

Prévalence de la perte osseuse au cours de la maladie cœliaque de l'adulte et facteurs associés: Etude cas témoins

Younes Mohamed, Ben Youssef Hedi*, Safer Leila*, Hassine Fadoua**, Zrour Saoussen, Béjia Ismail, Touzi Mongi, Najjar Mohamed Fadhel**, Saffar Hammouda*, Bergaoui Naceur

Service de Rhumatologie - *Service de Gastroentérologie - **Service de Biochimie et de toxicologie – EPS de Monastir, Monastir, Tunisie. Université de Monastir

Younes M., Ben Youssef H., Safer L., Hassine F., Zrour S., Béjia I., Touzi M., Najjar M. F., Saffar H., Bergaoui N.

Younes M., Ben Youssef H., Safer L., Hassine F., Zrour S., Béjia I., Touzi M., Najjar M. F., Saffar H., Bergaoui N.

Prévalence de la perte osseuse au cours de la maladie cœliaque de l'adulte et facteurs associés: Etude cas témoins

Bone loss prevalence in adult celiac disease and associated factors: Control case study

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°02) : 129-135

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°02) : 129-135

R É S U M É

Prérequis : La perte osseuse au cours de maladie cœliaque (MC) est importante et est associée à un risque augmenté de fractures. Les facteurs déterminants de cette perte osseuse et de la fracture ostéoporotique au cours de cette maladie restent encore mal connus. Les marqueurs de remodelage osseux semblent en jouer un rôle important.

But : À travers une étude transversale incluant 30 patients atteints de MC de l'adulte et 30 témoins, nous avons évalué le profil densitométrique de ces patients et déterminé les facteurs associés à la baisse de la masse osseuse notamment les marqueurs de remodelage osseux.

Méthodes : Les patients et les témoins ont bénéficié d'une densitométrie osseuse (DMO), d'un bilan phosphocalcique, d'un dosage de la parathormone, de la vit D, des marqueurs de remodelage osseux comportant l'ostéocalcine, Propeptide N-terminal du procollagène de type I (P1NP), B-Télopeptide C-terminal (B-CTX) du collagène I (CrossLaps sanguin et urinaire). Les patients ont eu aussi un bilan de malabsorption, un bilan radiologique et une évaluation de l'adhérence au régime sans gluten (RSG) avec un contrôle histologique.

Résultats : Notre population se compose de 3 hommes (10%) et de 27 femmes (90%) avec un âge moyen de 30,4 ans (19-50 ans). Le délai moyen du diagnostic de la MC était de 46,7 mois. Les phosphatases alcalines (PAL), le P1NP et le crossLaps sanguin étaient plus élevées chez les patients par rapport aux témoins avec respectivement $p=0,038$, $p=0,041$ et $p=0,021$. La parathormone était aussi plus élevée chez les patients mais sans différence significative 67,8 vs 53,8 ng/l. La DMO était basse chez 21 patients (70%) versus 2 témoins seulement (6,6%), avec une ostéoporose chez 3 patients (10%) et une ostéopénie chez 18 patients (60%). Les facteurs associés à une baisse de la DMO sont l'indice de masse corporelle (IMC) bas, la nulliparité, un délai diagnostique > 2 ans, la présence d'un syndrome de malabsorption, l'existence d'une lymphocytose intra-épithéliale exagérée (LIE>40/100CE) au moment du contrôle histologique, l'augmentation des marqueurs de remodelage notamment les PAL, l'ostéocalcine et le CrossLaps sanguin. Alors que la DMO est plus élevée chez les patients ayant suivi le RSG pendant plus de 5 ans. L'âge, le sexe, le caractère symptomatique ou non de la maladie, la parathormone, la vit D et la présence d'une fracture prévalente ne sont pas corrélés au profil densitométrique des patients.

Conclusion : La baisse de la DMO est plus fréquente au cours de la MC de l'adulte que dans la population générale. Son dépistage doit s'intégrer dans la prise en charge de cette pathologie notamment en présence de facteurs de risque. L'absence de corrélation de la DMO avec la présence de fracture souligne l'importance d'autres facteurs dans la détermination de la fragilité osseuse au cours de cette maladie.

S U M M A R Y

Background: Bone loss in celiac disease (CD) is important and is associated to increased risk of fractures. The determining factors of this Bone loss and the osteoporosis fracture during this disease remain still unknown. The bone remodeling parameters seem to play it an important role.

Aim: Through a transverse study including 30 patients with adult CD and 30 witnesses, we estimated bone mineral density (BMD) profile of these patients and determined associated factors to the bone loss.

Methods: Patients and witnesses benefited from an BMD measure, serum calcium and phosphore, alkaline phosphatase, parathormone and hydroxyvitamin D dosage, bone remodeling parameters containing the osteocalcin, Propeptide N-terminal of the type I procollagen, B-Télopeptide C-terminal (B-CTX) of the type I procollagen I (bloody and urine CrossLaps). The patients benefited from a malabsorption bilan, a radiological examination of spine and an evaluation of the adhesion to the regime without gluten with a histological control.

Results: Our population consists of 3 men (10 %) and 27 women (90 %) with an average age of 30.4 years (19-50 years). The average delay of the diagnosis of the MC is of 46.7 months. The alkaline phosphatases, the P1NP and the bloody crossLaps were more raised at the patient's with regard to the witnesses with respectively $p=0.038$, $p=0.041$ and $p=0.021$. The parathormone was also more raised at the patients but without significant difference 67.8 vs 53.8 ng / l. The DMO is low at 21 patients (70 %) versus 2 witnesses only (6.6 %), with an osteoporosis in 3 patients (10 %) and an osteopenia in 18 patients (60 %). Factors associated to the BMD decline are low body mass index, nulliparity, diagnostic delay > to 2 years, the malabsorption syndrome, exaggerated intraepithelial lymphocytosis at the time of the histological control, an increase of bone remodeling parameters notably the alkaline phosphatase, osteocalcin and bloody CrossLaps. While the BMD is more raised at the patient's having followed gluten regimens during more than 5 years. The age, the sex, the symptomatic character or not of the disease, the parathormone, hydroxyviamin D and fractures are not correlated to the BMD profile patients.

Conclusion : The bone loss is more frequent during the adult CD than in the general population. His research has to become integrated into the coverage of this disease notably in the presence of risk factors. The absence of correlation between BMD loss and fractures underlines the importance of others factors in determining of bone fragility during this affection.

Mots-clés

Maladie coeliaque ; ostéoporose ; densité minérale osseuse ; marqueurs de remodelage osseux ; adulte.

Key- words

Celiac disease; osteoporosis; bone mineral density; bone remodeling parameters; adult.

La maladie coeliaque (MC) est une maladie inflammatoire intestinale secondaire à l'ingestion de gluten survenant chez des patients génétiquement prédisposés. Sa prévalence est estimée à environ 1/100 en Europe et aux Etats-Unis [1], et 1/700 à 1/355 [2] en Tunisie. Le tableau clinique de la MC de l'adulte a changé au cours de la dernière décennie, avec la mise en évidence d'une prévalence élevée de la maladie liée à l'existence de formes cliniques frustes avec des manifestations atypiques non digestives. Le diagnostic repose sur la mise en évidence histologique d'une atrophie villositaire (AV) du grêle proximal et la présence d'anticorps sériques spécifiques [3]. Son évolution peut être émaillée par la survenue de nombreuses complications dont les complications osseuses présentent une place de plus en plus préoccupante notamment l'ostéoporose. Les mécanismes de la perte de la masse osseuse au cours de la MC restent mal connus, mais semblent intervenir plusieurs facteurs dont le déficit d'absorption en calcium, l'hyperparathyroïdisme secondaire et l'inflammation [4].

Cette masse osseuse est évaluée par la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie bi-photonique aux rayons X ou DEXA. Alors que le niveau du remodelage osseux peut être évalué par la mesure des marqueurs biochimiques osseux. De nombreuses études ont montré une prévalence élevée d'ostéopénie et d'ostéoporose chez les patients atteints de MC [5-13]. Cette perte osseuse est associée à un risque augmenté de fractures chez des sujets souvent jeunes. Ceci souligne l'intérêt de l'exploration du métabolisme osseux chez ces patients et l'analyse de facteurs de risque de l'ostéoporose permettant de mieux comprendre les mécanismes de la perte osseuse, et de prendre en charge précocement ces malades avant la survenue de complications fracturaires [6, 7]. A notre connaissance, il existe peu d'études qui se sont intéressées à la fois à la mesure de la DMO et au dosage des marqueurs biochimiques du remodelage osseux au cours de cette maladie en comparaison avec un groupe témoin. Donc, il nous a paru utile de mener ce type d'étude cas-témoins qui a pour objectifs de déterminer la prévalence de la perte osseuse (ostéopénie, ostéoporose) et ses facteurs associées chez les adultes atteints de MC.

PATIENTS ET MÉTHODES

Patients

Nous avons mené une étude prospective transversale de type cas-témoins. L'étude inclut les adultes atteints de MC d'âge supérieur ou égal à 18 ans, dont le diagnostic a été posé sur l'examen histologique de la muqueuse duodénale et la positivité des tests sérologiques de la maladie. Le diagnostic était réalisé dans le service de gastroentérologie de l'EPS de Monastir dans la période allant de 1985 à 2008. Notre travail a porté sur 30 cas colligés à partir de la consultation externe lors d'un contrôle médical ou par convocation sur une période de 14 mois (Avril 2008-Juin 2009), et après consentement du patient à participer à cette étude.

Les critères d'exclusion étaient l'âge inférieur à 18 ans, l'hyperthyroïdie, les maladies cholestasiantes du foie, une

maladie inflammatoire chronique de l'intestin, une corticothérapie de plus de trois mois et la femme ménopausée.

Pour chaque patient, nous avons étudié de façon rétrospective :

- L'âge au diagnostic défini par la date de la biopsie intestinale.
- La présence de facteurs de risque d'ostéoporose (maigreur, tabac, alcool, nombre de gestité, sédentarité, antécédents familiaux d'ostéoporose ou de fracture ostéoporotique chez un parent de premier degré).

- Le délai diagnostique de la MC.

- L'indice de masse corporelle (IMC) défini par le poids (Kg)/taille² (m²)

- Les symptômes révélateurs de la pathologie à type de trouble de transit (diarrhée, ballonnement abdominal, constipation), anémie hypochrome microcytaire, amaigrissement.

- Les marqueurs biologiques d'un syndrome de malabsorption (anémie, hypoalbuminémie, taux de prothrombine (TP) bas, hypocalcémie et hypophosphorémie).

- Les différents aspects endoscopiques retrouvés à la fibroscopie digestive haute initiale au moment du diagnostic ainsi que les résultats histologiques : degré de l'atrophie villositaire (AV) et le nombre de lymphocytes intra épithéliaux.

- L'adhésion au régime sans gluten (RSG) était évaluée prospectivement en se basant sur l'interrogatoire, la négativation des anticorps antiendomysium (AEM), anti-transglutaminases (ATG) et la réalisation d'une biopsie duodénale à la recherche d'une repousse villositaire ou la persistance d'une lymphocytose intra-épithéliale (LIE).

Pour le groupe témoin, nous avons sélectionné pour chaque patient un apparenté de même âge et de même sexe parmi le personnel hospitalier ou les patients de la consultation externe de gastroentérologie, et chez qui on a retenu le diagnostic d'un trouble fonctionnel digestif n'influençant pas le métabolisme osseux.

Méthodes

Chaque patient et chaque témoin a eu un bilan biologique, radiologique et densitométrique osseux au moment de l'étude comportant :

Le dosage de la calcémie, phosphorémie, calciurie, phosphaturie, 25-Hydroxy-vitamine D (25-OH vit D) et la parathormone (PTH).

Le dosage des marqueurs sanguins d'ostéof ormation : phosphatases alcalines, ostéocalcine et le Propeptide N terminal du Collagène type I (PINP).

Le dosage des marqueurs de résorption osseuse : Télopeptide C-terminal du Collagène type I (CrossLaps) sanguin et urinaire.

La réalisation d'une radiographie du rachis dorsal et lombaire (face + profil) à la recherche d'un tassement vertébral (uniquement pour les patients). La recherche aussi d'antécédents personnels de fractures ostéoporotiques.

L'étude de la DMO par absorptiométrie bi-photonique aux rayons X ou DEXA.

Le dosage des paramètres biochimiques a été réalisé dans un service de Biochimie du même hôpital. Les urines de 24 heures et le sang à jeun ont été collectés, les échantillons du sérum et d'urine ont été conservés à -80°C jusqu'au dosage.

La DMO a été mesurée à l'aide d'un appareil de type LUNAR

dans un service de Rhumatologie aussi du même hôpital. Les sites de mesure utilisés étaient le rachis lombaire (L1-L4) et les deux extrémités supérieures du fémur (moyenne des deux hanches). Les résultats ont été exprimés en valeur absolue (g/cm²), T-score et Zscore. L'ostéopénie est définie par un T-score inférieur ou égal à -1 DS et supérieur à -2,5 DS ou Z-score inférieur ou égal à -1 DS et supérieur à -2 DS. L'ostéoporose est définie par un T-score inférieur ou égal à -2,5 DS ou Z-score inférieur ou égal à -2. Un T-score supérieur à -1 DS ou Z-score supérieur à -1 DS définit une DMO normale.

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS 11.0. Le test de chi 2 a été utilisé pour comparer les différences entre les groupes concernant les variables qualitatives. La recherche d'association entre les variables continues a été effectuée par le calcul du coefficient de corrélation de Pearson. Pour tous les tests, le seuil de signification statistique a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population d'étude

Nous avons colligé 30 patients atteints de MC dont l'âge moyen était de 30,4 ± 8,6 ans (19-50 ans) avec une large prédominance féminine (sex ratio 9 femmes / 1 homme). Neuf avaient un risque d'ostéoporose (tabac n= 3, maigre n= 6 avec IMC < 18,5 Kg/m²). Le groupe témoin de 30 sujets est apparié pour l'âge et le sexe. Le délai diagnostique moyen de la MC est de 4,1 ans et la durée moyenne d'évolution de la maladie est de 4,6 ans. Au moment du diagnostic, un syndrome de malabsorption était noté dans 73,4% des cas (anémie hypochrome microcytaire 73,4%, hypocalcémie, 46,4% et hypo albuminémie 30% des cas). Les tests sérologiques de la MC étaient positifs chez tous les malades. Sur le plan histologique, 28 patients avaient une AV totale (n= 17) ou subtotale (n= 11). Un patient avait une AV partielle et un avait une lymphocytose intra épithéliale (LIE). Parmi les malades cœliaques, sept avaient des antécédents personnels d'une à trois fractures périphériques et deux avaient un tassement vertébral à la radiographie. Alors que six parmi les témoins avaient des antécédents de fractures périphériques, sans différence significative. Les tassements vertébraux n'ont pas été recherchés chez les témoins. Pour le groupe des malades cœliaques, le traumatisme occasionnant la fracture était jugé de faible énergie dans plus de 60% des cas, alors qu'il était de haute énergie pour tous les cas dans le groupe témoin.

L'adhésion au RSG était jugée bonne chez 19 patients. Cependant, la négativation des AEM et des ATG n'a été observée que chez 17 patients. La repousse villositaire totale n'a été observée que chez 15 patients dont 5 gardaient une LIE exagérée.

Prévalence de perte osseuse

La DMO était fortement diminuée chez les malades par rapport aux témoins avec une différence significative aussi bien au niveau de la hanche (p = 0,008) qu'au niveau du rachis (p < 0,001). Les valeurs moyennes de la DMO au niveau des deux

sites de mesure exprimées en g/cm², Z-score et T-score sont mentionnées dans le tableau 1.

Selon le T-score, parmi les 30 malades, 18 (60%) étaient ostéopéniques, 3 ostéoporotiques et 9 avaient une DMO normale. Parmi les 30 témoins, 2 seulement étaient ostéopéniques et 28 avaient une DMO normale. Les résultats selon le Z-score sont représentés dans le tableau 2.

Tableau 1 : Valeurs densitométriques chez les malades cœliaques et les témoins

	Malades cœliaques	Témoins
Nombre	30	30
DMO (g/cm²)		
• Hanche	0,956 ± 0,121	1,037 ± 0,97
• Rachis	1,012 ± 0,129	1,157 ± 0,104
Z – score (DS)		
• Hanche	-0,143 ± 0,81	0,232 ± 0,70
• Rachis	-1,215 ± 1,04	-0,210 ± 0,75
T-score (DS)		
• Hanche	-0,588 ± 0,956	-0,075 ± 0,75
• Rachis	-1,156 ± 0,98	-0,003 ± 0,89

Tableau 2 : Prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie chez les malades cœliaques et les témoins selon le T-score et le Z-score

	Malades cœliaques (n=30)		Témoins (n=30)		P
T-score	n	%	n	%	
Ostéopénie	18	60	2	6,6	0,076
Ostéoporose	3	10	0	0	<0,001
DMO normale	9	30	28	93,4	P
Z-score	n	%	n	%	
Ostéopénie	15	50	3	10	0,02
Ostéoporose	5	16,66	0	0	<0,001
DMO normale	10	33,34	27	90	

Marqueurs biochimiques

Près de la moitié des patients (14 cas / 46,6%) avait une PTH et des marqueurs d'ostéof ormation (P1NP) augmentés. Le CrossLaps sanguin, marqueur d'ostéorésorption, était augmenté dans 30% des cas. Aussi bien, les marqueurs de formation que ceux de résorption osseuse étaient significativement plus élevés chez les malades cœliaques par rapport aux témoins. Le taux moyen de la 25-OH vit D était sans différence significative dans les deux groupes. Les taux moyens des marqueurs biochimiques osseux ainsi que leur comparaison chez les patients et les témoins sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux chez les malades cœliaques et les témoins

	Malades	Témoins	p
Marqueurs de formation :			
• PAL (UI/L)	112,54±78,28	80,41±23,77	0,038
• OC (µg/L)	21,08±12,55	17,48±6,96	NS
• PINP (µg/L)	83,28±62,64	56,29±31,16	0,041
Marqueurs de résorption :			
• Calciurie (mmol/L)	1,93±1,91	3,02±2,27	0,050
• Crosslaps sérique (µg/L)	0,52±0,30	0,36±0,19	0,021
• Crosslaps urinaire (µg/L)	19,36±14,21	19,82±19,30	NS
Facteurs de régulation :			
• PTH (ng/L)	67,87±36,52	53,80±19,30	0,070
• 25 OH vit D (µg/L)	19,64±5,20	18,36±5,70	NS
• Calcémie	2,44±0,12	2,48±0,10	NS

Tableau 4 : Facteurs cliniques associés à la perte osseuse au cours de la MC

	Perte osseuse (ostéopénie+ostéoporose) N= 21	DMO Nle N= 9	P
Age (moy, ans)	29,05±8,26	33,56±9,15	NS
Sexe féminin	19	8	NS
IMC (moy)	20,02±2,94	20,44±2,22	NS
Nulliparité (N)	17	4	0,044
Délai dg > 2 ans (N)	18	3	0,005
MC symptomatique (N)	13	5	NS

Tableau 5 : Facteurs biologiques associés à la perte osseuse au cours de la MC

	Perte osseuse (ostéopénie+ostéoporose) N= 21	DMO Nle N= 9	P
PAL (moy ± DS)			
OC (moy ± DS)	107,1±72	103±69,4	NS
PINP (moy ± DS)	22,06±14	17,03±6,93	NS
Crosslaps sang (moy ± DS)	81,43±60,7	68,5±39,4	NS
Crosslaps urinaire (moy ± DS)	0,53±0,29	0,46±0,28	NS
Calciurie (moy ± DS)	21,49±11,12	14,24±7,2	0,046
	2,35 ± 2,17	1,08 ± 0,77	0,026

Facteurs de variation de la DMO

Facteurs cliniques

La nulliparité et un délai de diagnostic supérieur à 2 ans étaient associés à la perte osseuse avec $p = 0,044$ et $p = 0,005$ respectivement. La présence ou non de symptômes révélateurs de la MC n'avait pas d'influence sur le degré de la perte osseuse. Aussi, l'âge, le sexe, l'IMC et le délai diagnostique n'étaient pas associés à la perte osseuse (tableau 4).

Facteurs biologiques

L'existence d'un syndrome de malabsorption et en particulier une hypo albuminémie au moment du diagnostic était associée

de façon significative à une perte osseuse ($p = 0,01$). Au moment de l'inclusion dans l'étude, parmi les marqueurs de remodelage osseux, seuls le Crosslaps urinaire et la calciurie étaient corrélés à la perte osseuse avec $p = 0,046$ et $p = 0,026$ respectivement (tableau 5). D'autres marqueurs du métabolisme osseux étaient corrélés négativement à la DMO au rachis et à la hanche ($r = -0,410$; $p = 0,05$) pour les PAL et ($r = -0,405$; $p = 0,05$) pour le PINP.

Les fractures

En comparant les données densitométriques des patients avec ou sans fracture, il n'y avait pas de différence significative de la DMO en valeur absolue (g/cm²) ou en T-score au niveau du

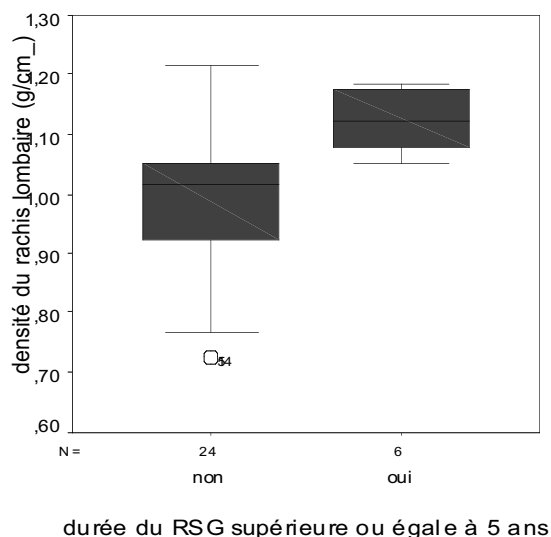
rachis ou au niveau de la hanche. Toutefois, les marqueurs du remodelage osseux étaient plus augmentés chez les malades cœliaques avec fracture par rapport à ceux sans fracture avec une différence significative pour le PINP, $p = 0,037$.

3. Facteurs histologiques et thérapeutiques

L'existence d'une LIE exagérée ($LIE > 40/100$ CE) au moment du contrôle histologique était prédictive d'une diminution de la DMO au niveau de la hanche ($p = 0,008$) et d'un T-score plus bas ($p = 0,011$). L'adhésion au RSG était bonne dans 63,3% des cas. La durée du régime avait influencé de façon significative la perte osseuse. Ainsi, pour une durée de plus de 5 ans, 66,6% des patients avaient une DMO normale contre 26,3% pour une durée de moins de 5 ans avec $p = 0,028$.

La DMO au niveau du rachis lombaire ainsi que le T-score étaient significativement plus élevés chez les patients sous RSG pendant 5 ans ou plus par rapport à ceux sous RSG de moins de 5 ans avec $p = 0,019$ et $p = 0,026$ respectivement (figure 1). Alors qu'au niveau de la hanche il n'y avait pas de différence significative pour la DMO et aussi pour le T-score.

Figure 1 : Effet du RSG sur la DMO au niveau du rachis lombaire



DISCUSSION

Une baisse de la DMO est fréquemment observée au cours de la MC pouvant atteindre jusqu'à 70% des cas [5]. En fait, au moment du diagnostic, la prévalence de la perte osseuse est variable selon les études ; l'ostéopénie varie de 18% à 75% et l'ostéoporose de 7 à 47% selon les séries [5-13]. Cette variation est en rapport avec l'hétérogénéité des séries, la durée variable du RSG, la multiplicité des méthodes de mesure de la DMO et des sites osseux explorés, et la variabilité des modes d'expression des résultats (T-score, Z-score). Notre étude a montré une prévalence élevée de la perte osseuse (ostéoporose et ostéopénie) chez les malades cœliaques (70%) par rapport

aux témoins (6,6%). Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans les études utilisant la même technique de mesure (DEXA) sur les mêmes sites osseux et exprimés en T-score.

Certains préconisent la réalisation systématique d'une DMO au moment du diagnostic de la maladie [6]. Néanmoins, malgré la fréquence élevée de la perte osseuse, il n'y a pas de consensus actuel pour le moment idéal de la mesure densitométrique chez ces malades [7]. En effet, l'intérêt d'un dépistage systématique de la MC chez des patients ayant une ostéoporose demeure un sujet de controverse. Stenson et al. [13] se sont donc attachés à effectuer un dépistage de la MC chez 840 personnes (266 avec et 574 sans ostéoporose), ils ont prouvé dans leur étude une prévalence de biopsie duodénale en faveur de la MC 17 fois plus élevée dans le groupe des patients ostéoporotiques (3,4% contre 0,2%) dans le groupe des patients non ostéoporotiques. D'autres auteurs ont retrouvé également une augmentation de la prévalence de la MC chez des patients ostéoporotiques [14-16]. Alors que d'autres, comme Sahli et al [17] ont trouvé une prévalence de 1 % de MC chez les femmes tunisiennes ostéoporotiques, ce qui n'est significativement pas différent de la prévalence de la MC dans la population générale en Tunisie. Ces résultats sont concordants avec ceux de Legroux et al [18]. Dans notre étude, nous avons retrouvé qu'aussi bien, les marqueurs de formation que ceux de résorption osseuse étaient significativement plus élevés chez les malades cœliaques par rapport aux témoins. Les taux de PINP et de CrossLaps sériques étaient significativement plus importants avec une p respectivement de 0,041 et 0,021. De même, Corazza et al [19] ont mis en évidence une augmentation significative des marqueurs d'ostéof ormation (ostéocalcine, PICP) couplée à une élévation de marqueurs de résorption (CTX) chez les malades cœliaques par rapport aux témoins. On peut conclure donc que les patients atteints de la MC sont "ostéorésorbeurs rapides" et que l'os nouvellement synthétisé n'arrive pas à compenser les pertes osseuses. Les PAL étaient plus élevées chez nos malades ($p=0,038$), alors que les facteurs de régulation du métabolisme osseux (PTH, 25 OH vit D) étaient légèrement augmentés par rapport aux témoins sans atteindre la signification statistique. Le taux discrètement élevé de 25 OH vit D chez nos patients cœliaques par rapport aux témoins pourrait être expliqué par leur supplémentation systématique en vitamine D avant les dosages biologiques. L'hypocalcémie était notée chez 13 patients (43,3%) au moment du diagnostic et dans aucun cas au moment de l'inclusion dans l'étude. Ceci peut être expliqué aussi par la supplémentation vitamino-calcique et le rôle du RSG dans la restitution villositaire et donc l'amélioration de l'absorption du calcium. Aussi, Gonzalez et al [20] ont montré que, malgré la fréquence élevée de l'ostéopénie retrouvée dans leur étude, la 25 OH vit D était dans les limites de la normale chez la majorité des patientes (moyenne de 23 ± 13 ng/ml pour une normale de 8 à 40 ng/ml) et une calcémie normale chez 29 patientes avec une élévation significative de la PTH ($p < 0,05$).

Concernant les facteurs associés à la perte osseuse au cours de la MC, nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre la baisse de la masse osseuse et le mode de révélation de la maladie. Par contre, l'existence d'un syndrome de

malabsorption biologique était prédictive de la perte osseuse ($p=0,01$). Mustalahi et al [21] ont retrouvé dans un groupe de 29 patients asymptomatiques une DMO significativement plus basse que celle chez les malades cœliaques symptomatiques (T-score rachis -1,9 vs -1,1 ; T-score col du fémur -0,9 vs -0,8 avec $p = 0,01$). D'autres [22-24] ont rapporté une DMO basse chez les patients asymptomatiques. Ces données suggèrent qu'il ne faut établir aucun parallélisme entre la sévérité des symptômes et le degré de la perte osseuse au cours de la MC. Les marqueurs du métabolisme osseux étaient corrélés négativement à la DMO au rachis et à la hanche surtout pour les PAL ($r = -0,410$; $p = 0,05$) et le PINP ($r = -0,405$; $p = 0,05$). La majorité des études du remodelage osseux au cours de la MC n'a pas dégagé de corrélation significative entre la DMO et les marqueurs biologiques du remodelage osseux en dehors d'une corrélation négative avec la PTH [25, 26]. Alors que, plusieurs études faites chez la femme ménopausée ont mis en évidence une corrélation négative entre ces marqueurs et le T-score [27, 28].

La DMO n'a pas été influencée par le degré de l'AV au moment du diagnostic. Néanmoins, l'existence d'une LIE $> 40/100$ CE au moment du contrôle histologique était prédictive d'une perte osseuse. Valdirmasson et al [29] ont relevé parmi 288 biopsies intestinales d'adultes atteints de MC, 13 prélèvements avec persistance de l'AV qui traduit un suivi irrégulier du régime. L'étude de la DMO de ces 13 patients a révélé une valeur significativement plus basse alors que celle des patients avec restitution villositaire était comparable à une population témoin. L'adhésion au RSG varie de 36 à 96% pour les adultes [30]. L'effet de ce RSG sur la DMO a été étudié par plusieurs auteurs [22-24, 26, 31-35]. La majorité d'entre eux ont prouvé un effet bénéfique du RSG sur la DMO même chez la femme ménopausée. Kempainen et al [32] ont mis en évidence une augmentation de la DMO chez 28 malades nouvellement diagnostiqués au cours d'une période de suivi de 5 ans. La DMO augmentait de 69% au niveau du rachis et de 67% au niveau du col du fémur à un an, et respectivement de 52% et 46% à 5 ans. Dans notre étude, l'adhésion au RSG était jugée bonne dans 63,3% des cas. La durée du régime avait une influence significative sur la perte osseuse. Ainsi, pour une durée de plus de 5 ans, 66,6% des patients avaient une DMO normale contre 26,3% pour une durée de moins de 5 ans avec une $p = 0,028$.

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de différence significative de la prévalence des fractures entre le groupe de MC et le groupe témoin. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés par Thomason et al [36] qui trouvent un OR=1,05 ; [95% CI = 0,68–1,02] et Vestergaard et al [37] qui notent un risque relatif de 0,94 [95% CI = 0,71–1,12]. Cependant, Ludvigsson et al [34] dans une large étude portant sur 14 187 cœliaques ont montré que la MC était associée à un risque augmenté de fracture du col du fémur (hazard ratio = 2,1 ; 95 % CI = 1,8–2,4) et de fractures de tous types (hazard ratio = 1,4 ; 95 % CI = 1,3–1,5). Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre fracture et DMO au cours de la MC comme c'était le cas de l'étude de Jafri et al [38], suggérant que d'autres facteurs interviennent dans le risque fracturaire au cours de la MC. Dans

notre travail, l'étude de corrélation des marqueurs du remodelage osseux et la présence ou non de fracture n'a pas montré de différence significative ; une telle corrélation au cours de la MC n'a pas été traitée dans la littérature. Alors que, plusieurs auteurs [39, 40] ont bien montré l'existence de corrélation entre ces marqueurs et la survenue de fracture chez la femme ménopausée. Une des questions les plus intéressantes est donc de savoir si la mesure combinée des marqueurs biologiques du remodelage osseux et de la DMO pourrait améliorer la prédiction du risque de fracture au cours de la MC.

CONCLUSION

Nous avons observé une prévalence élevée de la perte osseuse chez les patients Tunisiens atteints de MC (60% pour l'ostéopénie et 10% pour l'ostéoporose). Nos patients présentaient une élévation significative de PINP, d'OC, des PAL et de CrossLaps sanguin et urinaire, témoignant d'un hyper remodelage osseux aussi bien de formation que de résorption osseuse.

L'augmentation significative des taux du calcium urinaire et de CrossLaps urinaire chez les patients avec perte osseuse, ainsi que l'existence d'une corrélation significative négative entre ces marqueurs et la baisse de la DMO suggère un rôle de l'excès de résorption dans la perte osseuse au cours de la MC. Il semble que cette résorption fait intervenir plusieurs facteurs dont l'inflammation, la malabsorption digestive et l'hyperparathyroïdie. L'absence de corrélation de la DMO avec la présence de fracture souligne l'importance d'autres facteurs dans la détermination de la fragilité osseuse au cours de cette maladie. La prévention de la perte osseuse passerait par le diagnostic précoce de la MC pour instaurer à temps le RSG qui peut restaurer du moins partiellement la DMO. Cibler les patients pour qui la DMO est justifiée au moment du diagnostic reste l'attitude la plus défendue : ceux avec une présentation clinique sévère, un hypogonadisme associé, non adhérents ou résistants au RSG. Le dosage des marqueurs de résorption osseuse chez les patients ostéopéniques non améliorés par les règles hygiéno-diététiques et le RSG pourrait aider à la prescription adéquate d'un traitement à visée osseuse.

Références

1. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163: 286-92.
2. Bdioui F, Sakly N, Hassine M, Saffar H. Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 33-36.
3. Ford A, Chey WD, Talley NJ et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2009; 169: 651-658.
4. Bianchi ML. Inflammatory bowel diseases, celiac disease, and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010; 503:54-65.
5. Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B et al. Osteoporosis in a North American adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96: 112-19.
6. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000 ; 46 : 11-18.
7. Lewis N, Scott B. Should patients with celiac disease have their bone mineral density measured? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 17 : 1065-70.
8. Fornari MC, Pedreira S, Niveloni S et al. Pre- and post- treatment serum levels of cytokines, IL-1 beta, IL-6 and IL-1 receptor antagonist in celiac disease: are they related to the osteopenia? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 413-18.
9. Sategna-Guidetti C, Grosso SB, Grosso S, et al. The effect of one year gluten free-diet withdrawal on bone mass, bone metabolism, and nutritional status in newly-diagnosed adult celiac disease patients. *Alim Pharmacol Ther* 2000 ; 14 : 35-43.
10. Mazure R, Vasquez H, Gonzalez D et al. Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1994 ; 89 : 2130-34.
11. Corazza GR, Di Sario A, Niveloni S et al. Influence of pattern of clinical presentation and on gluten free diet on bone mass and metabolism in adult celiac disease. *Bone* 1996 ; 18 : 525-30.
12. Valdimarsson T, Toss G, Lofman O et al. Three years' follow-up of bone density in adult celiac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. *Scand J Gastroenterol* 2000 ; 3 : 274-80.
13. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R et al. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005 ; 165: 393-99.
14. Armagan O, Uz T, Tascioglu F et al. Serological screening for celiac disease in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2005 ; 24: 239-43.
15. Sanders DS, Patel D, Khan FB et al. Case-finding for adult celiac disease in patients with reduced bone mineral density. *Dig Dis Sci* 2005 ; 50: 587-92.
16. Duerksen DR, Leslie WD. Positive celiac disease serology and reduced bone mineral density in adult women. *Can J Gastroenterol* 2010; 24:103-7.
17. Sahli H, Kallel-Sellami M, Makdoui A, Sellami S, Makni S. Faut-il rechercher systématiquement la maladie cœliaque chez les femmes souffrant d'une ostéoporose postménopausique ? *Rev Rhum* 2007 ; 74 : 914-23.
18. Legroux-Gérot I, Leloire O, Blanckaert F et al. Intérêt du dépistage systématique de la maladie cœliaque chez des patients ostéoporotiques asymptomatiques. *Rev Rhum* 2009 ; 76 : 251-255.
19. Corazza R, Di Sario A, Cecchetti L, Tarozzi C. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterol* 1995; 109: 122-28.
20. Gonzalez D, Mazure R, Mautalen C, Vasquez H, Bai J. Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease. *Bone* 1995; 16: 231-234.
21. Mustalahti K, Collin P, Sievänen H, Salmi J, Mäki M. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet* 1999; 354: 744-5.
22. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L et al. Influence of pattern of clinical presentation and of gluten-free diet on bone mass and metabolism in adult coeliac disease. *Bone* 1996 ; 18: 525-30.
23. Mazure R, Vasquez H, Gonzalez D et al. Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1994 ; 89: 2130-34.
24. Kurppa K, Collin P, Sievänen H, Huhtala H, Mäki M, Kaukinen K. Gastrointestinal symptoms, quality of life and bone mineral density in mild enteropathic coeliac disease: a prospective clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45:305-14.
25. Ferretti J, Mazure R, Tanoue P, Marino A. Analysis of the Structure and Strength of Bones in Celiac Disease Patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 382-90.
26. Heymana R, Guggenbuhl P, Corbela A et al. Effect of a gluten-free diet on bone mineral density in children with celiac disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33: 109-14.
27. Minisola S, Pacitti MT, Ombriccolo E et al. Bone turnover and its relationship with bone mineral density in pre-and post menopausal women with or without fractures. *Maturitas* 1998; 29: 265-70.
28. Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ et al. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: A key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2266-74.
29. Valdimarsson T, Toss G, Ross I, Lofman O, Strom M. Bone mineral density in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 457-61.
30. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:315-30.
31. Mora S, Barera G, Beccio S et al. A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. *J Pediatr* 2001 ; 139: 516-21.
32. Kemppainen T, Kro H, Janatuinen E, Arnala I, Lamberg A. Bone recovery after a gluten-free diet: A 5-year follow-up study. *Bone* 1999; 25: 355-60.
33. Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Mora S. Longitudinal changes in bone metabolism and bone mineral content in children with celiac disease during consumption of a gluten-free Diet. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 148-54.
34. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekblom A, Montgomery SM. Coeliac disease and the risk of fractures: a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 273-85.
35. Matysiak-Budnik T, Malamut G, Serre NP et al. Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut* 2007; 56:1379-86.
36. Thomason K, West J, Logan RF, Coupland C, Holmes G. Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey. *Gut* 2003; 52: 518-22.
37. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac Disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1-10.
38. Jafri MR, Charles W, Nordstrom J, Murray A. Long-term fracture risk in patients with celiac disease: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 964-971.
39. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2000; 11 (suppl 6): S55-S65.
40. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predicts postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1614-21.