



**Prise en charge des anomalies
de la densité osseuse au cours
des maladies inflammatoires
chroniques de l'intestin**

**Management of bone density
abnormalities in Inflammatory
Bowel Diseases**

**علاج اختلالات الكثافة العظمية أثناء الأمراض الالتهابية
للمزمنة للأمعاء**

Serraj K, Hamaz S, Tazi Mezalek Z, Harmouche H, Adnaoui M, Aouni M, Maaoui A

المخلص : هبوط الكثافة العظمية متردد ومصدر رضائي للوفيات خلال الأمراض الالتهابية المزمنة للأمعاء. لذلك، يعتبر علاجه جزءا مهما من العلاج العام للمرض الالتهابي المعوي ككل. الفهم الغير كامل لميكانيزمات هشاشة العظام أثناء الأمراض الالتهابية المعوية يجعل علاجها غير مضبوط ومبني أساسا على تجارب فردية. في هذا العدد، نتطرق لأسباب ووسائل علاج داء هشاشة العظام خلال الأمراض الالتهابية المعوية المزمنة.

الكلمات الأساسية :

Résumé : L'ostéoporose est un problème fréquent et une source supplémentaire importante de morbidité et de mortalité au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin). Sa prise en charge est, de ce fait, un volet important qui doit aller de paire avec la prise en charge de la maladie digestive. La compréhension encore très incomplète de la physiopathologie des anomalies osseuses au cours des Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin fait que leur gestion thérapeutique demeure largement empirique et n'a commencé à être plus ou moins codifiée que dernièrement. Nous traitons dans cette revue les aspects physiopathologiques ainsi que l'approche thérapeutique sous forme d'un arbre décisionnel résumant les recommandations pratiques concernant les traitements préventifs et curatifs de l'ostéopénie et de l'ostéoporose au cours des Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Mots clés : ostéopénie ; ostéoporose ; entérocolopathies inflammatoires

Abstract : Osteoporosis is a common and life-threatening problem in patient with inflammatory bowel diseases. Its management is so very important and must be systematically envisaged. The incomplete comprehension of pathogenesis and physiopathology of osteopenia in IBD is source of big difficulties in the treatment of this abnormality. Many advances had been realized last years in the management of osteopenia of IBD. This paper is a review of the physiopathology of low mineral density in patients with IBD and its implications on treatment.

Key Words : osteopenia ; osteoporosis; inflammatory bowel diseases

Tiré à part : K. Serraj. Service de médecine A hôpital Ibn Sina CHU de Rabat - Maroc -

Introduction

L'ostéoporose est une affection caractérisée par un affaiblissement de la masse osseuse, associé à une désorganisation micro-architecturale du tissu osseux, ayant comme conséquence, une fragilisation de l'os et une tendance excessive aux fractures [1]. Au cours de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'ostéopénie et l'ostéoporose sont particulièrement fréquentes et constituent un facteur supplémentaire de morbidité voire de mortalité [2]. Leur étiopathogénie semble être liée à la fois à la maladie digestive sous jacente et aux effets des traitements utilisés, notamment les corticoïdes [2]. Les connaissances physiopathologiques encore très limitées font que la prise en charge des troubles osseux au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin demeure largement empirique et très peu codifiée. Dans cet article, nous faisons le point sur les avancées, les problématiques persistantes, ainsi que les perspectives d'avenir concernant la prise en charge de l'ostéopénie et de l'ostéoporose au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Données épidémiologiques

Le caractère étendu de l'atteinte digestive et, à fortiori, une altération plus importante des fonctions d'absorption au cours de la maladie de Crohn, sont à l'origine d'une plus grande fréquence des anomalies de la densité osseuse dans cette maladie par rapport à la rectocolite hémorragique (RCH) [3]. Ainsi, 50% des patients atteints de maladie de Crohn développent une ostéopénie et 15% une ostéoporose avec une augmentation du risque fracturaire estimée à près de 40% [4]. Dans une étude réalisée sur 158 patients ayant une maladie de Crohn, Schoon et al avaient pu identifier un certain nombre de facteurs de risque qui prédisposent au développement d'ostéoporose. Il s'agit essentiellement d'un index d'activité élevé, d'une survenue précoce au cours de la vie et/ou d'une évolution prolongée de la maladie digestive, d'un traitement comportant des corticoïdes, d'un

index de masse corporelle faible au moment du diagnostic, d'un intestin grêle court ou encore d'une ménopause non substituée [5,6].

Etiopathogénie des ostéopénies au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Le mécanisme physiopathologique exact des déficits osseux des Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est encore imprécis. La malabsorption et l'inflammation semblent être les deux intervenants principaux [2]. Fait important, les patients ayant un antécédent de résection intestinale semblent faire moins d'ostéoporose que les autres patients, ce qui vient fortement appuyer le rôle prépondérant de l'inflammation par rapport à la malabsorption et aux corticoïdes dans la genèse de cette ostéoporose [7]. Par ailleurs, des facteurs génétiques, influençant la nature et l'intensité de la réponse inflammatoire sont de plus en plus incriminés. Ainsi, ont été décrites récemment, des anomalies portant sur les gènes codant pour l'interleukine 6 (IL-6), le récepteur de l'interleukine 1 (IL-1) et certaines protéines du choc thermique (HSP), dont le potentiel ostéopéniant est actuellement bien établi et ce par des mécanismes combinant une activation ostéoclastique directe et une action médiée par l'inflammation [8]. Ces constatations ont permis de déduire également l'existence de plusieurs interactions entre les différents mécanismes de l'inflammation d'un côté et le métabolisme osseux de l'autre côté. Le système Osteoprotegerin - Receptor Activator of Nuclear factor KB Ligand (OPG-RANK-RANKL) et les récepteurs membranaires de la vitamine D illustrent clairement ces interactions et sont les mieux connus.

- Le système OPG-RANK-RANKL

Ce système joue un rôle central dans le maintien permanent de l'homéostasie calcique. Chez l'individu normal, le maintien de la masse osseuse est lié à un équilibre parfait entre les effets ostéolytiques de l'interaction RANK-RAN-

KL à la surface de l'ostéoclaste et l'effet ostéoformateur de l'interaction RANK-OPG au niveau ostéoblastique. Dans le cas des Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'hypersecrétion de l'IL-1, de l'IL-6 et du TNF-alpha entraînerait une surexpression du RANKL et ferait donc basculer la balance en faveur de l'action lytique [9-11].

Rôle du déficit en vitamine D

Sur une série pédiatrique américaine, un déficit documenté en vitamine D n'a été retrouvé que dans 16% d'enfants atteints de maladie de Crohn. L'absorption de la vitamine D au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ne semble pas être particulièrement altérée et le déficit en vitamine D n'apparaît pas comme étant une cause directe d'ostéoporose. C'est en effet beaucoup plus par le biais de certaines interactions avec le processus inflammatoire que la vitamine D jouerait le rôle le plus important [12]. Ainsi, des récepteurs membranaires à la vitamine D ont été identifiés au sein des cellules immunitaires mononuclées, faisant soulever l'hypothèse d'un éventuel rôle immunorégulateur de la vitamine D mais également d'une possible influence de certains désordres immunitaires sur l'équilibre physiologique de la vitamine D. Dans le cas particulier des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le déficit vitaminique D serait donc lié non seulement à l'atteinte digestive mais à un double mécanisme associant dysimmunité et malabsorption [13,14]. Il est à noter qu'un certain polymorphisme génétique portant sur les gènes codant pour ces récepteurs a été récemment mis en évidence chez les patients avec maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et non chez le sujet sain mais sans que l'on puisse encore en démontrer l'impact pratique en pathologie.

Aspects thérapeutiques de l'ostéoporose au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

La compréhension encore très partielle des acteurs physiopathologiques des anomalies de densité osseuse au

cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est à l'origine d'une certaine ambiguïté au niveau de la connaissance des cibles thérapeutiques à viser. Il est clair que la prise en charge de l'ostéopénie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin passe obligatoirement par deux volets qui vont de paire à savoir la stabilisation de la maladie digestive et une gestion correcte du traitement notamment celui des corticoïdes [2]. A ce jour, une seule société savante en l'occurrence la Société Américaine de Gastro-entérologie a émis des recommandations pratiques dans ce sens. Ces dernières ont été établies en 2003 mais restent toujours valables à l'heure actuelle faute de réponses formelles aux différentes interrogations qui restent posées [5].

Règles générales

L'éducation des patients quant à la nécessité du sevrage alcool-tabagique et de l'exercice physique régulier est un volet important dans la prévention de l'ostéoporose quelle qu'en soit la cause. Il est important également de rechercher et de traiter toute autre situation pouvant entraîner, entretenir ou aggraver les anomalies de densité osseuse chez les patients. Un bilan clinique et paraclinique minimal visant le dépistage de ces affections est donc indispensable à savoir le bilan phosphocalcique sanguin et urinaire, la créatininémie, le dosage des phosphatases alcalines ainsi qu'une électrophorèse des protéides sériques. Un patient atteint de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin doit également recevoir systématiquement un supplément vitaminocalcique [5]. Différentes posologies ont été étudiées et les doses recommandées actuellement sont de 1000 à 1200 mg de calcium et de 800 unités de vitamine D par jour [15]. Des doses plus faibles ont été essayées sans faire preuve de la même efficacité [16].

Une bonne gestion de la corticothérapie

L'effet ostéopéniant des corticoïdes est bien établi et ses mécanismes de mieux en mieux compris [17]. Les risques

relatifs de fractures vertébrale et du col du fémur ont été évalués respectivement à 5 et à 2 par rapport à la population générale. L'ostéoporose cortisonique est caractérisée par sa précocité puisqu'elle peut survenir en moins d'une année après le début d'une corticothérapie. Le caractère dose et durée dépendant ainsi que la réversibilité, du moins partielle, de l'ostéopénie à l'arrêt des corticoïdes sont également des éléments à prendre en considération et rendent compte de l'intérêt d'une réévaluation continue de l'indication, de la durée et de la posologie administrée des corticoïdes chez un patient donné [18]. Au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la part de responsabilité de la corticothérapie dans la pathogénie de l'ostéoporose reste encore controversée. Dans une étude récente portant sur une population pédiatrique avec maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, Walther et al ont démontré que l'ostéoporose existait bien avant l'instauration de la corticothérapie [19-21]. Ces études, ainsi que d'autres, ont remis considérablement en question la part prépondérante présumée des corticoïdes au cours des maladies inflammatoires notamment digestives. Néanmoins, il est impossible pour autant d'innocenter totalement les corticoïdes dont la bonne gestion doit demeurer un des piliers de la prise en charge des ostéopénies au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Sur le plan pratique, il est recommandé chez tout patient avec maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, devant recevoir un traitement corticoïde dont la dose est équivalente ou supérieure à 7,5 mg d'équivalent prédnisone par jour et dont la durée dépasse 3 mois, d'entreprendre une prise en charge parallèle ciblée sur la prévention de l'ostéoporose et comportant, entre autres, l'administration des bisphosphonates. (Voir figure 1).

Les bisphosphonates

Analogues du pyrophosphate organique et ayant une très forte affinité pour l'os, les bisphosphonates agissent par inhibition de la résorption osseuse et ont prouvé leur efficacité dans l'ostéoporose post-ménopausique, l'ostéoporose cortisonique, ainsi que les déminéralisations osseuses

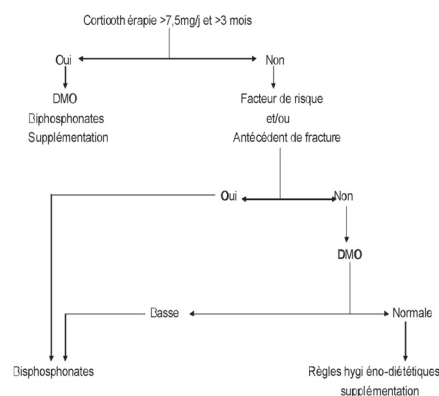


Figure 1 : Recommandations de la société américaine de Gastro-entérologie pour la prise en charge de l'ostéoporose au cours des Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [4]

d'origine maligne [22]. Leur apport dans les ostéopénies des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin reste encore incertain pour des raisons physiopathologiques mais aussi pour des raisons liées à la pharmacocinétique et aux effets secondaires de ces molécules [23]. En effet, la grande caractéristique des bisphosphonates est leur biodisponibilité très faible qui ne dépasse pas 3% chez le sujet normal. Ceci laisse supposer l'existence d'une absorption digestive encore plus faible au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, notamment la maladie de Crohn, avec, comme conséquence, une concentration plasmatique faible incompatible avec l'effet thérapeutique souhaité. D'un autre côté, la classique intolérance digestive reconnue des bisphosphonates oraux risque d'être majorée par les troubles digestifs liés à la maladie, elle-même, et d'entraîner une altération considérable de la qualité de vie des patients et, à fortiori, de l'observance au traitement [22]. Sur le plan pratique, les études cliniques ayant évalué les bisphosphonates dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont essayé de répondre à deux grandes questions :

1) y a-t-il un intérêt à prescrire les bisphosphonates dans les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ?

2) y a-t-il plus d'intérêt à prescrire les bisphosphonates par voie parentérale? Dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo portant sur 32 maladies inflammatoires chroniques de l'intestin avec ostéoporose et sans

corticothérapie, Haderslev et al ont démontré un gain statistiquement significatif en terme d'amélioration de la densité minérale osseuse aussi bien au niveau lombaire qu'au niveau du col du fémur après une année de traitement par alendronate per os à la dose de 10 mg/jour [24]. Une autre étude plus récente avait montré une efficacité similaire du risédronate per os prescrit selon les mêmes modalités précédentes par rapport au placebo [25].

La voie parentérale a été également utilisée avec une efficacité démontrée par rapport au placebo. Les deux principales études sont celles de Bartram et al et de Stokkers et al qui ont montré une efficacité du pamidronate intraveineux chez des patients ostéoporotiques avec maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Il est important à noter, dans ces études, l'efficacité comparable de l'administration mensuelle ou trimestrielle du pamidronate, pouvant ainsi permettre d'envisager des cures plus espacées chez les patients. D'autres aminobisphosphonates injectables ont également été supérieurs au placebo comme le clodronate et l'ibandronate [26-29].

A la lumière de ces données, l'efficacité des bisphosphonates semble être de plus en plus vérifiée mais il est encore impossible de confirmer la supériorité de la voie parentérale par rapport à la voie orale. La question reste d'autant plus posée qu'un travail récent a montré chez 19 patients atteints de maladie de Crohn (dont 12 avec résection iléale et 13 sous corticothérapie), une biodisponibilité comparable de l'alendronate par rapport à la population générale [30]. L'autre aspect important à confirmer concernant les bisphosphonates est leur efficacité anti-fracturaire au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin qui n'a également jamais été démontrée, et qui ne peut être vérifiée que par des études de cohortes sur des durées de surveillance plus importantes. En pratique, les recommandations actuelles indiquent les bisphosphonates

chez tout patient recevant des corticoïdes selon les modalités et la durée sus mentionnées ainsi que chez les patients avec maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez qui un ou plusieurs facteurs de risque d'ostéoporose ont été identifiés.

Perspectives

Sur une série de 84 patients avec maladie de Crohn et ostéopénie, le fluorure de sodium a été aussi efficace que l'ibandronate et significativement supérieur à la supplémentation vitaminocalcique seul [29]. Il pourrait, donc, être une alternative thérapeutique intéressante chez les patients présentant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates. D'autres études sont toutefois nécessaires pour vérifier l'intérêt de cette molécule dans cette indication. Les oestrogènes, la calcitonine et les analogues de la parathormone peuvent constituer, d'un point de vue physiopathologique, des possibilités thérapeutiques également envisageables et méritent d'être essayés dans le futur [2].

Recommandations pratiques

La figure 1 résume les grandes lignes des recommandations de la société américaine de gastroentérologie [5].

Conclusion

L'ostéopénie et l'ostéoporose au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont fréquentes et leur prise en charge de plus en plus codifiée. Néanmoins, plusieurs interrogations restent encore posées et seules une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques ainsi que la réalisation d'études cliniques de grande envergure peuvent y apporter des éléments de réponse.

Références

1. Barlow DH. Osteoporosis guidelines. Climacteric. 2007 ;10 Suppl 2 : 79-82
2. Rodríguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2007; 13 : 6156-65
3. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nation wide follow-up study of 16416 patients in Denmark. Am J Epidemiol 2002 ; 156: 1-10
4. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterology 2003; 124: 795-841
5. Bernstein. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. Ann Intern Med 2000;133 :795-9.
6. Schoon EJ, Van Nunen AB, Wouters RS, Stockbrugger RW, Russel MG. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a dutch population-based cohort. Scan J Gastroenterol 2000; 35(Suppl):43-7.
7. Staun M, Tjellesen L, Thale M, Schaadt O, Jarnum S. Bone mineral content in patients with Crohn's disease. A longitudinal study in patients with bowel resections. Scand J Gastroenterol 1997;32:226-32.
8. Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H. Bone loss in patients with inflammatory bowel disease is less than expected: a follow-up study. Scand J Gastroenterol 1999 ; 34: 696-702
9. Aubin JE, Bonnellye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. Osteoporos Int 2000; 11: 905-913
10. Kong YY, Boyle WJ, Penninger JM. Osteoprotegerin ligand: a common link between osteoclastogenesis, lymph node formation and lymphocyte development. Immunol Cell Biol 1999; 77: 188-93
11. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Ludwiczek O, Gabriel M, Obrist P, Wolf AM, Tilg H. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. Gut 2005 ; 54: 479-87.
12. Sentongo TA, Semaio EJ, Stettler N, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Vitamin D status in children, adolescents and young adults with Crohn's disease. Am J Clin Nutr 2002;76:1077-81.
13. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3-binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. J Immunol 1986; 136: 2734-40
14. Speer G, Dworak O, Cseh K, Bori Z, Salamon D, Torok I, Winkler G, Vargha P, Nagy Z, Takacs I, Kucsera M, Lakatos P. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphism correlates with erbB-2/HER-2 expression in human rectal cancer. Oncology 2000; 58: 242-7
15. Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, Stone M, Nuki G, Syversen U, Lehtonen-Veromaa M, Lips P, Johnell O, Reginster JY. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. Osteoporos Int 2004; 15: 511-9
16. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, Artinian L, Geffrey S, Goodman W, Belin TR, Shanahan F. A randomized, placebocontrolled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10: 777-86
17. Roux C, Dougados M. Calcitonin in glucocorticoid-induced osteoporosis. Front Horm Res. 2002;30:145-9.
18. Van staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. Rheumatology 2000 ; 39 : 1383-9.
19. Walther F, Fusch C, Radke M, Beckert S, Findeisen A. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43: 42-51
20. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-

controlled trial. Arch Intern Med 2005; 165: 1293-1297

21. Haugeberg G, Orstavik RE, Kvien TK. Effects of rheumatoid arthritis on bone. Curr Opin Rheumatol 2003; 15: 469-75

22. Lambrinoudaki I, Christodoulakos G, Botsis D. Bisphosphonates. Ann N Y Acad Sci. 2006;1092:397-402.

23. Bernstein CN. Osteoporosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:152-6

24. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2000; 119: 639-46

25. Henderson S, Hoffman N, Prince R. A double-blind placebo-controlled study of the effects of the bisphosphonate risedronate on bone mass in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2006; 101: 119-23

26. Abitol V, Briot K, Roux C, Roy C, Seksik P, Charachon A, Bouhnik Y, Coffin B, Allez M, Lamarque D, Chaussade S. Double-blind Placebo-controlled study of intravenous clodronate for prevention of steroid-induced bone loss in inflammatory bowel disease. clin gastroenterol hepatol 2007 ; 5:1184-9

27. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, Francis RM, Thompson NP. A randomized controlled trial of calcium with vitamin D, alone or in combination with intravenous pamidronate, for the treatment of low bone mineral density associated with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 1121-7.

28. Stokkers PC, Deley M, Van Der Spek M, Verberne HJ, Van Deventer SJ, Hommes DW. Intravenous pamidronate in combination with calcium and vitamin D: highly effective in the treatment of low bone mineral density in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2006; 41: 200-204

29. von Tirpitz C, Klaus J, Steinkamp M, Hofbauer LC, Kratzer W, Mason R, Boehm BO, Adler G, Reinshagen. Therapy of osteoporosis in patients with Crohn's disease: a randomized study comparing sodium fluoride and ibandronate. Aliment Pharmacol Ther 2003 ;17 : 807-16

30. Cremers SC, van Hogezaand R, Bänffer D, den Hartigh J, Vermeij P, Papapoulos SE, Hamdy NA. Absorption of the oral bisphosphonate alendronate in osteoporotic patients with Crohn's disease. Osteoporos Int. 2005 Dec;16 :1727-30.