Royaume du Maroc المملكة المغربية

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

L'EVALUATION DE LA PERTE OSSEUSE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN
(A propos de 80 cas)

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur BEDOU Mohamed
Né le 31 /12/ 1988 à Boutilimit (Mauritanie)

MEMOIRE DE FIN DE SPECIALITE

OPTION : GASTRO-ENTÉROLOGIE

Sous la direction de :

Professeur EL YOUSFI MOUNIA

<u>Session: juillet 2020</u>

PLAN

TABLE DES ABREVIATIONS : ---------- 3

INTRODUCTION ---------- 4

MATERIELS ET METHODES ---------- 6

1. Type de l'étude :---------- 7
2. Population étudiée : ---------- 7
3. Moyen de mesure de la densité minérale osseuse : ---------- 8

RESULTATS ---------- 10

DISCUSSION ---------- 24

1. Rappel sur Les maladies inflammatoires chroniques intestinales : -------- 25
2. Rappel sur l'ostéoporose : ---------- 25
3. La prévalence :---------- 29
4. Le site de la perte osseuse : ---------- 30
5. Les facteurs de risque :---------- 32

a. L'âge :---------- 32
b. Le sexe :---------- 32
c. L'ancienneté de la maladie ---------- 33
d. L'antécédents de la corticothérapie : ---------- 33
e. L'indice de masse corporel :---------- 34
f. L'étendue de la maladie : ---------- 35
g. Les marqueurs de l'inflammation : ---------- 35
h. Activité physique limité : ---------- 37
i. Vitamine D : ---------- 37
j. Facteurs génétiques : ---------- 37
k. Résection intestinale :---------- 38

CONCLUSION ---------- 47

RESUME 53

BIBLIOGRAPHIES ---------- 52

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

TDM : Tomodensitomètre

TNF : Tumor necrosis factor

INTRODUCTION

Les manifestations ostéo-articulaire des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont fréquentes. Plusieurs organes peuvent être touchés. Certaines localisations sont rares, d'autres sont beaucoup plus fréquentes, c'est le cas des manifestations ostéo-articulaires, 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.

Cette atteinte fragilisant est en rapport avec la maladie elle-même et ses conséquences notamment, le syndrome de malabsorption, l'inflammation chronique mais aussi en rapport avec la corticothérapie souvent utilisée au cours de la maladie. 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 au service d'hépato gastroentérologie du CHU HASSAN II de Fès, sur deux périodes : Entre janvier 2012 et le mois de Mars 2016 et entre Mars 2018 et janvier 2020.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la prévalence de la perte osseuse chez nos patients 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, descriptive et analytique intéressant tous les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin au sein du service d'hépato gastroentérologie au CHU HASSAN II de Fès.

Cette étude a débuté en Mars 2018. Elle fait suite à notre travail 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.

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 ostéo-articulaire 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 qu'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 absorptiomètrie 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) : (Tableau 1)

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

Normal	T-score ≥-1
Ostéopénie	-1> T-score >-2.5
Ostéoporose	T -score≤-2.5
Ostéoporose sévère	T -score≤-2.5 et présence d'une ou plusieurs fractures

Après la réalisation de l'ostéodensitométrie, tous les patients ayant une perte osseuse, sont vus par un rhumatologue avec un suivi au 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 80 patients, sur une durée totale de six ans, sur deux périodes:1er période du janvier 2012-Mars 2026 puis du Mars 2018-janvier 2020.

Les résultats de notre étude sont les suivants :

1. Données épidémiologiques :

a. L'âge :

L'âge moyen de nos malades était de 40.4 ans [22-74].Trente-quatre pourcent de nos patients (n=27) avaient un âge de moins de 35 ans tandis que 66 % (n=53) avaient un âge plus de 35 ans.

b. Le sexe :

On a noté une nette prédominance féminine avec un sexe ratio F/H : 1.9 (52 Femmes et 28 hommes).

c. Le type de la maladie :

Quarrent-un patients étaient porteurs de RCH alors que 39 avaient une maladie de Cohn.

d. Les Antécédents des patients

i. Le tabagisme : 7 patients hommes (8.75%) avaient un antécédent de tabagisme actifs ;

ii. La ménopause : seulement 7 femmes étaient ménopausées.

iii. L'antécédent de chirurgie iléo-colique :

Sept patients (8.75%) avaient un antécédent de résection iléo-caecale, et 2 patients avaient une résection segmentaire du grêle.

iv. L'antécédent de corticothérapie :

Vingt-cinq patients (31.25%) avaient un antécédent de corticothérapie ; La dose cumulée moyenne était de 2.3 g avec des extrêmes entre 0,3 et 18 g ; la durée moyenne de la corticothérapie était de 31.5 mois avec des extrêmes entre 1 et 144 mois.

Le tableau suivant montre les caractéristiques épidémiologiques de nos malades (Tableau 2) :

Tableau 2: caractéristiques épidémiologiques des patients

Les caractéristiques épidémiologiques	N=80
Age	40.4 ans (22-74)
Sexe	
Femme	52 (65%)
Homme	28 (35%)
Le type de MICI	
RCH	41(51.5%)
Crohn	39 (48.5%)
Les antécédents :	
Le tabagisme	7(8.75%)
La ménopause	7
Chirurgie iléocolique	7(8.75%)
L'antécédent de corticothérapie	25(31.25%)
La durée moyenne	31.5 mois (1-144)
La dose cumulée moyenne	2.3 (0,3-18)

2. Histoire clinique :

a. L'ancienneté de la maladie :

- La durée d'évolution moyenne de la maladie était de 64.6 mois avec des extrêmes entre 2 et 324 mois.
- Soixante-sept patients avaient une MICI évoluant depuis plus de 1 an, alors que 13 avaient une durée d'évolution moins d'un 1 an (Figure 1).

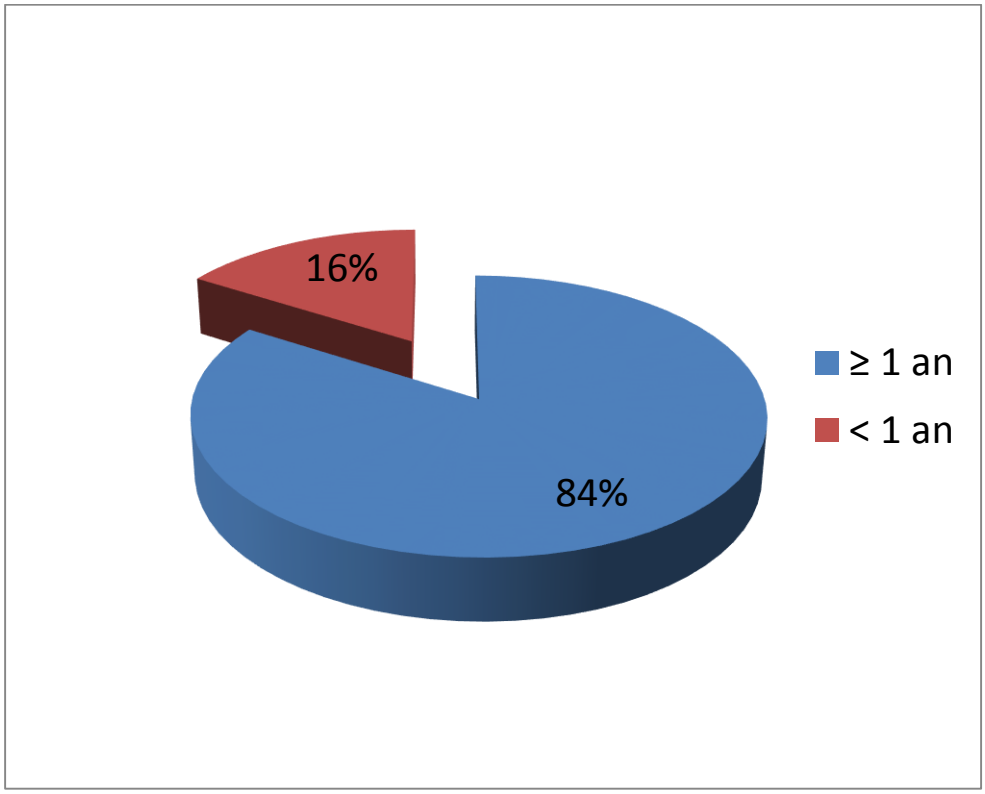

Figure 1: Durée d'évolution de la maladie

b. L'activité de la maladie :

- Trente-sept malades avaient un antécédent d'une poussée sévère de leur maladie.
- Chez les patients porteurs de Crohn, la maladie était active chez 67% des cas.

c. **Les signes associés :**

- Cinquante-trois patients avaient des signes articulaires associés : essentiellement des rachialgies, des poly arthralgies.
- 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 23,5kg/m² avec des extrêmes entre 15 et 34.
- La dénutrition (IMC ≤18kg/m²) était retrouvée chez 20 % des patients (Figure 2) :

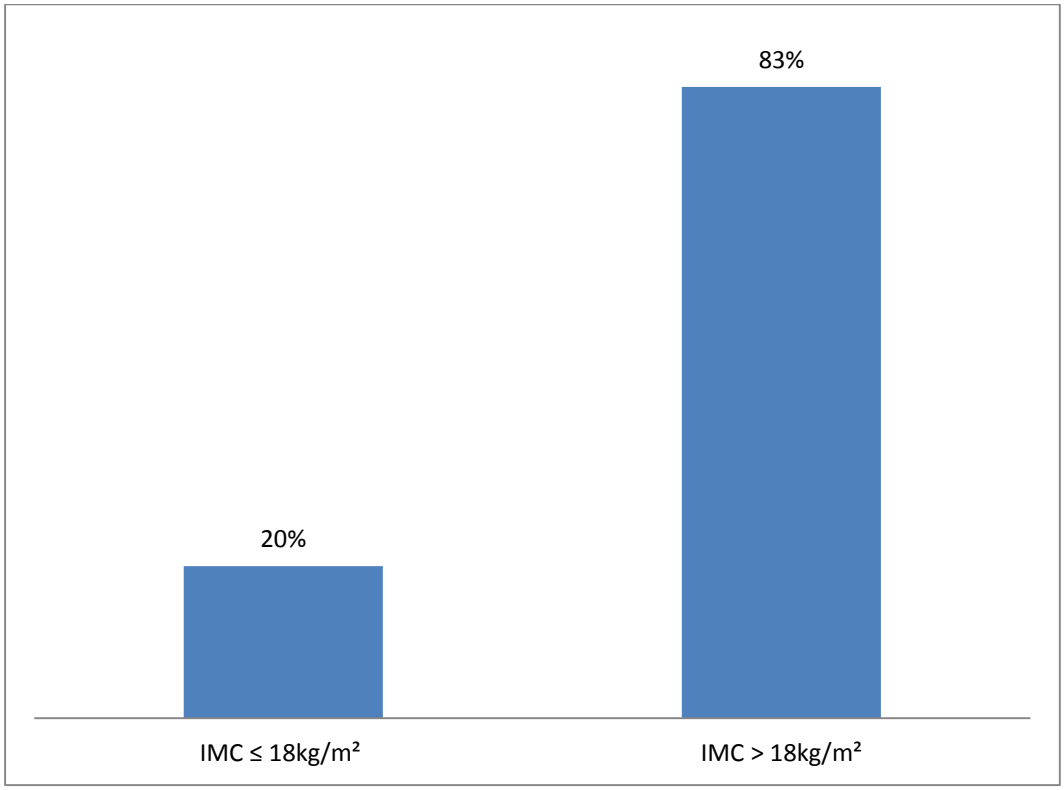

Figure. 2 : Répartition des malades selon l'IMC

e. Caractéristiques biologiques :

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

Tableau 3 : Résultats du dosage de la vitamine D et du bilan phosphocalcique

Le bilan phosphocalcique	Vitamine D	Calcémie	Phosphorémie	Albuminémie
Les valeurs moyennes	18ng/ml	91.4mg/ml	29g/ml	34.5mg/ml

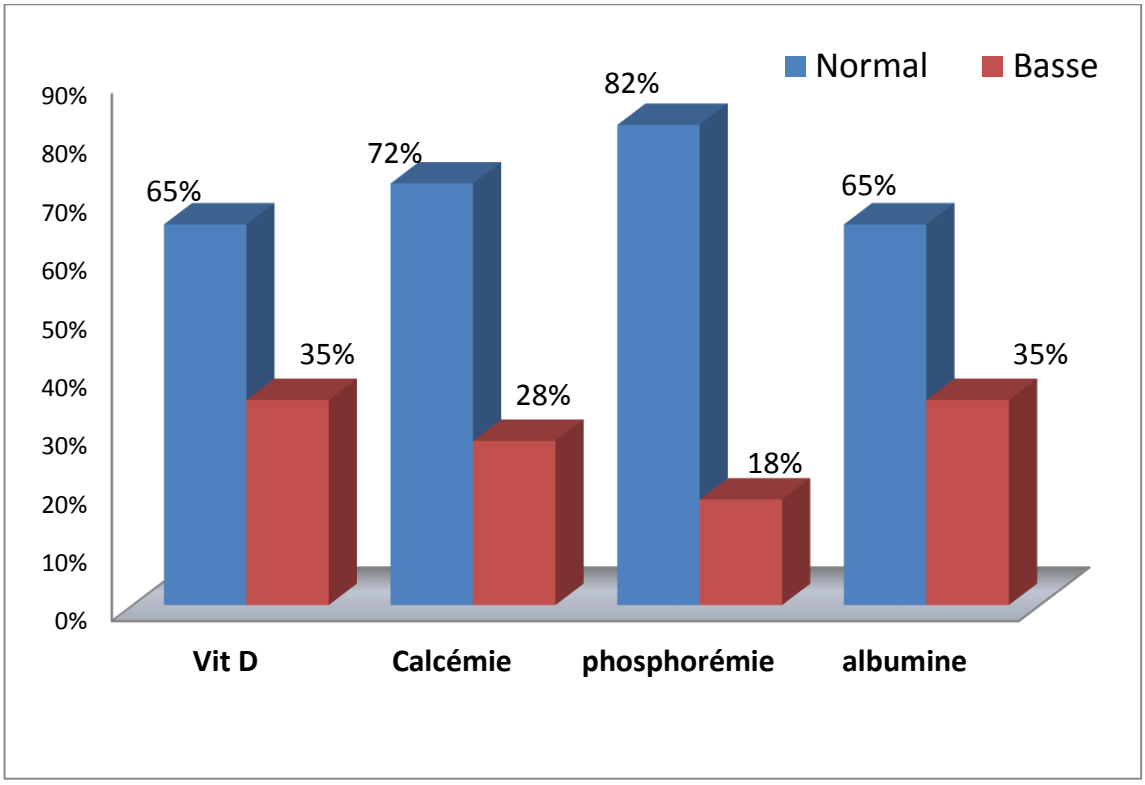

Figure 3 : Répartition des malades selon les résultats biologiques

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 80% (Figure 4) :

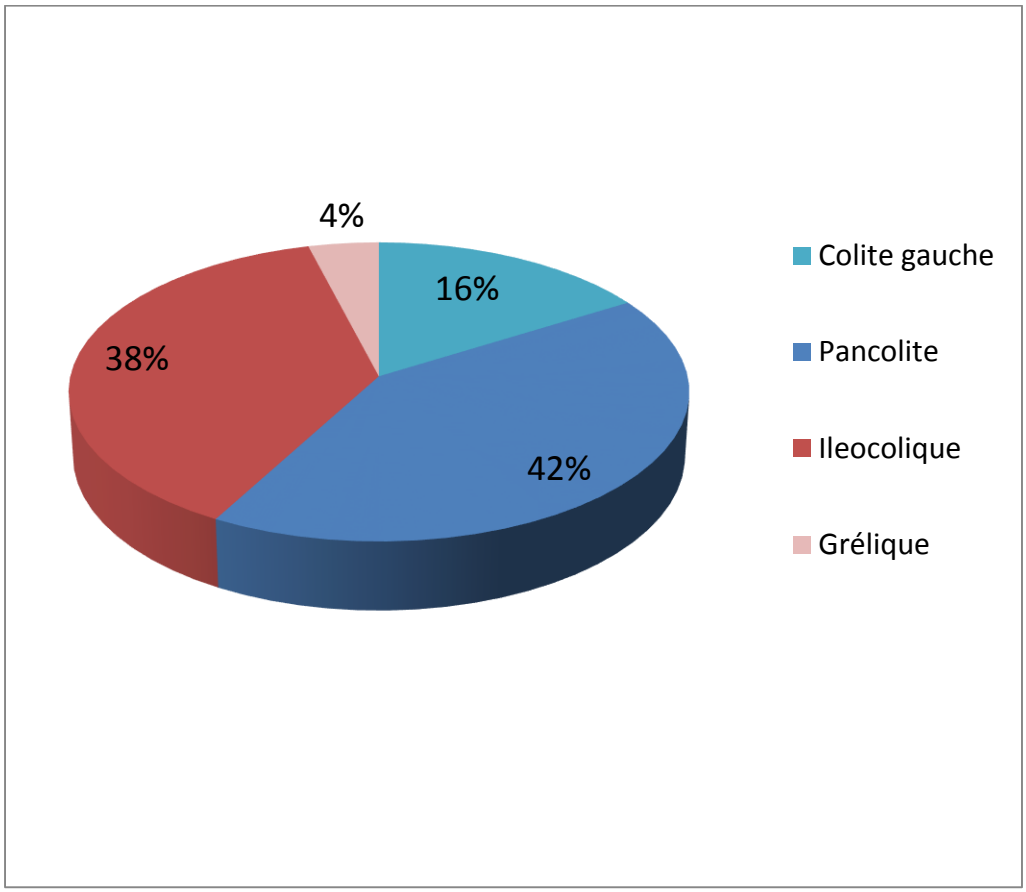

Figure 4 : Etendue de la maladie

3. les résultats de l'ostéodensitométrie :

Après la réalisation de l'ostéodensitométrie, la perte osseuse était retrouvée chez 70% (N= 56), alors que seulement 30% des patients (N= 24) avaient une ostéodensitométrie normale. L'ostéoporose a été retrouvée chez 25% des patients (N=20) et l'ostéopénie chez 45 % (N=36) (Figure 5):

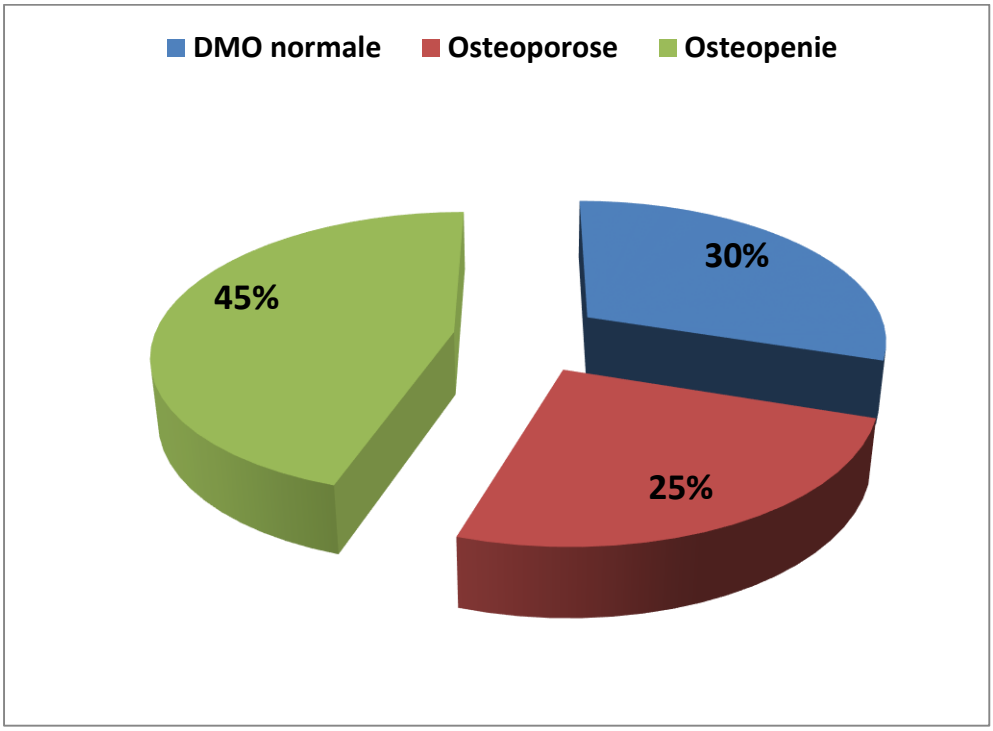

Figure 5: les Résultats de l'ostéodensitométrie

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 4) :

Tableau 4 : Résultats de l'ostéodensitométrie selon le site osseux

	Rachis lombaire	Col fémoral
Z-score	-1,3 (-4 ; 0.1)	-0,8 (-3,4 ; 0,8)
T-score	-1,5 (-4,7 ; 0,1)	-1,2 (-4 ; 0,6)
DMO (g/cm²)	0,908 (0,5 ; 1,27)	0,805 (0,520 ; 1,27)

Au niveau du rachis lombaire, l'ostéoporose était retrouvée chez 20.7% des patients (N : 16), ostéopénie chez 37.5% des patients (N : 30), alors qu'une DMO normale était retrouvée chez 42.5%.

Au niveau du col fémoral la perte osseuse était moins importante par rapport au rachis lombaire : ostéoporose chez 8.7%, ostéopénie chez 42.5% et ostéodensitométrie normale chez 48.75% (Figure 6):

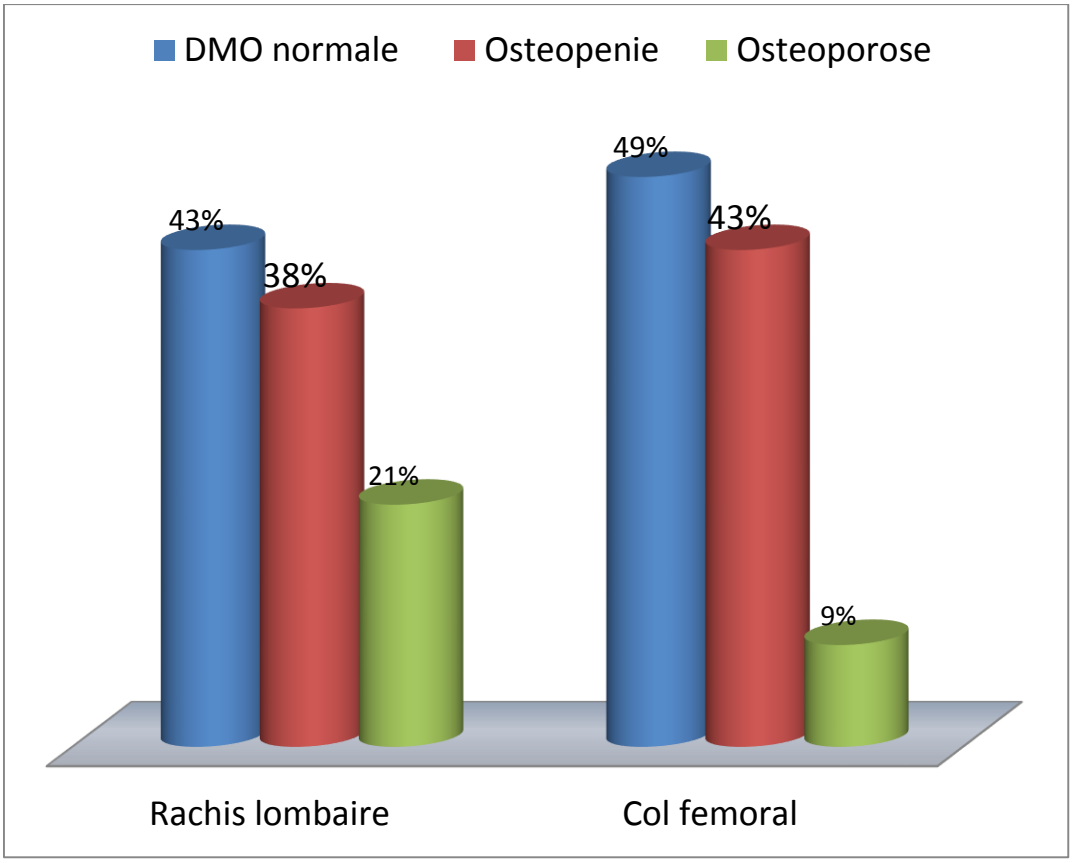

Figure 6 : Résultats de la DMO selon le site osseux

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 5).

Tableau 5 : Résultats de la DMO pour la maladie de Crohn et pour la RCH

	Crohn (N=24)	RCH (N=28)
Rachis lombaire		
Z-score	-1,36	-1,26
T-score	-1,41	-1,7
DMO (g/cm²)	0,925	0,893
Col fémoral		
Z-score	-1,15	-0,61
T-score	-1,4	-1.09
DMO (g/cm²)	0,923	0,864
DMO normale	30.7%	36.5%
Ostéopénie	51%	36.5%
Ostéoporose	20.5%	24.3%

II. L'analyse univariée :

1. L'âge :

L'âge moyen des malades avec une DMO basse était de 40 ans par rapport à 41 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 71% de ces patients par contre elle est retrouvée chez 67% de patients de plus de 35 ans (Figure 07) :

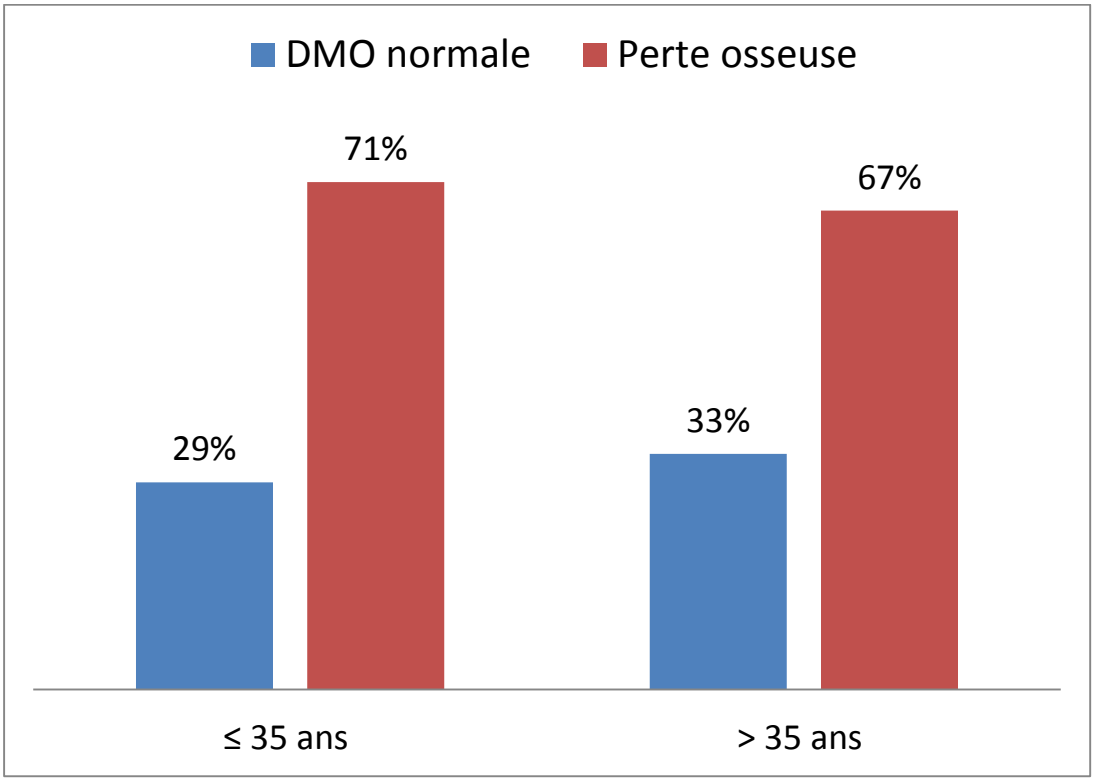

Figure 7 : la perte osseuse selon l'âge des patients

Dans notre études, malgré une légère différence entre la fréquence de perte osseuse dans les deux sous-groupes d'âge, une corrélation entre la perte osseuse et l'âge jeune (≤ 35 ans) est revenu significative (*p* : 0,023).

2. Le sexe :

La perte osseuse était plus marquée chez les femmes (65.4%) par rapport aux hommes (21%). Cependant, le sexe féminin ne parait pas un facteur de risque de La perte osseuse (*p*=0.45).

3. L'antécédent de la corticothérapie :

La majorité des patients (92%) avec ATCD de corticothérapie avaient une DMO basse, par contre la perte osseuse était présente chez seulement 58.2% 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 : 0,03)

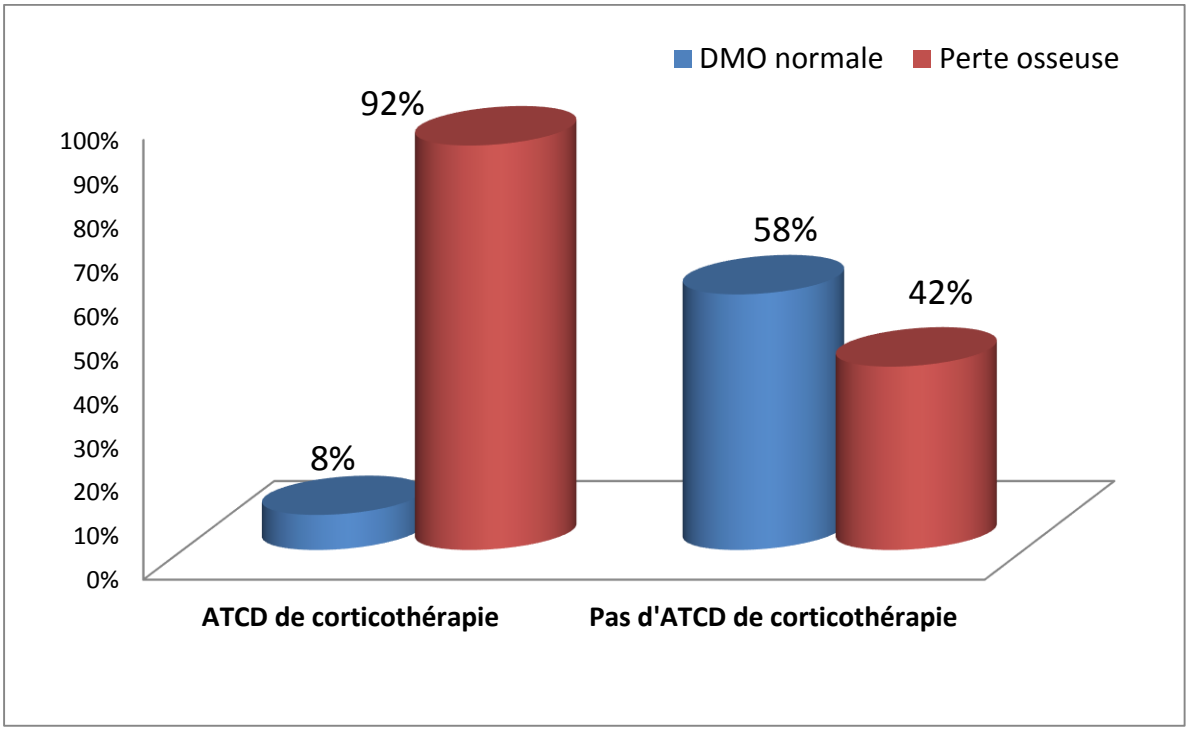

Figure 8 : Résultats de la DMO chez les patients avec et sans antécédents de corticothérapie

4. L'ancienneté de la maladie :

La durée moyenne d'évolution de la maladie chez les patients ayant une DMO basse était de 73 mois, par contre la durée moyenne d'évolution chez les malades ayant une DMO normale était de 46.7 mois.

Dans notre étude on a trouvé une corrélation significative entre l'ancienneté de la maladie (dépassant 12 mois) et l'ostéoporose (p=0.04).

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

Parmi les patients ayant un IMC ≤ 18 Kg/m², 75% avaient une perte osseuse. Par contre chez les patients avec un IMC > à 18 Kg/mla perte osseuse était observée chez 66 %. (Figure 9)

Notre étude n'a pas objectivé la corrélation entre une perte osseuse et un IMC ≤18 Kg/m n'était pas significative (P : 0,08).

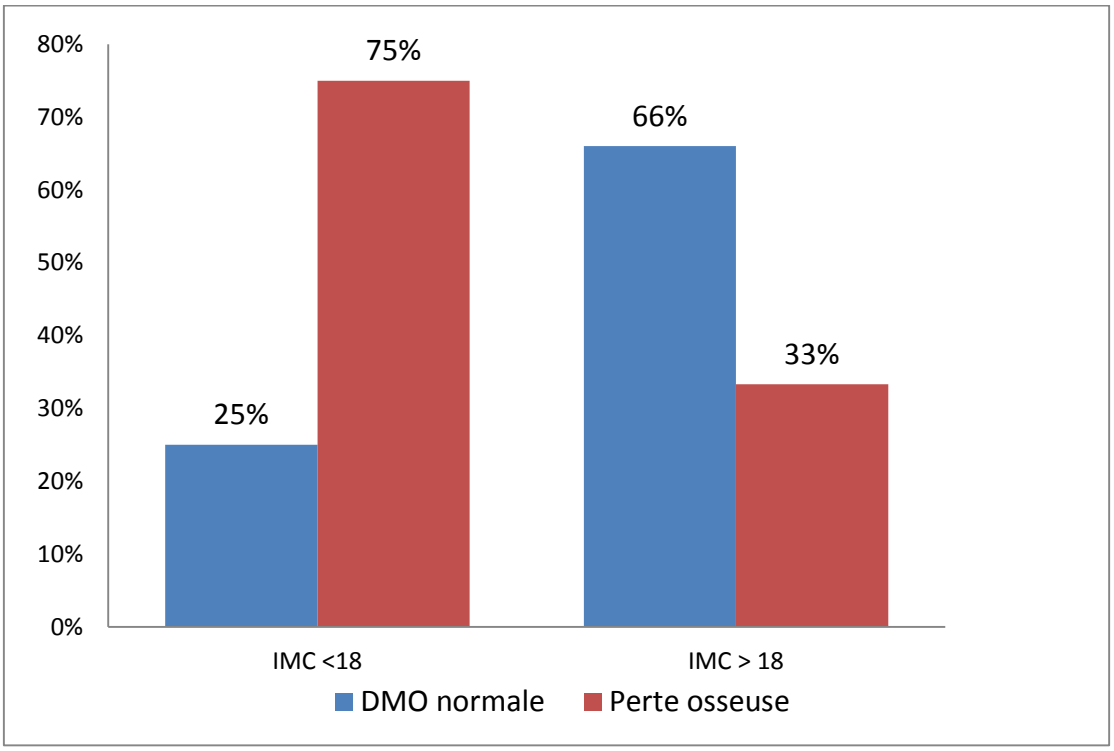

Figure 9 : Résultats de la DMO selon l'IMC des patients

6. La vitamine D :

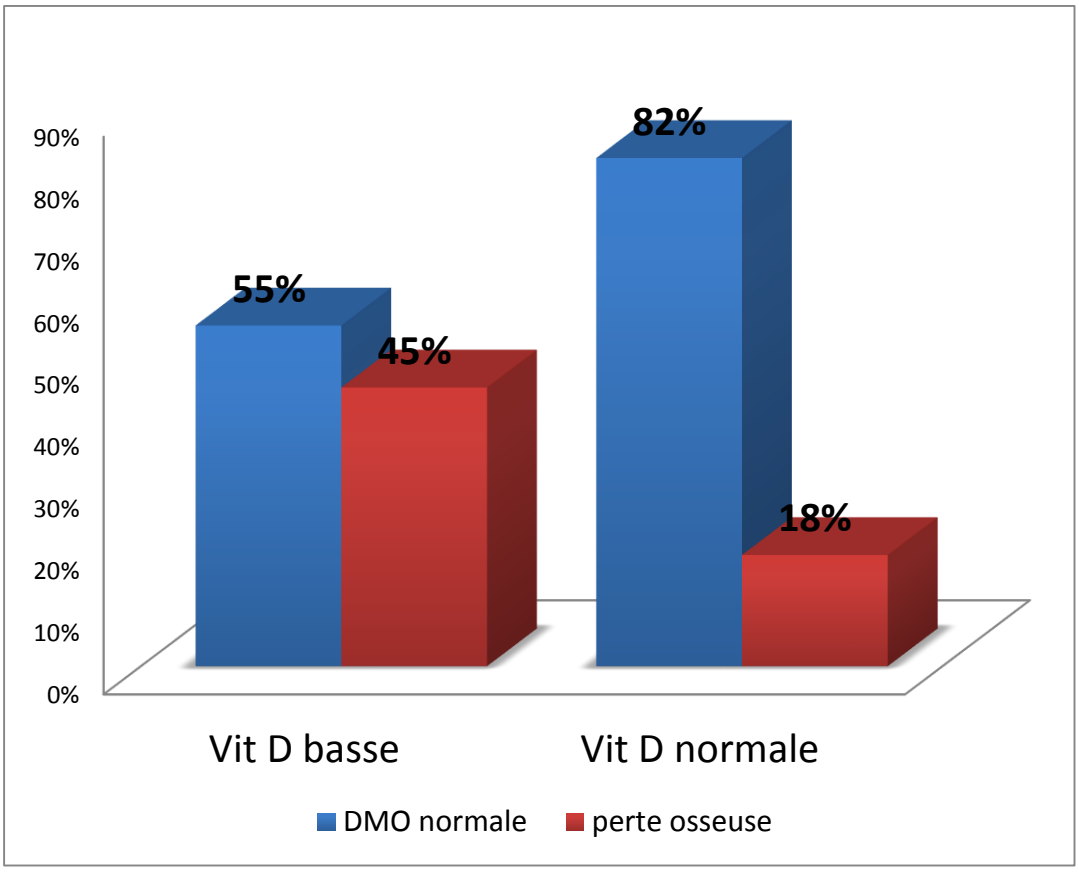

Figure 10 : les résultats de la DMO selon le taux de la vitamine D

La perte osseuse tait plus marquée chez les patients porteurs d'hypovitaminose D (45%) par rapport aux patients avec un taux normal de vitamine D (18.5%) (Figure 10) :

L'analyse statistique de notre étude a objective qu'une hypovitaminose D est un facteur de risque d'ostéoporose (P : 0,042).

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=0,001)

DISCUSSION

I. Généralités :

1. Rappel sur Les maladies inflammatoires chroniques intestinales :

La maladie inflammatoire de l'intestin (MICI) regroupe la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Il s'agit d'une affectation chronique du tube digestive d'origine multifactorielle avec une composante génétique, environnementaux et immunitaires [1]. Dans la maladie de Crohn l'atteinte peut être localisée ou intéresser tout le tube digestif. Alors que dans la RCH l'atteinte est localisée au niveau colique. La maladie inflammatoire chronique de l'intestin est relativement fréquente avec un gradient nord-Sud. L'incidence en France est estimée entre 3.5 et 5.7 pour 100000 habitant. La maladie de crhon est plus fréquente que la RCH. Avec une prédominance masculine (Sex-ratio femme/home: 0.8) et une incidence constant entre 20 et 60 ans [1]. Au cours de MICI, des manifestations extra digestives sont souvent observées intéressant les articulations, le rachis, les yeux, la peau et le tractus hépatobiliaire. Parmi ces manifestations l'atteinte osseuse est la plus fréquente. Elle est estimée à 30% [1,2]. L'ostéopénie densitométrique est évaluée à 36 % dans la maladie de Crohn et 28 % dans la RCH. Cependant la prévalence l'ostéoporose densitométrique est très variable, variant entre 5 et 70% selon les études [3].

2. Rappel sur l'ostéoporose :

a. Définition de l'ostéoporose :

L'ostéoporose est une maladie généralisée de l'os caractérisée par une diminution de la masse osseuse avec diminution de la qualité de l'os et altération de la microarchitecture responsable d'une fragilité osseuse importante avec risque élevée de fracture [4,5].

b. Définition densitométrique de l'ostéoporose :

L'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA) est la technique de référence et de routine pour la mesure de la densité minérale osseuse. C'est une mesure lors de la traversée de rayon X du tissu. La densité de l'os traversé est mesurée par un logiciel de calcul intégré. Cette mesure est réalisée au niveau de l'extrémité supérieur du fémur et du rachis lombaire (Figure 11,12). Les résultats sont exprimés en gramme de tissu minéral sur centimètre carré de surface osseuse étudiée. Les résultats sont interprétés selon une courbe de référence exprimant exprimant la densité osseuse selon l'âge et le sexe déterminant ainsi deux scores. Le Z-Score correspondant au nombre de déviation standard (DS) par rapport à la valeur normale d'un sujet de même âge et de même sexe. Le T-Score exprimant le nombre de déviation standard (DS) par rapport à la valeur maximale d'un sujet en fin de croissance [5].

Figure 11 : Mesure de la densité minérale osseuse au rachis lombaire [3]

c. Diagnostic de l'ostéoporose :

Le diagnostic de l'ostéoporose repose sur le mesure de la DMO par absorptiométrie biphotonique à rayons X double énergie (DEXA : Dual Energy X-Ray Absorptiometry). C'est un examen qui est contre indiqué chez la femme enceinte. L'ostéoporose est définie selon l'OMS, chez un patient âgé de plus de 50 ans par un T score, mesuré au col fémoral inférieur à 2.5 alors que l'ostéopenie est défini par un T Score compris entre -1 et -2.5. Chez le sujet de moins de 50 ans l'ostéoporose est défini par un Z Score inférieur à -2 et l'ostéopenie, par un Z Score compris entre -1 et -2[6,7].

Le diagnostic d'ostéoporose doit être évoqué lors de survenue d'une fracture non traumatique encore appelé de fragilité. Les fractures sévères sont les fractures vertébrales, de hanche, de l'humérus et du bassin. Les fractures non sévères sont les fractures du poignet et des côtes (s'il y en a moins de 3). Les marqueurs biologiques osseux, de résorption (Crosslaps) ou de formation (octéocalcine) n'ont pas d'intérêt dans le suivi de MICI à la recherche d'une ostéoporose mais ils peuvent être intéressant pour éliminer une forme secondait d'ostéoporose [3].

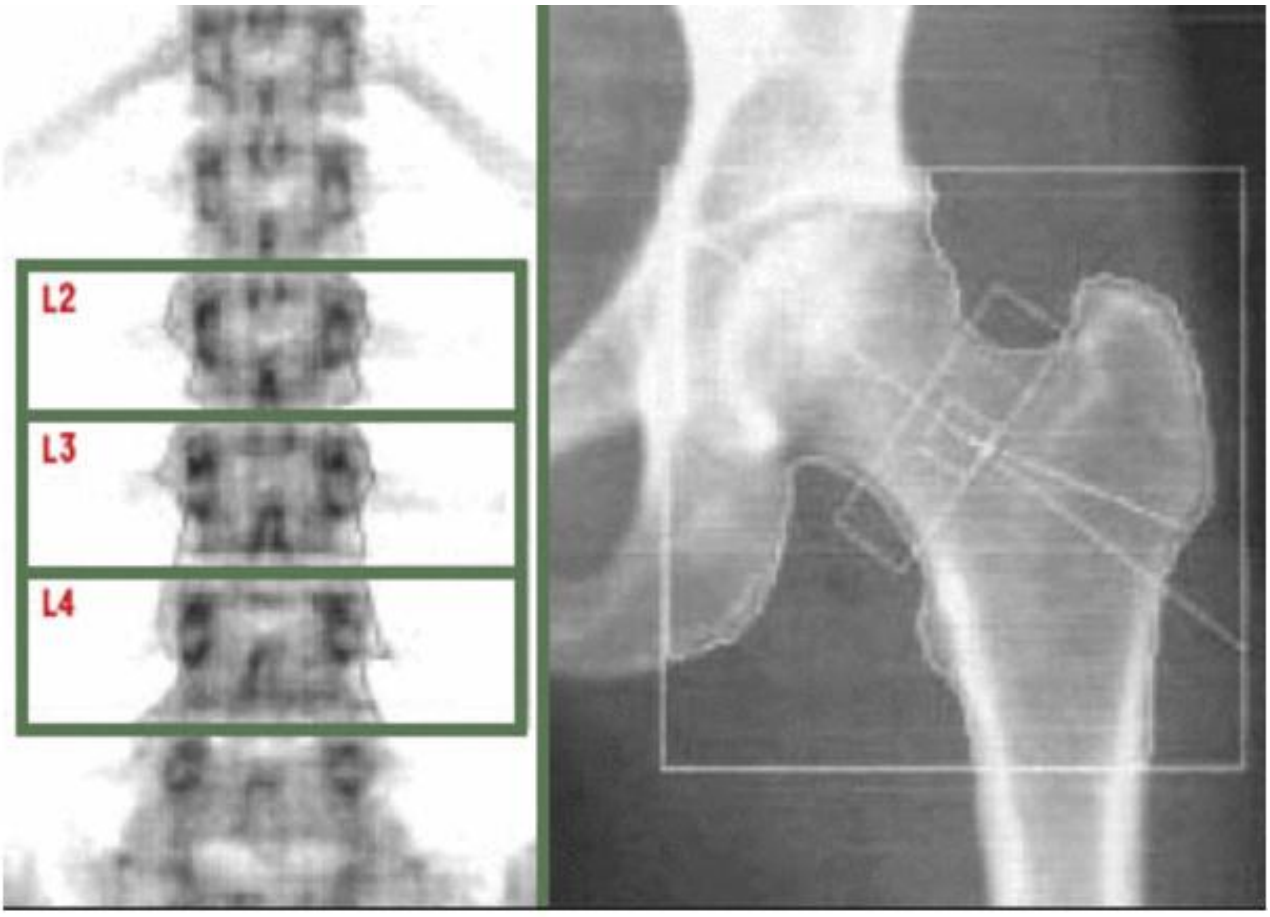

Figure 12 : Absorptiométrie biphotonique à rayons X du rachis lombaire et de l'extrémité supérieure du fémur. Les cadres définissent les régions d'analyse. Les limites osseuses (en ligne brisée) sont déterminées de manière automatique par le logiciel de reconnaissance des contours [7].

II. Epidémiologie et facteurs de risque :

1. La prévalence :

De nombreuse étude se sont intéressée à l'évaluation de La perte osseuse chez les patients suivis pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Il en ressort que la prévalence de la perte osseuse chez ces malades est très variable et pourrait arriver jusqu'à 75% [8, 9,10].

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%] [11,12]. Cette différence observée entre les différentes études peut être expliqué par les différentes techniques de mesure de la masse osseuse utilisées dont la sensibilité et la reproductibilité ne sont pas superposables (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 expliquent aussi la disparité de ces résultats.

D'après certaines études, la perte osseuse est plus fréquente au cours de la maladie de Crohn par rapport à la RCH, elle est retrouvée chez 7 à 35% des sujets atteints de la maladie de Crohn et chez environ 18% des patients porteurs de la RCH [13,14] (Tableau 6).

Les résultats de notre étude concordent avec ces résultats, mais la fréquence est plus élevée dans notre série, avec une perte osseuse qui est plus marqué au cours de la maladie de Crohn (71.5%) par rapport à la RCH (60.8%).

Tableau 6 : Fréquence de l'ostéoporose évaluée par absorptiométrie biphotonique dans les MICI dans les principales études comportant un groupe témoin. D'après Bernstein et al. [22].

Auteur (Référence)	Nombre des patients(MC)	Fréquence de l'ostéoporose
Andreasson(15)	113(113)	3%
Ardrizzone(16)	91(51)	29%
Dinca(17)	103(54)	6%
Jahnsen(18)	120(60)	2.5%
Robinson(19)	117(117)	12%
Scharla(20)	19(15)	0%
Schoon (21)	68(24)	1%
Notre étude	80(39)	25%

2. Le site de la perte osseuse :

La perte osseuse est variable selon le site de mesure de la densité osseuse. Elle est classiquement plus importante au niveau du col du fémur [11], Cependant dans certaine étude une fréquence plus élevée au niveau du rachis a été observée. Dans une étude polonaise la fréquence de l'ostéoporose au niveau du rachis lombaire était évaluée à 11,7 % dans la maladie de Crohn et à 3,8 % dans la RCH. Elle est plus faible au col fémoral 5,8 % et 2,9 % respectivement [23].

Par contre une étude tunisienne [17], faite sur 50 malades, a montré une perte osseuse plus importante au niveau du rachis lombaire qu'au niveau du col fémoral.

Tableau 7 : Différence de la perte osseuse selon le site osseux

	Notre étude (n=80)		**Etude tunisienne [24] (n=50) 2009**		**Etude américaine [11] (N=258) 2006**		**Etude tunisienne [25] (N=146) 2013**	
	Rachis lombaire	**Col fémoral**	Rachis lombaire	Col fémoral	Rachis lombaire	Col fémoral	Rachis lombaire	Col fémoral
T-score moyen (DS)	**-1,5 (4,7;0,1)**	**-1,2 (4 ;0,6)**	-0,9 (4,10 ;1,6) (p=0.009)	-0,1 (2,6 ;2,6)	-0,795 ± 1.39	-1,181 ± 1.21	-	-
Ostéoporose	**21%**	**9%**	12%	2%	11.6%	13,6%	53%	21%
Ostéopenie	**38%**	**43%**	30%	20%	29.8%	25.9%	49%	24%

3. Les facteurs de risque :

a. L'âge :

L'âge est facteur influent la survenue de la perte osseuse, cela a été montré par plusieurs études. Lorsque la maladie inflammatoire se déclare avant l'âge de 18 ans le risque de perte osseuse est plus important vu qu'il s'agit d'une période marquée par une croissance rapide avec l'augmentation de la masse osseuse. [3]. Après l'âge de 50 ans toutes les études ont montré un risque important d'ostéoporose [26, 27]. Cette augmentation après l'âge de 50 ans peut refléter l'ancienneté de la maladie, les médicaments utilisés mais surtout la ménopause. k.saadalaoui et al [24] avaient 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.

Cependant dans notre série, c'est plutôt, un âge jeun moins de 35 ans, qui était significativement associé un risque de perte osseuse 71% Vs 67% (p : 0.023).

b. Le sexe :

Plusieurs études ont montré que le sexe masculin est associé à un risque significatif de survenue d'ostéoporose [28,18]. Ce risque est d'autant plus important qu'il s'agit d'une maladie de crohn. Dans l'étude tunisienne la fréquence de l'ostéoporose fémorale était plus importante chez les femmes (OR = 2,20 [0,69-6,72], P = 0,18) lorsqu'il s'agit d'une maladie de chron en poussée [14].

Cependant dans une étude iranienne portant sur 128 patients aucune différence n'a été observé entre les deux sexes [29]. Dans notre étude on n'a pas objectivé une association significative entre la perte osseuse et le sexe (p=0.45).

c. L'ancienneté de la maladie

La perte osseuse au cours des MICI est corrélée à la durée d'évolution de la maladie. Cela a été rapporté par plusieurs études [14,18,8]. Dans l'étude de K.saadalaoui et al [24]. La durée moyenne d'évolution de la MICI chez les patients ayant une DMO basse était de 64, 36 ± 71,25 mois, significativement plus longue (p = 0,05) que la durée moyenne d'évolution chez les malades ayant une DMO normale (28,04 ± 36,66).

Notre étude a également confirmé ces résultats avec durée moyenne d'évolution plus longue chez les patients avec une perte osseuse par rapport aux patients avec DMO normal (73 mois Vs 46.7). Une durée d'évolution dépassant 12 mois était associée à un risque significatif d'ostéoporose (P : 0,04).

Il est important de souligner le fait que la DMO est abaissée très tôt au cours des MICI, dès le diagnostic, et par conséquent avant tout traitement , c'est ce qui a été démontré lors d'une étude mené par Grigorios T et al [25] et qui ont inclus 32 patients jeunes sans ATCD de corticothérapie ,dans cette étude il a été démontré qu'une maladie évoluant depuis plus de six mois est un facteurs de risque majeurs pour une densité osseuse basse chez ces patients (p = 0,032), mais ,cela implique la nécessité de la mesure de densité minérale osseuse chez tous les patients souffrant d'entérocolopathies inflammatoires à un stade précoce de leur maladie.

d. L'antécédent de la corticothérapie :

La corticothérapie orale à dose forte ou prolongé au cours des maladies inflammatoire chronique de l'intestin est un facteur de risque de survenue d'ostéoporose actuellement reconnue dans la littérature [3]. Les corticoïdes agissent en diminuant l'absorption du calcium au niveau de l'intestin grêle et en augmentant son élimination au niveau rénal avec augmentation de la résorption de l'os et inhibition de sa formation. Cela survient sur un os déjà fragilisé par l'inflammation

chronique. Cette perte est surtout important lors des premiers 6 mois de la maladie puis se ralentit [30.31]. Le risque de survenue d'ostéoporose dépend essentiellement de la dose cumulé et la durée de traitement. Une dose cumulée supérieure à 10 g ont une DMO plus importante et un risque de fracture plus important comparés à ceux ayant une dose inférieure à 5 g [32]. Ce risque parait plus faible avec le Budesonid par rapport au corticoïde systémique. Dans une étude randomisée multicentrique portant sur 271 patients randomisés entre corticoïde systémique 40 mg et 9 mg de budesonid. La DMO était moins basse dans le groupe budesonid (-1,04 % versus -3,84 %) [33].

Notre étude a objectivé que l'antécédent de la corticothérapie est un facteur de risque de la perte osseuse 92 % Vs 58.2% (p : 0.03).

Dans une étude tunisienne aucune 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 [14].

e. <u>L'indice de masse corporel :</u>

L'indice de masse corporelle est un indice fiable de l'état de nutrition du patient. Au cours de MICI notamment au cours de la maladie de Cohn une dénutrirons est fréquente [34].Dans les MICI il existe une corrélation positive entre la domination de la DMO avec la diminution de l'IMC (35, 36,37). Dans une étude tunisienne, un IMC < 18 Kg/m2 multipliait par 3,4 le risque de développer une ostéoporose.[38]. Malgré que certains auteurs ont constaté que la dénutrition est associé à une ostéoporose en particulier au cours de la maladie de Crohn [39-41], 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 [38,42].

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 [43], une corrélation significative positive a été trouvée entre l'étendue de l'atteinte digestive et la baisse de la DMO en étude uni variée (p=0,001), et en étude multi variée (0,006).

g. Les marqueurs de l'inflammation :

Les phénomènes inflammatoires sont également incriminés dans cette perte osseuse. Cette inflammation conduit à l'activation des lymphocytes et des cytokines pro-inflammatoires principalement le TNF alpha, et l'IL 6 qui activent la production de RANK L entrainant ainsi une différenciation, une formation et une activation d'ostéoclaste et de sclerostine inhibant la formation osseuse (Figure 13). Cependant le rôle de l'inflammation s'il existe doit être faible et loin d'être comparable à celui observé dans la polyarthrite rhumatoïde et la SPA [3]. Une étude canadienne s'intéressé au rôle de l'inflammation dans les MICI a montré que après soustraction de l'effet d'autres facteurs associés, le rôle du processus inflammatoire sur la DMO est très modérée [27]. Une autre étude avait montré que l'IL6 est seulement augmenté en cas de MICI active [44].

Au cours de notre étude, le dosage de l'IL6 n'a pas été réalisé vu la non disponibilité de moyens nécessaires pour ce dosage.

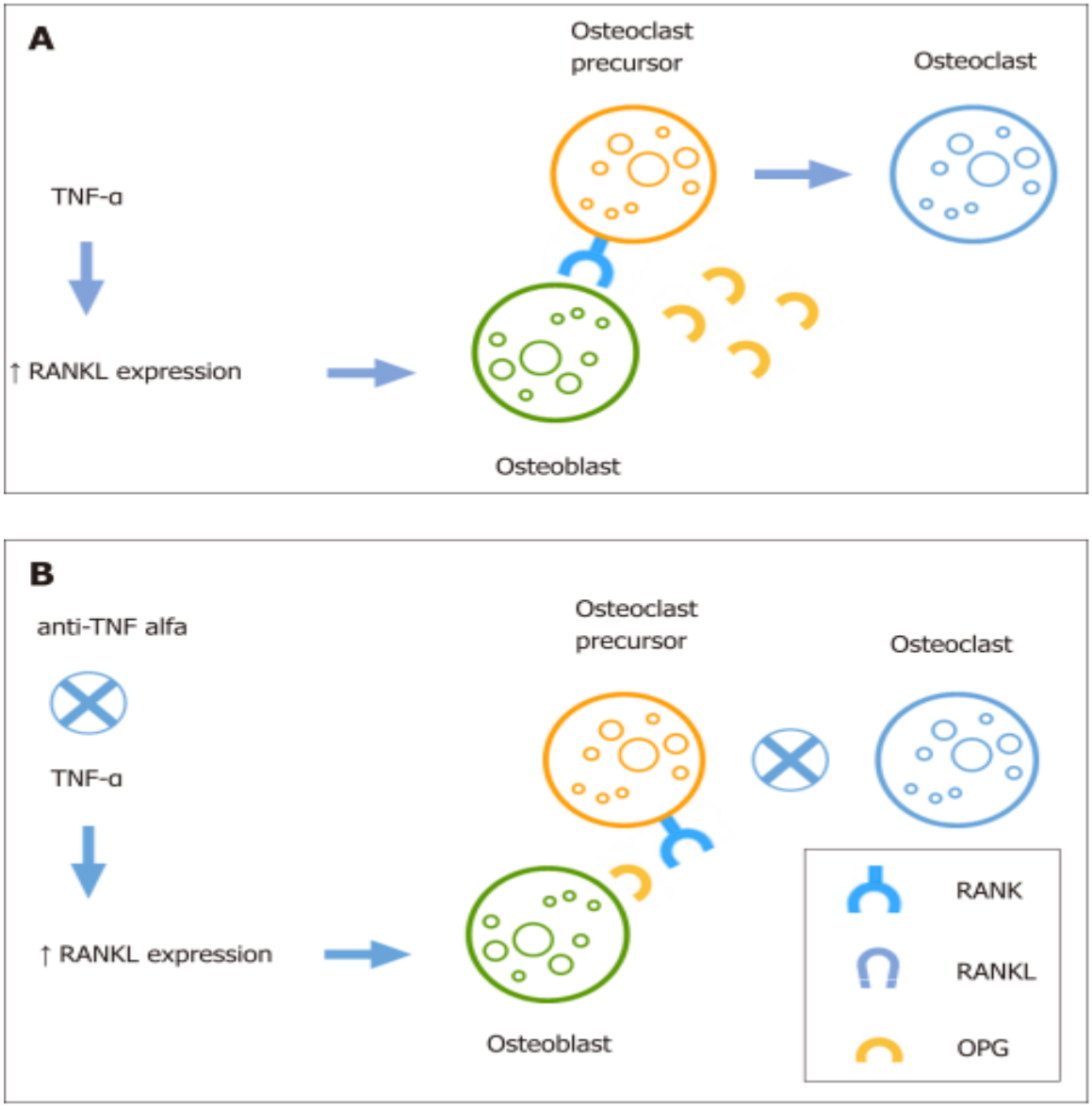

Figure 13: Modulation de la différenciation des ostéoclastes par traitement sérique TNF-α et anti-TNF-α. R: Le TNF-α influence la différenciation des précurseurs des ostéoclastes et l'activité de résorption osseuse induisant l'expression de RANKL sur les cellules ostéoblastiques et empêchant la liaison de l'OPG; B: Le traitement anti-TNF-α réduit l'expression de RANKL entraînant une diminution de la différenciation des ostéoclastes et de la résorption osseuse [28].

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 parait 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 [15]. Ceci a été également noté dans l'étude tunisienne de Trabelsi en 2013 portant sur 146 patients ou l'activité physique réduite était corrélée à la perte osseuse [43].

i. Vitamine D :

Le déficit en vitamine D a été rapporté chez les patient atteints de MICI particulièrement les patients atteints de maladie de crohn. Cette hypovitaminose peut aller jusqu'à 65% des patients (46). Dans l'étude d'Andreassen et al le déficit en vitamine D a été incriminé comme facteur de risque supplémentaire de perte osseuse au cours de MICI [45]. Vogelsang et al, dans un essai randomisé, ont mis en évidence le rôle d'hypovitaminose D dans la baisse de la DMO au cours de MICI. Ils ont aussi montré l'intérêt de la supplémentation vitaminique chez ces patients [47]. Cependant ce rôle n'a pas été objectivé dans d'autres études [48, 32,49].

Notre étude a montré qu'une hypovitaminose D est un facteur de risque d'ostéoporose (P : 0,042) rejoignant ainsi les résultats de la littérature

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-1permettrait d'identifier les malades à risque d'ostéoporose [50].

k. Résection intestinale :

Le rôle de la chirurgie dans la diminution de la DMO est variable selon le geste réalisé et la maladie intestinale. Dans la RCH la colectomie peut augmenter la DMO du fait de la suppression de l'inflammation et l'arrêt de la corticothérapie sauf en cas de réalisation d'une poche ou la modification de l'anatomie peut entrainer une pullulation bactérienne et diminution de l'absorption intestinale de vitamine D. Cependant dans la maladie de crohn la réalisation d'une résection intestinale et son étendue est un facteur prédictif de survenue d'ostéoporose [3,10, 24, 29,46]. La présence ou l'étendue d'une résection intestinale a été jugée comme facteur de risque d'ostéoporose au cours des MICI [3, 13, 16,28,] 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 [12,51].

III. Les complications :

Les fractures représentent la complication majeure de la perte osseuse au cours de MICI. Cette complication a été décrite dans certaines études. Sa fréquence est estimée à 38% avec un risque plus important dans la maladie de crohn qu'au cours de la RCH [3]. Dans La méta-analyse récente de Szafors qui a évalué le risque de fracture chez les patients MICI, d'âge moyen de 41 ans, avait montré un risque de fracture de 38% ces résultats étaient significatifs pour la maladie de crohn mais aussi pour la RCH [52]. Seules les fractures vertébrales étaient significativement augmentées. Deux autres grandes études ont évalué le risque de fracture dans la population MICI [53,54]. Dans l'étude canadienne [53] incluant 6 027 patients qui ont été comparé à 60 270 témoins. Le taux de fracture était dans la population MICI de 1 sur 100 patient-année. Un taux significativement élevé par rapport au témoin. Le risque relatif (RR) étant de 1,41. La plupart des fractures du rachis et du col du fémur concernent les sujets de plus de 60 ans. L'étude de la Mayo Clinic portant sur la population du comité d'Olmsted ou l'on recensait 243 maladies de Crohn [54]. Cette étude a noté une augmentation de risque de fracture de type ostéoporotique (RR = 1,4), en particulier rachidiennes (RR = 2,2); le risque était aussi significativement augmenté chez les sujets âgés. Par contre, une étude prospective allemande récente, mené par Klaus et al [55], portant sur 293 malades atteints de maladie de Crohn a montré que chez les patient de moins de 30 ans La prévalence des fractures était plus élevée que celle observée chez des femmes et des hommes de plus de 50 ans dans la même région. Klaus et al. ont aussi montré que 62 % des fractures survenaient avant le stade d'ostéoporose et demeuraient souvent asymptomatiques (88 %).

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 :

La première étape du traitement de l'ostéoporose au cours de MICI est le contrôle et l'élimination des cofacteurs qui peuvent aggraver et accélérer la perte osseuse. Au premier rang viennent la correction du déficit en calcium et en vitamine D, l'arrêt de tabagisme, de l'alcoolisme et le maintien d'une activité physique régulière ainsi que le recours aux doses minimum efficace des corticoïdes avec une durée la plus courte possible [56,57]. Au cours d'une corticothérapie le risque de fracture apparait pour une dose de prédisons supérieur à 15 mg/jour et une dose cumulée dépassant 30 g [58]. Dans les études menées sur la polyarthrite rhumatoïde ce risque apparait au-delà de 7.5 mg par jour [59]. Une étude française portant sur 35 patients suivis pour MICI, le risque de fracture annuel, sous corticothérapie, était de 9 % au niveau du fémur et de 6% au niveau du rachis lombaire [22]. Une autre étude randomisée incluant 272 patients traités pat corticothérapie systémique ou Budesonid a montré un taux de perte osseuse plus faible avec le Budesonid [60]. Un apport suffisant de vitamine D et du calcium est aussi recommandé chez le patients MICI. Le taux minimal recommandé de vitamine D est de 30 ng/dl. Un déficit en vitamine D défini par un taux entre 30 et 10 ng/ml est observé chez 60% des patient MICI. Une carence définie par un taux inférieur à 10 ng/dl est observé chez 10 % des patients dans un centre de référence. Une supplémentation vitaminique est nécessaire et doit être adopté au déficit objectivé (Tableau 8). Une supplémentation calcique est aussi recommandée. La dose journalière est de 1 gramme par jour [3]. L'effet préventif de l'association vitamino-calcique sur l'ostéoporose cortisonique a été montré chez les patients avec une polyarthrite rhumatoïde [61]. En cas d'ostéopénie avérée chez les patients MICI, le traitement permet une stabilisation de la perte osseuse. Vogelsang et al. En utilisant [47]1 000 UI/j de vitamine D pendant un an chez 75 patients suivis pour une maladie de crhon, sans supplémentation calcique, a montré l'absence de déminéralisation osseuse chez les patients

supplémentés versus 7% chez les patients sous placebo. Abitbol et al [62] avait montré, chez 94 patients suivie pour MICI avec une perte osseuse initialement et traités par l'association de 1 gramme par jour de calcium et 800 UI de vitamine D, une augmentation de la minéralisation osseuse de 4 %.

Un traitement anti-ostéoporotique peut être nécessaire. Son indication dépend de la présence ou non d'une corticothérapie. En cas de traitement par corticothérapie la PEC suit les recommandations françaises de la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique : chez la femme ménopausique

Tableau 8 : Apports recommandés de vitamine D en fonction du dosage sérique [3].

25 OH D2/D3 ng /ml (mmole/l)	Cholecalciférol 100 000 unités (ampoule)
< 10 ng/ml (25 mmol/l)	1 ampoule à 2 semaines d'intervalle, 4 fois
Entre 10 et 20 ng/ml	1 ampoule à 2 semaines d'intervalle, 3 fois
Entre 20 et 30 ng/ml	1 ampoule à 2 semaines d'intervalle, 2 fois
> 30 ng/ml (75 mmol/l)	1 ampoule tous les 2 à 3 mois en dose d'entretien

ou l'homme de plus de 50 ans le risque de fracture est important et le traitement doit être débuté si :

— Antécédent personnel de fracture de fragilité

— T score ≤ -2,5 à l'un des 2 sites lombaire ou fémoral

— Corticothérapie prolongée à dose ≥ 7,5 mg/j d'équivalent prédisons pour une durée supérieure à 3 mois

— âge supérieur à 70 ans

Dans les autres cas il est recommandé de prendre en compte la valeur du Score FRAX ajusté sur la dose de corticoïde. Chez les hommes de moins de 50 ans et les femmes non ménopausiques, le risque est faible et le faible niveau de preuve

d'efficacité du traitement anti-ostéoporotique rend la décision difficile (3). En absence de traitement par corticoïde l'indication du traitement dépend de la présence ou non de facteurs de risque ostéoporose (Tableau 9) avec intérêt dans ce cas-là de l'utilisation du score FRAX [3].

Tableau 9: Facteurs de risque d'ostéoporose [3].

Facteurs de risque liés à la maladie	Facteurs de risque liés au terrain
Gravité de la maladie Corticothérapie Résections intestinales Carences en calcium et vitamine D Poids faible (IMC) et modification de la composition corporelle	Âge > 50 ans Ménopause Hypogonadisme et ménopause précoce < 40 ans Ostéoporose ou fracture préexistante Tabagisme Sédentarité

Le traitement de premières intensions en cas d'ostéoporose dans les MICI sont les bisphosphonates et le tériparatide en cas d'ostéoporose cortisonique, mais également le dénosumab dans les autres cas(3). Le biphosphonate est le traitement recommandé de première intention. C'est un traitement à poursuivre pendant 2 ans puis réévaluation de l'indication. Tous ces médicaments son contre indiqué pendant la grossesse et leur utilisation justifie la prescription d'une contraception [3]. Au cours de MICI Seul le biphosphonate permet une augmentation de la DMO. Elle permet aussi une diminution très significative du risque de fracture au niveau vertébral de 62 % avec un IC entre 0,15 à 0,96 selon les données de la méta-analyse conduite à partir de 19 études portant sur différents traitements de l'ostéoporose [63]. Il est donné par voie orale, avec une bonne tolérance digestive mais la forme injectable peut aussi être utilisée (Tableau 10) [3].

Tableau 10 : Différents biphosphonates utilisés pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose [64].

Produit (nom commercial)	Posologie	Efficacité démontrée par des essais		
		Ostéoporose ménopausique Prév./Trait.	Ostéoporose cortisonique Prév./Trait.	Ostéoporose des MICI Prév/Trait
Etidronate (Didronel™)	1 cp. à 400 mg/j(14 jours) Ca + Vit. D (76 jours)	Oui/Oui	Oui/Non	Non/Oui (équivalente à Ca + Vit D)
Risendronate (Actonel™)	1 cp. à 5 mg/j	Oui/Oui	Oui/Oui	Non/Non
Alendronate (Fosamax™)	1 cp. à 5 mg/j ou 1 cp. à 35 mg/sem (prévention) 1 cp. à 10 mg/j ou 1 cp. à 70 mg/sem (traitement)	Oui/Oui	Non/Oui	Non/Oui
Pamidronate (Arédia™)	Perfusion IV 90 mg puis 30 mg/3 mois	Non/Non	Oui/Non	Non/Non
Acide Zoledronique (Zometa™)	Perfusion IV par 3-12 mois	Non/Oui	Non/Non	Non/Non

V. Dépistage :

La mesure de la densité minérale osseuse représente un moyen classique de dépistage de la perte osseuse au cours de MICI. Cependant l'OMS a développé en 2008 un outil web interactif, FRAX ™ (Modèle d'évaluation du risque de fracture), qui comprend 10 facteurs de risque (www.shef.ac.uk/Frax) [65] (figure 14). C'est un moyen qui permet de quantifier le risque absolu de survenue de fracture ostéoporotique à 10 ans. 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. Les paramètres évalués sont l'âge, l'IMC, le sexe, le tabagisme, la corticothérapie et la valeur de la DMO au col fémoral. Sa valeur peut être ajustée sur la dose quotidienne de corticothérapie. Le traitement est indiqué si la valeur FRAX est supérieure à la valeur du seuil thérapeutique calculé selon l'âge [3] (Figure 15). La société américaine de gastroentérologie (l'AGA) a recommandé de réaliser une mesure de la densité osseuse chez tous les patients MICI ayant ATCD de fracture ou en présence des facteurs de risque classique telle une ménopause sans substitution hormonale ou un hypogonadisme ou encore de facteurs plus spécifiques de la maladie qui prédisposent à l'ostéoporose comme le début précoce de la maladie à l'adolescence, un faible indice de masse corporelle ou une corticothérapie. Si le DXA initial est normal, l'AGA recommande des tests répétés dans 2 à 3 ans (Figure 16) [66].

.

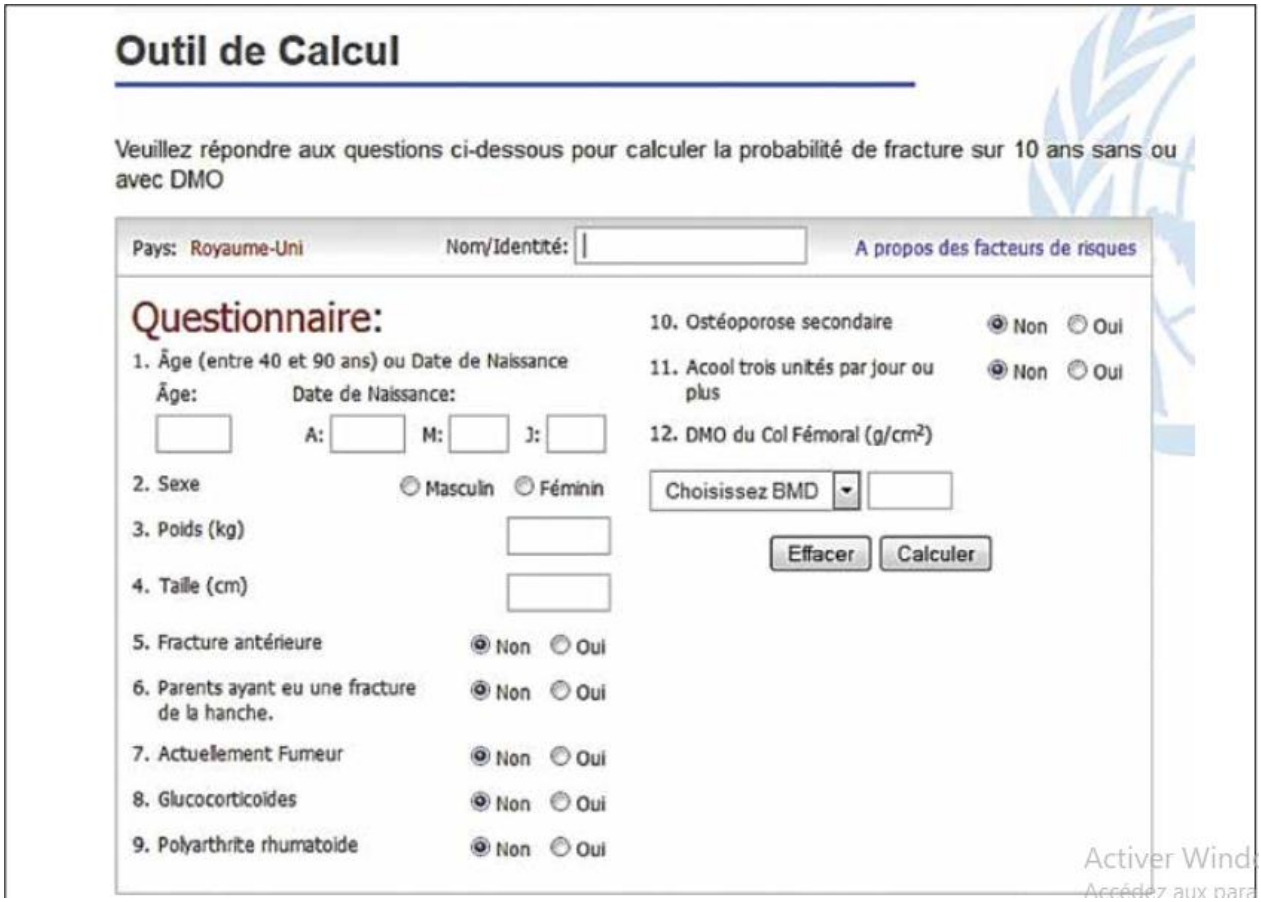

Figure 14: Outil de calcul du score FRAX (risque individuel de fracture) [3].

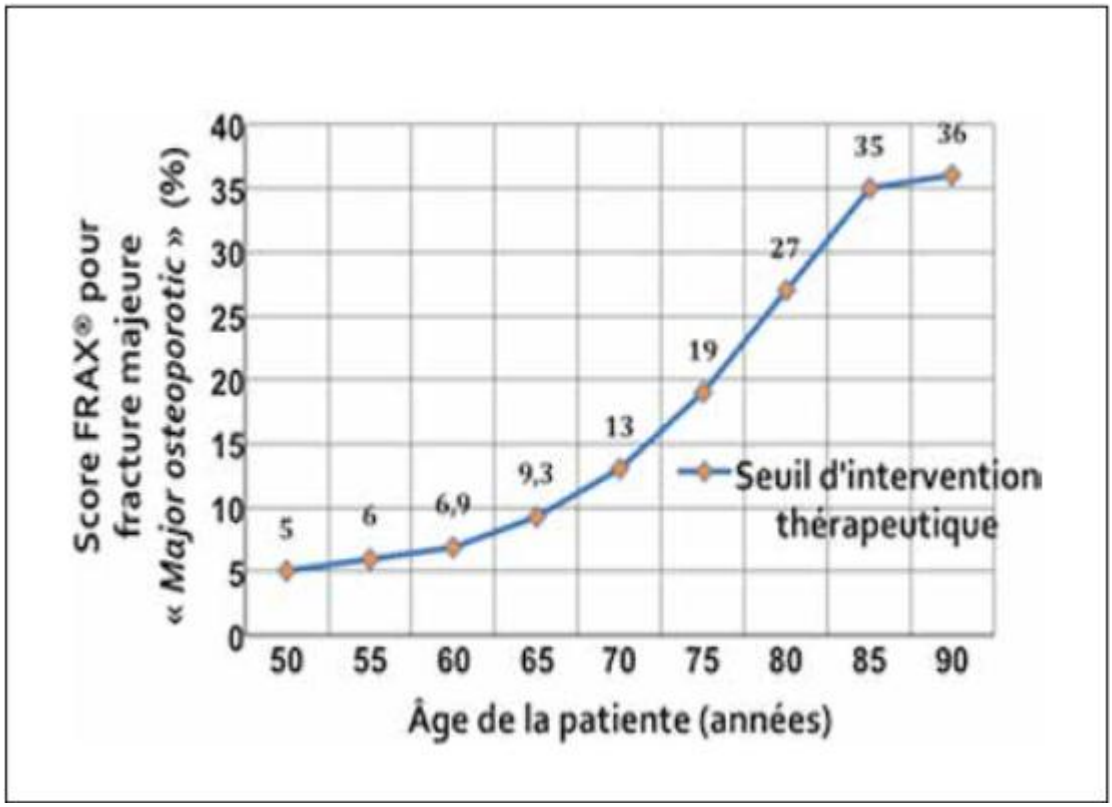

Figure 15: Seuil d'intervention thérapeutique selon la courbe du score FRAX en fonction de l'âge [3].

Une étude tunisienne faite en 2009, suggère un dépistage systématique de l'ostéoporose au cours des MICI par la mesure simple de la DMO [24].

Un bilan sanguin complémentaire a été aussi recommandé : 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.

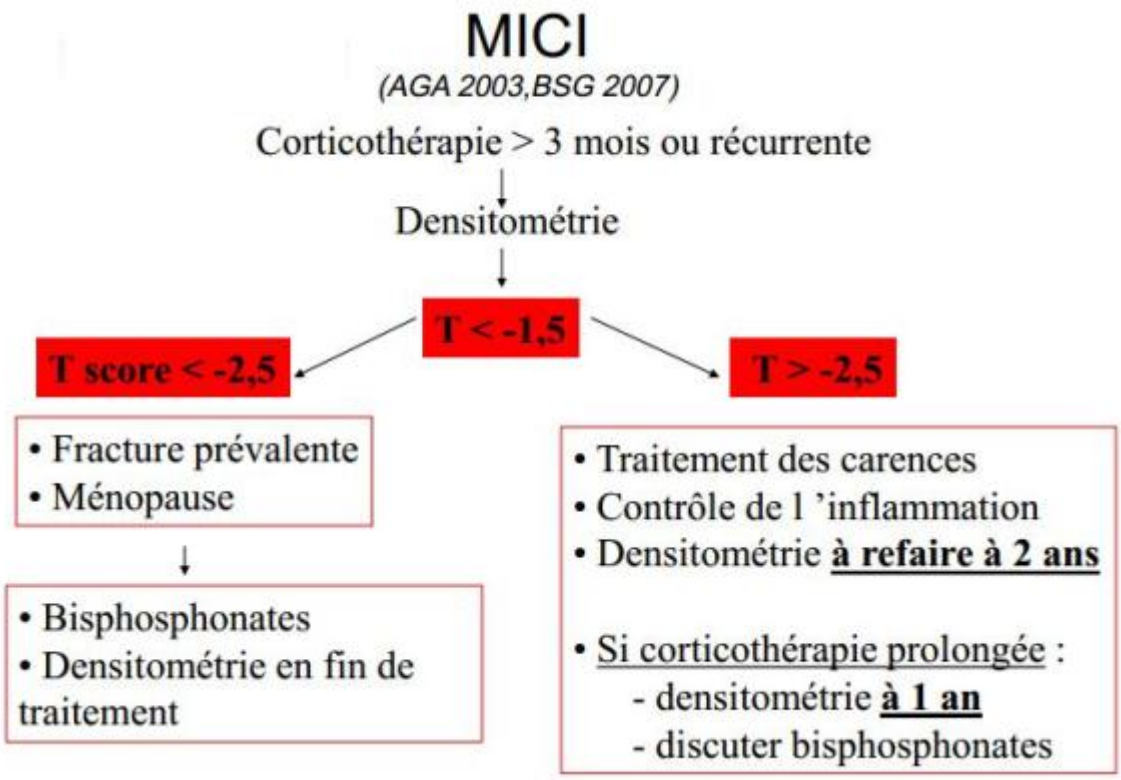

Figure 16: les indications de la DMO selon AGA 2003 [66].

CONCLUSION

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

Notre étude a montré que 70% de nos patients avaient une densité minérale basse dont 25% 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, un début précoce de la maladie et l'hypovitaminose D sont des facteurs de risque de la perte osseuse.

Le suivi de ce travail permettra d'obtenir un échantillon plus large et ainsi des résultats plus performants.

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

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

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

RESUME

RESUME

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

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

Nous avons mené une étude prospective descriptive et analytique du mois de Mars 2018 au mois de janvier 2020. Cette étude est la poursuite du travail réalisé entre janvier 2012 et le mois de Mars 2016. Nous avons inclus au total 80 patients. Nos résultats sont les suivants : L'âge moyen de nos malades était de 40.4 ans [22-74], un sexe ratio F/H : 1.9. Quarrent-un patients étaient porteurs d'une rectocolite hémorragique (51.5%) alors que 39 avaient une maladie de Cohn. Parmi nos malades, 70% (N= 56) présentaient une densité minérale basse .L'ostéoporose était retrouvée chez 25% des patients (N=20) et l'ostéopénie était observée chez 45 % (N=36).

La baisse de la densité minéral osseuse était plus marquée au cours de la maladie de Crohn soit 71.5% par rapport à la RCH (60.8%).L'ostéoporose était plus marquée au niveau du rachis lombaire (21%) par rapport au col du fémur (9%). Dans notre étude, et en étude mono variée, la perte osseuse était liée à plusieurs facteurs de risque : Début précoce de la maladie, l'ancienneté de la maladie, l'ATCD de la corticothérapie prolongée et l'hypovitaminose D. 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. **P Amate**, M Seirafi, Y Bouhnik, D Luton, G Ducarme. Gynécologie, obstétrique et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction 2011, 40 ; 612-619
2. **Peyrin-Biroulet L**, Bigard MA. Circonstances diagnostiques et évolution des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Rev Prat 2005;55:962—76
3. **Élisabeth Palazzo** .Manifestations osseuses des affections digestives inflammatoires. Postu 2019
4. **Kaouther Saadallaoui Ben Hamida**, Meriem Serghini, Iméne Ksontini, Hanéne Kedadi, Lamia Ben Yaghléne, Wassila Bougassas, Mohamed Hedi Dougui.perte osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : Etude prospective à propos de 50 cas. La tunisie Medicale - 2009 ; Vol 87 (n°02) : 144 - 148
5. **V. Abitbol, C. Roux.** Osteoporosis in inflammatory bowel disease. La lettre de l'hépato-gastroentérologue - n° 1 - vol. VIII - janvier-février 2005.
6. **Kanis JA**, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2018 Oct 15. doi:10.1007/s00198-018-4704-5
7. **Christian Roux**. Méthodes non invasives de mesure de la densité minérale osseuse. MEDECINE/SCIENCES 2003 ; 19 : 231-8
8. **Etzel J, L**arson 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.

9. **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.

10. **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.

11. **Bartram S, Peaston R**, Rawlings D et al. Mutifactorial 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.

12. **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.

13. **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.

14. **Boubaker J, Feki M, Hsairi M, et al.** Ostéoporose et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Gastoenterol Clin Biol 2003; 27:901-907.

15. **Andreassen H, Hylander E, Rix M**. Gender, age, and body weight are the major predictive factors for bone mineral density in Crohn's disease : a case-control cross-sectional study of 113 patients. Am J Gastroenterol 1999;94:824-8.

16. **Ardizzone S**, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Porro GB. 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

17 . **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.

18. **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;40:313-9

19. **Robinson RJ,** Al Azzawi F, Iqbal SJ, Abrams K, Mayberry JF. The relation of hand skin-fold thickness to bone mineral density in patients with Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:945-9.

20. **Scharla SH**, Minne HW, Lempert UG, Leidig G, Hauber M, Raedsch R, et al. Bone mineral density and calcium regulating hormones in patients with inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis). Exp Clin Endocrinol 1994;102:44-9

21. **Schoon EJ,** Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbrugger RW, Brummer RJM. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2000;119:1203-8.

22. **Bernstein CN,** Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review onosteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterology 2003;124:795-841

23. **Krela-Kaźmierczak I,** Michalak M, Szymczak-Tomczak A, Łykowska-Szuber L, Stawczyk-Eder K, Waszak K, Kucharski MA, Dobrowolska A, Eder P. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in a population of patients with inflammatory bowel diseases from the Wielkopolska Region. Pol Arch Intern Med. 2018 Aug 31;128(7-8):447-454

24. **K. Saadallaoui Ben Hamida,** M. Serghini, I. Ksontini, H. Kedadi, L. Ben Yaghléne, 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.

25. **Grigorios T.** Sakellariou Aleksandros Mpoumponarisba,* , John Moschos, Savvas Kadiscb , Charalampos Berberidis , Epaminondas Molyvasba, , Bone density inyoung males with recently diagnosed inflammatory bowel disease Revue du Rhumatisme 73 (2006) 1395-1399.

26. **Rebello D,** Anjelly D, Grand DJ, Machan JT, Beland MD, Furman MS, Shapiro J, LeLeiko, N, Sands BE, Mallette M, Bright R, Moniz H, Merrick M, Shah SA. Opportunistic screening for bone disease using abdominal CT scans obtained for other reasons in newly diagnosed IBD patients. Osteoporos Int. 2018 Jun;29(6):1359-1366

27. **Tagrownik L**, Bernstein Ch, Nugent Z, Leslie W. Inflammatory Bowel Disease Has a small effect on bone mineral density and risk for osteoporosis. Clin Gastroenterology Hepatol 2013 ; 11(3) : 278-285

28. **Dolores Sgambato**. Bone alterations in inflammatory bowel diseases. World J Clin Cases 2019 August 6; 7(15): 1908-1925.

29. **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.

30. **De Vos M,** De Keyser F, Mielants H et al. Review article bone and joint disease in inflammatory bowel disease. Aliment PharmacolTher 1998; 12: 397-404

31. **Roux C, Abiitbol V**, Douggados M et al.L'ostéoporose des entérocolites inflammatoires. Hépato-Gastro 2000; 7:179-183

32. **Abitbol V, Roux** C, Chaussade S et al. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1995; 108: 417-422.

33. **Schoon EJ,** Bollani S, Mills PR, Israeli E, Felsenberg D, Ljunghall S, Persson T, Haptén-White L, Graffner H, Bianchi Porro G, Vatn M, Stockbrügger RW; Matrix Study Group. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 Feb;3(2):113-21.

34. **Bach,** sp and NJ Mortensen, ileal pouch surgery for ulcerative colitis world j. gastroenterol, 2007.13 (24): P.3288.300.

35. **Jahnsen J,** Falch J A, Mowinckel P et al. Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: A populationbased prospective two-year follow-up study. Scand J Gastroenterol 2004; 39:145-153.

36. **Frei P, Fried M,** Hungerbuhler V et al. Analysis of risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease. Digestion 2006; 73: 40-46.

37. **Fayez KG and Pawel RK.** Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol. 2011 February, 300(2): 191-201

38. **Sahli H,** Meddeb N, Landolsi F et al. Ostéoporose et maladie de crohn Rev Rhum 2005; 72:820-824

39. **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.

40. **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.

41. **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.

42. **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.

43. **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 risqué. Pan African Medical Journal. 2013; 15:70. doi:10.11604/pamj.2013.15.70.2859

44. **Barnes PJ, Karin M**. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. N Engl J Med. 1997;336(15): 1066-1071.

45. **Andreassen H**, Hylander E, Rix M. Gender, age,and body weigt 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.

46. **J Hugo,P** Cézard et al.Epidémiologie et génétique des maladies inflammatoires chroniques intestinales.Press Med 1998 ;27 :29-33

47. **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.

48. **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.

49. **Silvennoinen J.** Relationships between vitamin D, parathyroid hormone and bone mineral density in inflammatory bowel disease. J Intern Med 1996;239:131-7.

50. **Genant HK,** Mall JC, Wagonfield JB, et al. Skeletal demineralisation and growth retardation in inflammatory bowel disease. Invest Radiol 1976; 11: 541 9.

51. **Bernstein CN,** Leslie WD. Review article: osteoporosis and inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:941-952.

52. **Szafors P,** Che H, Barnetche T, Morel J, Gaujoux-Viala C, Combe B, Lukas C. Risk of fracture and low bone mineral density in adults with inflammatory bowel diseases. A systematic literature review with meta-analysis. Osteoporos Int. 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s00198-018-4586-6

53. **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;133:795-9

54. **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.

55.**C.N. Bernstein,** Clin. Gastroenterol. Hepat. 4 (2006) 152–156.

56. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X; gastroenterologist nominal group. French national consensus clinical guidelines for the management of Crohn's disease. Dig Liver Dis. 2017 Apr;49(4):368-377.

57. **Peyrin-Biroulet L**, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X; gastroenterologist nominal group. French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. Dis Liver Dig.2016 Jul ; 48(7) :726-33.

58. **Adinoff AD,** Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. N Engl J Med 1983;309:265-8

59. **Bernstein CN,** Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterology 2003;124: 795-841.

60. **Stockbrugger RW,** Schoon E, Bollani S, Israeli E, Persson T, Bengtsson B, et al. Budesonide versus prednisolone in the management of crohn's disease : a randomized multi-national 2-year study. Gastroenterology 2003;124:A181.

61. **Buckley LM,** Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1996;125:961-8.

62. **Abitbol V,** Mary JY, Roux C, Soulé JC, Belaiche J, Dupas JL, et al. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). Calcium, Vitamin D and Fluoride in IBD osteoporosis. Alim Pharmacol Ther 2003, in press.

63. **Melek J,** Sakuraba A. Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Jan;12(1):32-44.e5

64. **Marc LEMANN et al**. Lésions ostéo-articulaires au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D75-D82

65. **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.

66. **American Gastroenterological Association medical** position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterol 2003;124:791-4