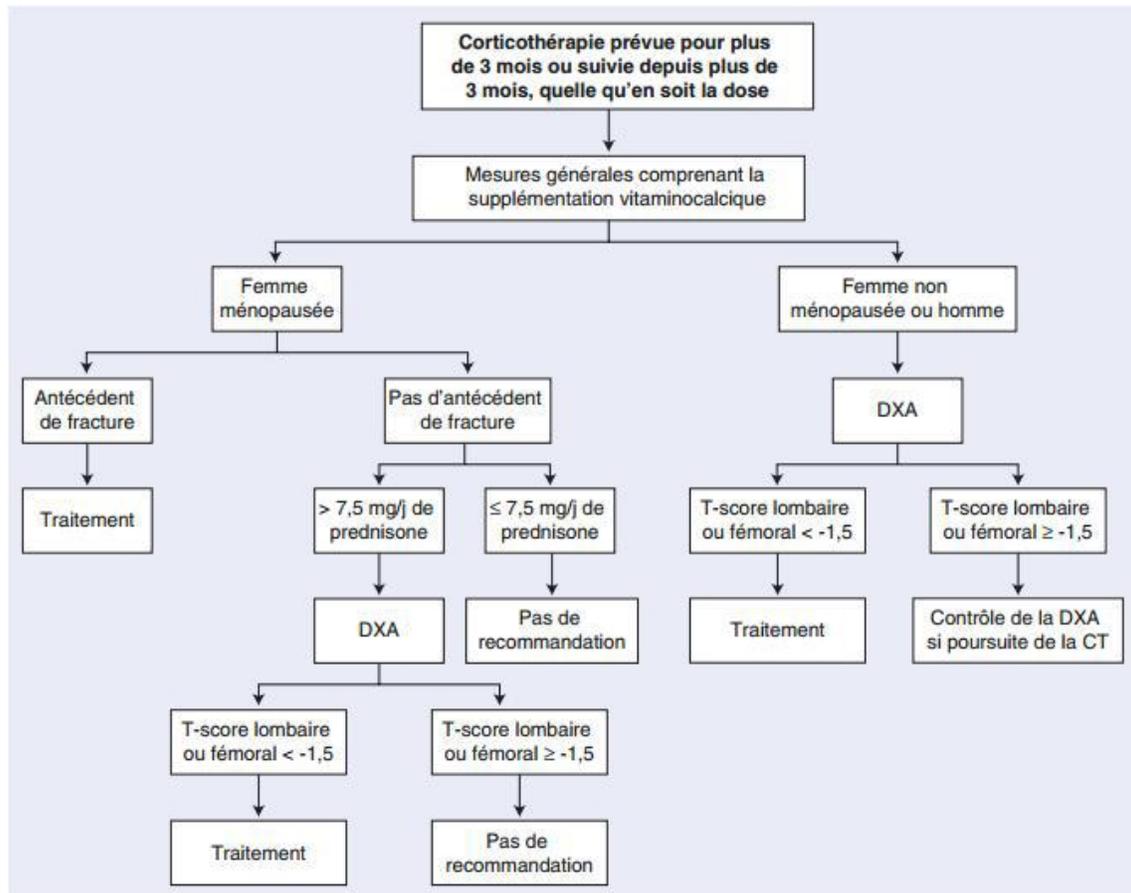


Figure 12 : Arbre décisionnel : recommandation de bonne pratique émise par l'AFSSAPS en 2003 pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique. [71]

L'AFSSAPS recommande de traiter les patients (avec antécédents de corticothérapie) avec un T-score < -1.5 vu l'incidence de fracture qui s'élevait significativement en cas d'ostéoporose cortisonique.

Dans ce cas il est licite de contrôler l'ostéoporose à 6 mois, à 1 an, puis en fonction de l'évolution précoce de la densité minérale osseuse, de la corticothérapie et de la durée de traitement. Ainsi il est préconisé de poursuivre

le traitement tant que la corticothérapie est prolongée (généralement de 5 à 7 ans).

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

V. Les guidelines de dépistage :

Bien que l'évaluation de densité minérale osseuse soit le moyen le plus courant pour diagnostiquer l'ostéoporose, l'OMS a développé un outil web interactif, FRAX™ (Modèle d'évaluation du risque de fracture), qui comprend 10 facteurs de risque (www.shef.ac.uk/Frax) [73]. Cet outil aide les médecins à calculer la probabilité de 10 ans d'avoir des principales fractures ostéoporotiques, même en l'absence de savoir la densité minérale osseuse réelle du patient. Bien que la densité minérale osseuse basse soit un facteur de risque majeur de fracture, cet outil met en évidence l'importance des autres facteurs de risques. L'American association de gastroentérologie (AGA) a publié des guidelines qui recommandent le dépistage par l'ostéodensitométrie ou DXA (bi énergie Absorptiométrie à rayons X) chez les patients atteints de MICI avec un ou plusieurs facteurs de risque: antécédents de fractures vertébrales, la ménopause, les hommes âgés de plus de 50 ans, les corticothérapie chroniques ou d'hypogonadisme [20,36].

Si le DXA initial est normal, l'AGA recommande des tests répétés dans 2 à 3 ans. Si le patient souffre d'ostéoporose, ou ayant une histoire d'une fracture de traumatisme léger, l'évaluation des causes secondaires doit être établie. Les études proposées comprennent un complément de bilans sanguins : les PAL, de

calcium, de créatinine et de 25-OH vitamine D, électrophorèse des protéines sériques, et un taux de testostérone chez les hommes.

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

CONCLUSION

La perte osseuse est parmi les principales manifestations extradigestives associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), elle est liée aux troubles de l'absorption intestinale, l'inflammation, la corticothérapie, la Résection intestinale....

Notre étude a montré que 77% de nos patients avaient une densité minérale basse dont 44% avaient une ostéoporose.

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

L'analyse univariée a montré que l'antécédent de la corticothérapie, l'ancienneté de la maladie, l'IMC bas et l'hypovitaminose D sont des facteurs de risque de la perte osseuse.

Notre étude va être poursuivie dans le but d'élargir l'échantillon des malades et d'avoir ainsi des résultats plus performants.

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

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

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

RESUME

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

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

Nous avons mené une étude prospective descriptive et analytique du mois de janvier 2012 au mois de Mars 2016. Nous avons inclus dans la période 52 patients. Nos résultats sont les suivants : L'âge moyen de nos malades était de 40 ans [20-72 ans] , un sexe ratio F/H à 2.05. Vingt-huit de nos patients (soit 53%) avaient une rectocolite hémorragique (RCH) et 24 patients avaient une maladie de Crohn (47%). Parmi nos malades, 40 patients soit 77% présentaient une densité minérale basse .L'ostéoporose était retrouvée chez 44% de nos malades (N=23) et l'ostéopénie était observée chez 33% des cas (N=17).

La baisse de la densité minérale osseuse était plus marquée au cours de la maladie de Crohn soit 84% par rapport à la RCH (70%).L'ostéoporose était plus marquée au niveau du rachis lombaire (72%) par rapport au col du fémur (58%). Dans notre étude, et en étude mono variée, la perte osseuse était liée à plusieurs facteurs de risque : la dénutrition, l'ancienneté de la maladie, l'ATCD de la corticothérapie prolongée et l'hypovitaminose D. Seul l'antécédent de

corticothérapie prolongée est retenu comme facteur de risque en étude multi variée (P=0,03).

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

BIBLIOGRAPHIES

1. B.Moun,A.Ekbom.Epidemmiology of inflammatory bowel disease.Digestive and liver disease.Volume 34.Issue 5.May 2002.Pages 364 369
2. Shivan anda,Lennard -jones,et al.Incidence of inflammatory bowel disease.GUT 2010;39:690-7
3. J Hugo,P Cézard et al.Epidémiologie et génétique des maladies inflammatoires chroniques intestinales.Press Med 1998 ;27 :29-33
4. Thomas FUNCK-BRENTANO Philippe ORCEL. aspect physiopathologique et clinique du vieillissement osseux .Service de Rhumatologie Centre Viggo Petersen Hôpital Lariboisière, Université Paris 7.
5. Etzel J, Larson M, Anawalt B, Collins J, Dominitz J. Assessment and Management of Low Bone Density in Inflammatory Bowel Disease and Performance of Professional Society Guidelines. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17(10):2122-2129.
6. Atreja A, Aggarwal A, Licata A, Lashner B. Low Body Mass Index Can Identify Majority of Osteoporotic Inflammatory Bowel Disease Patients Missed by Current Guidelines. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:807438.
7. 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): 241-7.
8. Bartram S, Peaston R, Rawlings D et al. Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006 September 21;12(35):5680-5686.

9. Silvennoinen J A, Karttunen TJ, Niemelä et al . A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37:71–76.
10. Pollack R D, Karmeli F, Eliakim R et al . Femoral neck osteopenia in patients with in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1483– 1490.
11. Boubaker J, Feki M, Hsairi M, et al. Ostéoporose et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27:901–907.
12. Abitbol V, Roux C, Chaussade S et al. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 417–422.
13. Silvennoinen J A, Karttunen TJ, Niemelä et al . A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37:71–76.
14. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton–Thomas M, Forgacs I, Monitz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:228–33 .
15. de Jong DJ, Corstens FH, Mannaerts L, van Rossum LG, Naber AH. Corticosteroid–induced osteoporosis: does it occur in patients with Crohn's disease? *Am J Gastroenterol* 2002; 97 :2011–5.

16. K. Saadallaoui Ben Hamida, M. Serghini, I. Ksontini, H. Kedadi, L. Ben Yaghlène, W. Bougassas, M. H. Dougui. perte osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin . LA TUNISIE MEDICALE – 2009 ; Vol 87 (n°02) : 144 – 148.
17. Roux C, Abitbol V, Chaussade S et al. Bone loss in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study *Osteoporos.Int* 1995; 5: 156–60.
18. Frei P, Fried M, Hungerbuhler V, Rammert C, Rousson V, Kullak-Ublick GA. Analysis of risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2006;73:40e6.
19. Habtezion A, Silverberg MS, Parkes R, Mikolainis S, Steinhart AH. Risk factors for low bone density in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:87e92.
20. Kornbluth A, Hayes M, Feldman S, Hunt M, Fried-Boxt 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;101:1546e50.
21. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis : a population based study. *Gut* 1997;40:3139.
22. Homayoun V, Shabnam M, Gorlovka O et al. A case-control study on risk factors of osteoporosis in patients with Crohn's disease. *Arch Iran Med.* 2009; 12(6):570–5.

23. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis : a population-based prospective two-year follow-up study Scand J Gastroenterol 2004;39; 145-53
24. Hesso I, Mosekilde L, Melsen F, Fasth S, Hultén L, Lund B, et al. Osteopenia with normal vitamin D metabolites after small-bowel resection for Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1983; 19:691-696.
25. Aida Ben Slama Trabelsi¹, & Faouzi Abdellaoui¹, Mehdi Ksiaa¹, La baisse de la densité osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : prévalence et facteurs de risque. Pan African Medical Journal. 2013; 15:70. doi:10.11604/pamj.2013.15.70.2859
26. Grigorios T. Sakellariou Aleksandros Mpoumponarisba,* , John Moschos, Savvas Kadiscb , Charalampos Berberidis , Epaminondas Molyvasba, , Georgios Kouklakis; Bone density in young males with recently diagnosed inflammatory bowel disease Revue du Rhumatisme 73 (2006) 1395-1399.
27. Robinson RJ, Krzywicki T, Almond L et al. Effect of a low-impact exercise program on bone mineral density in Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 1998; 115(1):36-41. PubMed | Google Scholar
28. Zali M, Bahari A, Firouzi F et al. Bone mineral density in Iranian patients with inflammatory bowel disease. Int J Colorectal Dis. 2006; 21(8):758-66. PubMed | Google Scholar

29. Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med* 2000;247:63–70.
30. De Vos M, De Keyser F, Mielants H et al. Review article bone and joint disease in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 397–404.
31. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Ultrasound measurements of calcaneus for estimation of skeletal status in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:790–7
32. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000;46 Suppl 1 : i1–i8.
33. Valentine JF, Sninsky CA. Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 878–83.
34. Semeao EJ, Jawad AF, Stouffer NO, Zemel BS, Piccoli DA, Stallings VA. Risk factors for low bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease. *J Pediatr.* 1999; 135(5):553–600. PubMed | Google Scholar
35. Genant HK, Mall JC, Wagonfield JB, et al. Skeletal demineralisation and growth retardation in inflammatory bowel disease. *Invest Radiol* 1976; 11: 541–9.

36. Van Schaik F, Verhagen M, Siersema P, Oldenburg B. High prevalence of low bone mineral density in patients with Inflammatory Bowel Disease in the setting of a peripheral Dutch hospital. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2008; 2(3): 208–213. PubMed | Google Scholar
37. Orlic ZC, Turk T, Sincic BM et al. How activity of inflammatory bowel disease influences bone loss. *J Clin Densitom*. 2010; 13(1):36–42. PubMed | Google Scholar
38. Katz S, Weirnerman S. Osteoporosis and gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010; 6(8):506–17. PubMed | Google Scholar
39. Ben Hamida KS, Serghini M, Ksontini I, and al. Bone loss owing to inflammatory bowel disease: prospective study, 50 cases. *Tunis Med*. 2009; 87(2):144–8. PubMed | Google Scholar
40. Kornbluth A, Hayes M, Feldman S, Hunt M, Fried–Boxt 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;101:1546e50.
41. 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. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:145e53.
42. Yasuyo Wada a, b , Tadakazu Hisamatsu a, * , Makoto Naganuma c , Katsuyoshi Matsuoka a , Risk factors for decreased bone mineral density in inflammatory bowel disease: A cross–sectional study a ;; *Clinical Nutrition*, Volume 34, Issue 6, December 2015, Pages 1202–1209

43. Dinca M, Fries W, Luisetto G, Peccolo F, Bottega F, Leone L, et al. Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1292-7.
44. Gokhale R, Favus MJ, Karrison T, Sutton MM, Rich B, Kirschner BS. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;114:902-11.
45. Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:1203-8.
46. Ashish Atreja, Ashish Aggarwal, Angelo A. Licata, and Bret A. Lashner . Low Body Mass Index Can Identify Majority of Osteoporotic Inflammatory Bowel Disease Patients Missed by Current Guidelines , *The Scientific World Journal* Volume 2012, Article ID 807438, 6 pages.
47. Sahli H, Meddeb N, Landolsi F et al. Ostéoporose et maladie de crohn . *Rev Rhum* 2005; 72:820-824.
48. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Gronowicz GA. Effect of Crohn's disease on bone metabolism in vitro: a role for interleukin-6. *J Bone Miner Res* 2002;17:695- 702.
49. M. Kriel, A. Sayers, W.D. Fraser, et al., *Calcif. Tissue Int.* (2010), doi:10.1007/ s00223-010-93454.
50. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 1997;336(15): 1066-1071.

51. Andreassen H, Hylander E, Rix M. Gender, age, and body weight are major factors for bone mineral density in Crohn's disease: a case-control cross-sectional study of 113 patients. *Gastroenterol* 1999; 94: 824-8.
52. Vogelsang H, Ferenci P, Resch H et al. Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long-term oral vitamin D supplementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 609-14.
53. Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987;28:410-5.
54. H.M. Pappa, R.J. Grand, C.M. Gordon, *Inflamm. Bowel Dis.* 12 (2006) 1162-1174.
55. Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, Anton PA, Artinian L, Shanahan F. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. *J Bone Miner Res* 1995;10:250-6.
56. Card T, West J, Hubbard R, Logan RF. Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: a population based cohort study. *Gut* 2004; 53 :251-5.
57. Bernstein CN, Leslie WD. Review article: osteoporosis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:941-952.
58. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 2000;133:795-9.

59. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46 :176–81
60. Loftus EV Jr, Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease : a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;123:468–75.
61. Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, Brückel J, Rieber A, Adler G, et al. High prevalence osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut* 2002;51:654–8.
62. C.N. Bernstein, *Clin. Gastroenterol. Hepat.* 4 (2006) 152–156.
63. M. Reinshagen, *J. Crohn's Col.* 2 (2008) 202–207.
64. Miheller P, Muzes G, Hritz I, Lakatos G, Peregun I, Lakatos PL, et al. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D on bone pathology and disease activity in Crohn's disease patients. *In amm Bowel Dis* 2009;15 :1656–62
65. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, Artinian L, Geffrey S, Goodman W, et al. A randomized, placebo-controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006. 10. :777–86.

66. Valentine JF, Sninsky CA. Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* . 1999 , 94 , :878-83.
67. Von Tirpitz C, Steder-Neukamen U, Glas K, Sander S, Ring C, Klaus J, et al. Osteoporosis in inflammatory bowel disease - results of a survey among members of the German Crohn's and ulcerative Colitis Association (abstract). *Z Gastroenterol* 2003;41:1145-50.
68. Vogelsang H, Ferenci P, Resch H, Kiss A, Gangl A. Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long-term oral vitamin D supplementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* ,1995,7 :609-14.
69. Pazianas M, Rhim AD, Weinberg AM, Su C, Lichtenstein GR. The effect of anti-TNF- α therapy on spinal bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2006 , 1068 ; 543-56.
70. Marie hénéle Lafage -proust, Benjamin Boudignan ,Thierry Thomas ;ostéoporose corticoinduite:données physiopathologique et thérapeutiques récentes.*Revue de rhumatisme* 70 (2003) 217-227.
71. Briot K, Cortet C, Thomas T, et al. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum* 2012;79.

72. 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.