

## Anomalies du métabolisme osseux et résultats des marqueurs biochimiques du remodelage osseux et de l'interleukine 6 au cours de la maladie coeliaque

Monia Fekih\*, Hela Sahli\*\*, Nadia Ben Mustapha\*, Imen Mestiri\*\*, Moncef Fekih\*\*\*, Jalel Boubaker\*, Naziha Kaabachi\*\*\*, Mohamed Sellami\*\*, Lamia Kallel\*, Azza Filali\*

\* Service de Gastro entérologie A\*\* -\*\* Service de Rhumatologie - \*\*\* Service de Biochimie. Hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie  
Faculté de Médecine de Tunis ; Université de Tunis El Manar

*M. Fekih, H. Sahli, N. Ben Mustapha, I. Mestiri, M. Fekih, J. Boubaker, N. Kaabachi, M. Sellami, L. Kallel, A. Filali*

*M. Fekih, H. Sahli, N. Ben Mustapha, I. Mestiri, M. Fekih, J. Boubaker, N. Kaabachi, M. Sellami, L. Kallel, A. Filali*

Anomalies du métabolisme osseux et résultats des marqueurs biochimiques du remodelage osseux et de l'interleukine 6 au cours de la maladie coeliaque

Bone metabolism, biochemical markers of bone resorption and formation processes and interleukine 6 cytokin level during coeliac disease

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°01) : 59 - 65

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°01) : 59 - 65

### R É S U M É

**Prérequis :** La maladie coeliaque (MC) est caractérisée par un syndrome de malabsorption intestinale. L'atteinte osseuse est l'une des principales complications de cette maladie. L'ostéoporose serait le trouble osseux prédominant (3,4 % chez les malades ayant une MC versus 0,2 % dans la population générale).

**But :** Etudier la densité minérale osseuse (DMO) au cours de la MC, de la comparer à celle d'un groupe témoin et de déterminer le taux de marqueurs de remodelage osseux et de l'IL6 chez ces malades.

**Méthodes :** Tous les patients porteurs d'une MC ont bénéficié d'une mesure de la DMO et d'un bilan biologique comportant un bilan phosphocalcique, un dosage de la vitamine D, de la parathormone (PTH), le dosage des marqueurs de remodelage osseux (les phosphates alcalines, l'ostéocalcine), de résorption osseuse (la C Télopeptide : CTX) et de l'IL6.

**Résultats :** On a inclus 42 patients, d'âge moyen 33,6 ans. 52, 8 % des malades avait une hypovitaminose D associée à une augmentation du taux de PTH. Une ostéoporose a été notée chez 21,5% des malades. Aucun cas d'ostéoporose n'a été détecté dans le groupe témoin. Les taux moyens de la CTX, d'ostéocalcine et de l'IL6 étaient plus élevés chez les malades ayant une ostéoporose ou ostéopénie par rapport à ceux ayant un os normal ( $p = 0,017$ ). Les facteurs associés à une perte osseuse (ostéopénie ou ostéoporose) étaient : un âge > 30 ans, un poids < 50 kg, un taux de phosphatases alcalines > 90 UI/ml, une hypo albuminémie < 40 g/l et un taux de CTX supérieur à 1,2.

**Conclusion :** Notre étude confirme l'impact de la MC sur le statut minéral osseux. Le risque relatif d'avoir une perte osseuse (ostéopénie ou ostéoporose) était de 5 dans notre série. La mesure de la densité minérale osseuse serait souhaitable chez les malades ayant une MC.

### S U M M A R Y

**Background:** Celiac disease (CD) is characterized by a malabsorption syndrom. The bone anomalies are one of the principal complications of this disease. The osteoporosis frequency is high: 3.4% among patients having with CD versus 0.2% in the general population.

**Aim:** To study the bone mineral density during the CD, to compare it to a control group and to determine the anomalies of biochemical markers of bone turn over and level of interleukin 6 cytokin (IL6) in these patients.

**Methods:** All patients with CD have a measurement of bone mineral density by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA), a biological exam with dosing calcemia, vitamin D, parathormone (PTH), the osteoblastic bone formation markers (serum osteocalcin, ALP phosphates alkaline), bone osteoclastic activity (C Telo peptide: CTX) and of the IL6.

**Results:** 42 patients were included, with a median age of 33.6 years. 52. 8% of the patients had a low level of D vitamine associated to a high level of PTH. An osteoporosis was noted in 21.5% of patients. No case of osteoporosis was detected in the control group. The mean level of the CTX, ostéocalcine and the IL6 was higher among patients having an osteoporosis or ostéopenia compared to patients with normal bone ( $p = 0,017$ ). The factors associated with an bone loss (osteopenia or osteoporosis) were: an age > 30 years, a weight < 50 kg, a level of ALP phosphates alkaline > 90 UI/ml, an hypo albuminemia < 40 g/l and a level of CTX higher than 1.2.

**Conclusion:** Our study confirms the impact of the CD on the bone mineral statute. The relative risk to have an osteopenia or an osteoporosis was 5 in our series. The measurement of the osseous mineral density would be indicated among patients having a CD.

### Mots-clés

Maladie coeliaque ; ostéoporose ; densité minérale osseuse

### Key- words

Coeliac disease; osteoporosis; bone mineral density

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie sensible au gluten qui survient chez des sujets génétiquement prédisposés, et qui affecte principalement l'intestin grêle proximal. Elle se traduit classiquement par un tableau de malabsorption globale ou dissociée lié à une atrophie villositaire totale ou subtotale de l'intestin grêle, et qui s'améliore sous régime sans gluten. L'atteinte osseuse est une des principales complications de cette maladie, et peut même la révéler. Sa physiopathologie est multifactorielle, largement favorisée par le syndrome de malabsorption.

Le but de ce travail est d'évaluer le statut minéral osseux chez des malades cœliaques, de le comparer à celui d'un témoin, et de dégager les éventuels facteurs de risque de l'atteinte osseuse et ce, afin de pouvoir établir un protocole préventif et curatif adéquat chez les malades cœliaques.

## PATIENTS ET METHODES

Nous avons inclus les patients ayant une MC (le diagnostic a été retenu sur des critères endoscopiques et histologiques), d'âge > 18 ans. Ont été exclus, les patients présentant une pathologie associée telles une endocrinopathie (un cushing, une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie, une hyperparathyroïdie, une acromégalie, un hypogonadisme), une pathologie digestive autre que la maladie cœliaque (une maladie de Crohn, une rectocolite hémorragique), une cirrhose, une pathologie pancréatique, une insuffisance rénale chronique, un rhumatisme inflammatoire chronique ainsi que ceux ayant bénéficié d'une gastrectomie ou d'une résection grélique et ceux qui prennent des médicaments pouvant altérer le métabolisme osseux (des corticoïdes, de l'héparine pendant une durée supérieure à 3 mois, des anticonvulsivants, la L-thyroxine, un traitement hormonal substitutif et les bisphosphonates). Nous avons établi pour chaque patient un canevas avec différents paramètres : l'âge, le sexe, les antécédents médicochirurgicaux personnels et familiaux, les antécédents gynéco obstétricaux pour les femmes, le statut nutritionnel (évalué par l'indice de masse corporelle ou IMC), l'ancienneté de la MC, les circonstances de diagnostic de la maladie, les résultats de la fibroscopie digestive, de la biopsie duodénale et du bilan immunologique, la durée du régime sans gluten (RSG) et l'évolution sous régime. Tous les malades ont bénéficié d'un bilan biologique comportant un bilan carenciel (l'hémoglobine, l'albuminémie, la cholestérolémie, la calcémie et de la phosphorémie, un dosage de la parathormone (PTH intacte) par électrochimiluminescence, un dosage de la vitamine D par méthode radio-immunologique, un bilan immunologique avec recherche des auto anticorps de la MC : les anti-endomysium (AEM) les anti-transglutaminase (ATG) , un dosage des marqueurs de remodelage osseux : les phosphatases alcalines totales (PAL) et l'ostéocalcine dosée par électrochimiluminescence (ECLAI) (marqueurs de la formation osseuse) et les telopeptides C terminaux (CTX) (marqueurs de la résorption osseuse) et un dosage de l'interleukine 6 par méthode ELISA.

Tous nos malades ont bénéficié d'une mesure de la densité

minérale osseuse (DMO) par la technique d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA). Celle ci a été déterminée au niveau des cols fémoraux (en considérant la moyenne des deux mesures), ainsi qu'au niveau de la colonne lombaire antéropostérieure (en considérant la moyenne des DMO au niveau des deuxièmes, troisièmes et quatrièmes vertèbres lombaires). Les résultats ont été exprimés en g/cm<sup>2</sup>. Les définitions d'une DMO normale, d'ostéopénie ou d'ostéoporose se sont basées sur la définition de l'OMS chez les sujets de 20 ans ou plus : une DMO normale si le T-score > -1 DS et le Z-score > -1 DS, une ostéopénie si le T-score est compris entre -2.5 et -1 DS et le Z-score compris entre -2 et -1 DS, et une ostéoporose si le T-score < -2.5 DS et le Z-score < -2 DS. Chez les sujets jeunes de moins de 20 ans, seul le Z-score a été pris en considération dans l'interprétation des résultats. Les données ostéodensitométriques de nos malades ont été comparées à ceux des témoins, appariés à nos malades selon l'âge et le sexe et ne présentant pas d'affection pouvant altérer leur statut osseux.

Concernant l'analyse statistique, les résultats obtenus ont été saisis au moyen du logiciel Excel et analysés au moyen du logiciel SPSS version 11.5. La recherche des facteurs de risque a été effectuée en calculant l'Odds ratio. Afin d'identifier les facteurs de risque directement liés à l'événement, nous avons conduit une analyse multi variée en régression logistique. Auparavant, nous avons testé les liaisons entre les facteurs considérés 2 à 2. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0.05.

## RESULTATS

Quarante deux patients ont été inclus, d'âge moyen 33.6 ans (18 - 65 ans). Il s'agissait de 36 femmes et 6 hommes. L'IMC était de 21.8 kg/m<sup>2</sup> ± 4.7. Il était significativement plus élevé dans le groupe témoin (28.8 ± 5.9 kg/m<sup>2</sup>). L'âge moyen de la ménarche était de 14.7 + 2.6 ans chez nos patientes. Le nombre moyen d'enfants par femme était de 2.3. Deux patientes étaient nullipares (4.8%). Trois patients (7.1%) étaient tabagiques au moment de l'étude, et trois étaient des anciens fumeurs. Aucune intoxication alcoolique n'a été relevée dans notre groupe. Dix malades (23.8%) avaient des antécédents familiaux de MC. La MC évoluait depuis une durée moyenne de 59.83 ± 54.87 mois. Les circonstances de diagnostic de la maladie cœliaque étaient une diarrhée isolée chez 15 malades (35.7%), une anémie chez 7 patients (16.6%) et une association diarrhée et d'anémie chez 15 patients (35.7%). Cinq malades (12%) étaient asymptomatiques au moment du diagnostic, et la MC a été découverte à l'occasion d'une recherche systématique. Tous les malades ont bénéficié d'une fibroscopie oesogastroduodénale avec biopsies duodénales. Un aspect en mosaïque a été noté chez 32 patients (76.2%). La biopsie duodénale était en faveur d'une MC dans tous les cas. Le bilan immunologique réalisé chez 17 malades (40.5%) au moment du diagnostic de leur maladie, a mis en évidence des anticorps AEM et ATG dans 13 cas. Le tableau N°1 illustre les résultats du bilan carenciel. Une hypocalcémie (Ca <84 mg/l) a été notée chez 7 patients

(16.7%), une hyperparathyroïdie secondaire (PTH > 65 pg/ml) chez 22 (52.8%) et une hypovitaminose D (vit D < 9.2 ng/ml) chez 9 (21.4 %).

**Tableau 1** : Résultats du bilan carenciel

	Moyenne	Ecart-type	min	Max
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	10.70	2.4	6.7	15.4
<b>Cholestérol (g/l)</b>	1.38	0.29	0.78	2.31
<b>Albuminémie (g/l)</b>	41.51	6.67	16	50
<b>Calcémie (mg/l)</b>	88.95	7.43	53.6	100.4
<b>Phosphorémie (mg/l)</b>	33.39	9.08	12.1	71.6

Concernant les marqueurs de remodelage osseux, le taux moyen des PAL était de  $98.22 \pm 52.29$  U/L. Il était élevé (PAL > 128 U/L) chez 9 patients (21.6 %). Un taux élevé d'ostéocalcine a été observé chez 13 patients. Un taux élevé de CTX a été observé chez 14 patients. Le taux moyen d'IL 6 était de 1218.86 ng/ml [304.45 – 16827.18]. Tous les malades étaient sous RSG depuis une durée moyenne de  $56.8 \pm 54$  mois. Seuls 29 patients (69%) étaient considérés compliants au régime. Au moment de leur inclusion dans l'étude, 23 patients avaient des Ac anti EM positifs (47.5%) et 22 des Ac.anti TG positifs (52.3%). Parmi nos patients, 13 (31%) ont reçu une supplémentation calcique pendant une durée moyenne de  $5 \pm 4.3$  mois et cinq (11.9 %) une supplémentation en vitamine D pendant  $5.8 \pm 5.7$  mois.

La population témoin était constitué de 42 personnes, répartis en 36 femmes et 6 hommes, d'âge moyen  $33,76 \pm 10,29$  ans. Leur indice de masse corporelle moyen était de  $28,8 \pm 5,9$  Kg/m<sup>2</sup>. Le groupe témoin n'a bénéficié que d'une de la DMO aux 2 sites lombaire et fémoral. Ils n'ont pas eu de bilan biologique ni de dosage des marqueurs de remodelage osseux. Les fréquences de l'ostéoporose et de l'ostéopénie étaient significativement plus élevées dans le groupe malade au niveau de tous les sites de mesure (Tableau 2).

**Tableau 2** : Comparaison des fréquences de l'ostéoporose et de l'ostéopénie entre le groupe maladie coeliaque et groupe témoin

T-score	Malades	témoins	P
Site fémoral (F)	ostéoporose ou ostéopénie 17 (41.5%)	3 (7.3%)	0.003
	os normal 24 (58.5%)	39 (92.7%)	
Site lombaire (L)	ostéoporose ou ostéopénie 30 (73.2%)	10 (24.4%)	0.00001
	os normal 11 (26.8%)	31 (75.6%)	
Site fémoral et/ou lombaire (F/L)	ostéoporose ou ostéopénie 30 (73.2%)	10 (24.4%)	0.00001
	os normal 11 (26.8%)	32 (75.6%)	

Le risque de perte osseuse (ostéoporose ou ostéopénie) était multiplié par 5 dans le groupe patient par rapport aux témoins.

La comparaison des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients selon leur statut osseux apprécié au niveau du site fémoral ou lombaire (Tableau 3) a montré que l'altération du statut minéral osseux était statistiquement liée à l'IMC ( les patients ayant un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> avaient un risque de baisse de la DMO multiplié par 5,7), le poids ( un poids < 55 kg multiplie le risque de baisse de la DMO par 4,2), l'âge de la ménarche ( un âge > 14 ans multiplie le risque de baisse de la DMO par 12) et l'existence d'une anémie au moment du diagnostic. En revanche, l'ancienneté de la MC ne semblait pas avoir une influence significative sur le statut minéral osseux. De même, en comparant les valeurs moyennes des paramètres biologiques du syndrome carenciel, du remodelage osseux, le taux de la PTH, les taux de l'IL6 et le résultat du bilan immunologique chez les patients ayant une DMO normale par rapport à ceux ayant une perte osseuse, nous n'avons pas noté de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

**Tableau 3** : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients selon le statut minéral osseux apprécié au site fémoral ou lombaire

	DMO normale (F et/ou L)	Perte osseuse (F et/ou L)	P
<b>Sexe (H/F)</b>	2H / 9F	4H / 27F	NS
<b>Age (ans)</b>	$34 \pm 8.7$	$33.4 \pm 11$	NS
<b>Poids (kg)</b>	$62.5 \pm 15.2$	$52 \pm 10.9$	0.018
<b>Taille (cm)</b>	$160 \pm 8.4$	$157 \pm 9.4$	NS
<b>IMC (Kg/cm<sup>2</sup>)</b>	$24.3 \pm 5.4$	$20.9 \pm 4.2$	0.035
<b>Age moyen de la ménarche</b>	$13.2 \pm 1.9$ ans	$15.4 \pm 2.6$ ans	0.03
<b>Age de la ménarche (ans)</b>			
< 14 ans	8	8	0.02
> 14 ans	1	12	
<b>Tabac (n = 3)</b>	1 (33.3%)	2 (66.7%)	NS
<b>ATCD familiaux MC (n = 10)</b>	3 (30%)	7 (70%)	NS
<b>Ancienneté MC (ans)</b>	$66.5 \pm 60.5$	$57.4 \pm 53.5$	NS
<b>Anémie au moment du diagnostic</b>			
- oui (n = 22)	3	19	0.05
- non (n = 20)	8	12	

(DMO: densité minérale osseuse; IMC: index de masse corporelle; MC: maladie coeliaque; F : siège fémoral ; L : siège lombaire ; NS: non significatif)

Pour l'analyse multi variée, nous avons exclu l'âge de la ménarche (ce facteur ne concerne pas tous les malades), seuls l'anémie et l'IMC étaient directement liés à la baisse de la DMO lombaire et/ou fémorale chez nos patients. Il s'agit de deux facteurs indépendants influençant le statut minéral osseux global (tableau 4).

Nous avons voulu dans un 2ème temps vérifier si les modifications osseuses appréciées au niveau du site fémoral (soit au niveau de l'os cortical) étaient liées aux mêmes paramètres épidémiologiques et cliniques. En fait, il s'est avéré que la baisse de la DMO corticale était liée de manière

significative à cinq facteurs : l'âge (un âge > 30 ans multiplie le risque de perte osseuse corticale par 6), le sexe (tous les patients ayant une perte osseuse corticale étaient de sexe féminin (100%), versus 76% de femmes dans le groupe de malades ayant une DMO normale), le poids et la taille, et la présence de diarrhée au moment du diagnostic.

**Tableau 4 :** Facteurs de risque directement liés à la perte osseuse au cours de la MC (IMC : index de masse corporelle)

	P	Odds ratio brut	Odds ratio ajusté	Intervalle de confiance
Anémie	0.03	4.2	2.7	[1.1 - 7]
IMC (< 25)	0.01	5.7	3	[1.2 - 7.5]

La comparaison des caractéristiques biologiques des patients selon leur statut osseux au site cortical figure au tableau 5. Le taux des PAL était significativement plus élevé chez les patients ayant une masse osseuse diminuée ( $p = 0.007$ ). L'albuminémie était significativement plus basse chez les malades ayant une DMO fémorale basse. En subdivisant les patients selon que le taux de vitD est < ou > 10 ng/ml, nous avons noté une élévation significative de la prévalence de la perte osseuse dans le premier groupe avec un odds ratio de 5.

**Tableau 5 :** Comparaison des caractéristiques biologiques selon le statut minéral osseux au niveau de l'os cortical

	DMO normale	Perte osseuse	P
Calcémie corrigée (mg/l)	88.7 ± 8.6	89.2 ± 5.4	NS
Phosphorémie (mg/l)	34.4 ± 9.7	31.9 ± 7.9	NS
Phosphatases alcalines (UI)	80.6 ± 37.6	124.7 ± 60.7	0,007
Albuminémie (g/l)	44.5 ± 2.9	37.1 ± 8.1	0
Hémoglobine (g/dl)	11 ± 2.7	10.3 ± 1.9	NS
Cholestérol (g/l)	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.3	NS
Vitamine D (ng/ml)	21 ± 11	16.3 ± 10.7	NS
Parathormone (pg/ml)	77.7 ± 49.7	115.8 ± 93.3	NS
Télopeptides C terminaux (CTX) (ng/ml)	0.5 ± 0.3	1.1 ± 0.9	0,017
Ostéocalcine (ng/ml)	34.7 ± 2.2	33.6 ± 18.1	NS
Interleukine 6 (ng/ml)	656.3 ± 302.2	2183.1 ± 4317.4	NS
Ac antitransglutaminase (+) (n=22)	11 (50%)	11 (50%)	NS
Ac antiendomysium (+) (n=23)	13 (56,5%)	10 (43,4%)	NS

Concernant la PTH, la subdivision des patients selon le taux de PTH (< ou > 40 pg/ml) a permis de noter une multiplication par 7 du risque de perte osseuse dans le deuxième groupe. Le taux de CTX était significativement plus élevé chez les malades ayant une ostéoporose ou une ostéopénie fémorale. L'IL6 était plus élevée chez les patients ayant une baisse de la masse

osseuse par rapport à ceux ayant un os normal, mais la différence n'était pas statistiquement significative. La subdivision des malades selon le taux de l'IL6 (> ou < 620 ng/ml) a toutefois permis de révéler un risque accru de perte osseuse (multiplié par 7) dans le premier groupe.

De même, nous avons trouvé une corrélation positive statistiquement significative entre le délai du RSG et la DMO corticale : Plus la durée du RSG est longue (>1 an) moins fréquente sera la perte minérale ( $r=0,6$  et  $p=0.0001$ ). En analyse multi variée, une albuminémie < 40 g/l était le seul facteur directement lié à la baisse de la densité minérale osseuse au cours de la MC. Les liaisons entre la baisse de la DMO et les paramètres âge et taille étaient à la limite de la signification. Tous ces facteurs étaient indépendants l'un de l'autre (tableau 6).

**Tableau 6 :** Facteurs de risque directement liés à la perte osseuse au site fémoral au cours de la maladie coeliaque

	P	Odds ratio brut	Odds ratio ajusté	Intervalle de confiance
Albuminémie < 40 g/l	0.008	12.9	3.8	[1.4 - 10.5]
Taille < 150 cm	0.06	10	4.1	[0.9 - 18.8]
Age > 30ans	0.055	5.9	3.2	[0,9 - 11.1]

Par ailleurs, l'étude de l'impact des différents paramètres épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques sur l'os trabéculaire (site lombaire) a permis de retrouver les mêmes résultats que ceux constatés lors de l'étude du statut minéral osseux global.

## DISCUSSION

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une diminution de la densité minérale osseuse et une altération de la microarchitecture du tissu osseux (sans trouble de la minéralisation), à l'origine d'une augmentation de la fragilité osseuse et du risque fracturaire. La maladie coeliaque semble être l'une des causes de malabsorption les plus pourvoyeuses d'ostéopathie raréfiante. Plusieurs études se sont ainsi intéressées à l'évaluation de la masse osseuse chez les patients atteints de MC. La densitométrie osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayons X, utilisée dans ce travail, est la méthode de d'évaluation la plus adoptée. Cette technique permet la mesure de la DMO au niveau de plusieurs sites, d'une manière non invasive, très faiblement irradiante et reproductible (1). Cependant seuls le site fémoral et rachidien ont été validés (2). La prévalence de l'ostéoporose au cours de la MC varie dans la littérature entre 14% et 70%, celle de l'ostéopénie entre 19% et 78% (3, 4, 5). Les variations importantes de ces résultats peut s'expliquer par la différence entre les populations étudiées en terme d'âge, de durée d'évolution et de délai diagnostique de la MC ainsi que les différences méthodologiques concernant les moyens de mesures utilisées et les définitions densitométriques choisies.

Dans notre série, la fréquence de l'ostéoporose était de 19 % au site le plus bas, de 16.7% au rachis lombaire et de 4.8% au fémur. Les fréquences respectives de l'ostéopénie au niveau des trois sites suscités étaient de 54.7 %, 57% et 35.7%. Ainsi, l'os trabéculaire était plus fréquemment touché que l'os cortical. L'atteinte osseuse peut être révélatrice de la maladie cœliaque. Une malabsorption latente et chronique peut en effet engendrer une perte significative de la masse osseuse sans retentir sur les paramètres biologiques classiques (6, 7). Une baisse de la DMO a été rapportée chez des patients pauci ou asymptomatiques avec une prévalence de l'ostéoporose varie entre 26 et 36%. Chez les malades cœliaques nouvellement diagnostiqués, la DMO était basse dans 14 à 78 % des cas. Dans notre série, 6 malades étaient nouvellement diagnostiqués. Ils présentaient une ostéoporose dans 30% des cas et une ostéopénie dans 50% des cas. D'autres études ont comparé la densité minérale osseuse de patients souffrant de MC à celle de sujets sains appariés pour l'âge et le sexe (8-12). Tous les résultats étaient en faveur d'une baisse de la DMO chez les patients par rapport aux témoins. Mazure et al ont étudié la DMO chez 42 patients. Il les a divisé en 3 groupes selon qu'ils étaient asymptomatiques, symptomatiques et avec ou sans RSG. Il les a comparé à 153 témoins. Une baisse de la DMO a été notée dans les trois groupes de patients par rapport aux témoins. Cette baisse était particulièrement importante dans le 3ème groupe (7). Notre étude a confirmé les données de la littérature. En effet, la DMO était plus basse chez les patients par rapport aux témoins au niveau de tous les sites de mesure. La fréquence de l'ostéoporose était de 19% chez nos malades, alors qu'aucun cas d'ostéoporose n'a été détecté chez les témoins. Celle de l'ostéopénie était de 54.7% dans le groupe malade versus 26.2% dans le groupe témoin (p=0.001).

La pathogénie de l'atteinte osseuse au cours de la MC est multifactorielle, faisant intervenir de multiples facteurs, dont :

- L'hypocalcémie chronique : l'hypocalcémie joue un rôle important dans la perte osseuse au cours de la MC, surtout chez les malades non traités (13-15). Dans notre série, l'hypocalcémie (<84mg/l) était plus fréquente chez les patients ayant une perte osseuse par rapport à ceux ayant une DMO normale.

- L'hypovitaminose D : la baisse de la vitamine D au cours de la MC serait corrélée à la perte osseuse (16, 17). Dans notre série, le taux moyen de vitamine D était significativement plus bas chez les malades ayant une baisse de la DMO corticale par rapport à ceux ayant une DMO normale ; le risque de perte osseuse corticale était multiplié par 5 pour un taux de vitamine D < 10,10 ng/ml.

- L'hyperparathyroïdie secondaire : Il s'agit d'une hypersécrétion d'hormone parathyroïdienne réactionnelle à l'hypocalcémie, et à l'origine d'une augmentation de la résorption osseuse. C'est un facteur essentiel de l'ostéoporose chez les patients souffrant de MC (18, 19, 20). Dans notre série, une hyperparathyroïdie secondaire a été relevée chez 22 patients (52,8%). L'hypocalcémie était associée à une élévation de la PTH dans 71% des cas. La perte osseuse était plus fréquente chez les malades ayant une HPTH secondaire par rapport à ceux ayant un taux normal de PTH (73% versus 68%),

mais la différence n'était pas statistiquement significative.

- Les cytokines pro-inflammatoires : un déséquilibre cytokinique chez les patients cœliaques affectant directement les activités ostéoclastique et ostéoblastique est évoqué, avec pour conséquence une diminution de la DMO. En effet, une élévation de certaines cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF-alpha au niveau de la muqueuse intestinale des patients ayant une MC a été constatée (19, 21-23). Ces cytokines stimulent directement la résorption osseuse.

- \* L'IL-1 : elle joue un rôle dans l'induction de la résorption osseuse et ce, à travers l'induction de la prolifération et la différenciation des précurseurs des ostéoclastes et des ostéoclastes matures (24). Une relation étroite entre le polymorphisme génétique de l'IL-1 et la sévérité de l'atteinte osseuse a été notée (25, 26).

- \* L'IL-6 : elle joue un rôle important dans la résorption osseuse et ce, à travers le recrutement sanguin des précurseurs des ostéoclastes puis l'induction de leur différenciation et de leur fonctionnement, afin d'aboutir finalement à l'élévation de l'activité ostéoclastique (27). Des études ont montré que les taux sériques d'IL-6 chez des patients cœliaques étaient inversement corrélés à la masse osseuse et directement corrélés aux taux sériques de PTH et du télopeptide du collagène de type I. Dans notre série, le taux moyen d'IL-6 était plus élevé chez les malades ayant une ostéoporose ou une ostéopénie par rapport à ceux ayant une DMO normale au niveau de tous les sites de mesure, mais de façon non significative. Nous avons également constaté une multiplication par 7 du risque de baisse de la DMO pour des taux d'IL-6 > 620 ng/ml

- \* Le TNF-alpha : Cette cytokine augmente l'apoptose des ostéoblastes, et induit la différenciation et l'activation des ostéoclastes. De plus, elle stimule la synthèse de l'IL-6 (28)

- \* D'autres cytokines sont également impliquées dans la régulation du remodelage osseux au cours de la MC telles l'IL-12, l'IL-18 l'IGF-1 (29-31)

A côté des facteurs impliqués dans l'étiopathogénie de la maladie cœliaque, différents facteurs de risque de la perte osseuse ont été évoqués dont :

- L'âge : La DMO diminue avec l'âge dans la population générale. Au cours de la MC, une corrélation négative entre un âge avancé au moment du diagnostic et la DMO a été notée. En effet, dans notre étude, un âge >30 ans était un facteur de risque directement lié à la baisse de la DMO corticale avec un risque de perte osseuse multiplié par 3,2.

- Le caractère symptomatique de la maladie : certains auteurs ont rapporté une DMO plus basse en cas de MC symptomatique par rapport à une MC asymptomatique. Dans notre série, la présence d'une diarrhée au moment du diagnostic multipliait par 5 et le risque de perte osseuse corticale. Nous avons également constaté que la présence d'une anémie était un facteur directement lié à la baisse de la DMO avec un risque multiplié par 2.7.

- L'IMC : il reflète le statut nutritionnel. L'IMC, souvent bas au cours de la MC, serait étroitement corrélé à la baisse de la DMO. Dans, notre travail, l'IMC moyen était significativement plus bas chez les malades ayant une baisse de la DMO par rapport à ceux ayant un os normal. Un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> était un

facteur de risque directement liée à la perte osseuse avec un risque multiplié par 3. Ainsi, la dénutrition semble jouer un rôle important dans la genèse de la perte osseuse au cours de la MC. L'effet bénéfique du RSG sur la masse osseuse a été rapporté par plusieurs auteurs (32-35). Cet effet peut être objectivé dès la première année de traitement, avec un gain de DMO variant de 2 à 15% selon les études (36). Le RSG permet de diminuer le risque de fracture au cours de la MC (37). Plusieurs auteurs confirment la réversibilité de la perte osseuse chez les patients cœliaques bénéficiant d'une prise en charge précoce. Si bien qu'il est important de poser précocement le diagnostic de la maladie cœliaque afin de débiter un régime strict avant l'installation et l'évolution de l'ostéopathie qui se fait sur plusieurs années de manière silencieuse. Au moment de leur inclusion, tous nos patients étaient sous régime sans gluten depuis une durée moyenne de 57 mois. Nous avons trouvé une corrélation statistiquement significative entre le délai du RSG et la DMO corticale ( $r=0.6$ ).

La malabsorption intestinale observée au cours de la MC est à l'origine d'une carence vitaminocalcique. Ceci suggère qu'un apport supplémentaire en calcium et vitamine D, en association au RSG, pourrait être utile. Cependant, la plupart des études dont la notre n'ont pas prouvé le bénéfice d'une telle supplémentation sur la masse osseuse (38, 39). Ailleurs, Valdimarsson a montré que la supplémentation

vitaminocalcique chez des patients ayant un taux bas de 25 hydroxy-vitamine D, était à l'origine d'une élévation plus importante de la DMO, et ce, par la correction de l'hyperparathyroïdie secondaire (40).

Ainsi, le RSG strict est l'unique moyen thérapeutique qui permet d'améliorer la DMO au cours de la MC par la restitution de la muqueuse intestinale. Une supplémentation vitaminocalcique adaptée au statut phosphocalcique du patient est un adjuvant souvent nécessaire au régime.

---

## CONCLUSION

---

Au terme de cette étude, nous recommandons la mesure de la densité minérale osseuse chez les malades âgés plus que 30 ans, ayant une taille < 150 cm, un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, une hypoalbuminémie et/ou une anémie. Au vu des résultats de la DMO, plusieurs éventualités se présentent. Si la DMO est normale, il faut insister sur le RSG. Si une ostéoporose et /ou une ostéopénie sont notées, il faudra insister sur le traitement vitaminocalcique en association au RSG avec une surveillance de l'ostéodensitométrie. L'absence d'amélioration ou l'aggravation des résultats densitométriques, de même que la survenue de fractures nécessitent le recours aux bisphosphonates.

## Références

1. Kotzki PO, Marchandise X, Meunier P, Pouilles JM, Ribot C, Tremollières F. Intérêt et indications cliniques des mesures de masse osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayons X. *J Radiol* 1994; 75:441-5.
2. Roux C. Peut on utiliser la définition OMS de l'ostéoporose ? *Rev Rhum* 2001; 68 :14-5.
3. Meyer D, Stavors S, Beverly D, Elizabeth S, Peter H, Green R. Osteoporosis in a North American Adult Population With Celiac Disease. *Am J of Gastroenterology* 2001; 96:112-9.
4. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999; 24: 249-55.
5. 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; 16:231-4.
6. Bianchi ML, Bardella MT. Bone and celiac disease. *Calcif Tissue Int* 2002; 71:465-71.
7. Mazure R, Vasquez H, Gonzalez D, Mautalen C et al. Bone Mineral Affection in Asymptomatic Adult Patients with Celiac Disease. *Am J Gastroenterology* 1994; 89:2130-4
8. Meyer D, Stavors S, Beverly D, Elizabeth S, Peter H, Green R. Osteoporosis in a North American Adult Population With Celiac Disease. *Am J Gastroenterology* 2001; 96:112-9.
9. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999 ; 24: 249-55.
10. Caraceni MP, Molteni N, Bardella T, Ortolani S, Nogara A, Bianchi A. Bone and Mineral Metabolism in Adult Celiac Disease. *Am J Gastroenterology* 1988; 83:274-7.
11. Valdimarsson T, Toss G, Ross I, Lofman O, Strom M. Bone Mineral Density in Coeliac Disease. *Scand Journal Gastroenterol* 1994 ; 29:457-61.
12. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999 ; 24:249-55.
13. Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM et al. Calcium absorption and bone mineral density in celiac after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int* 2005; 16:56-63.
14. Corazza GR, Di Stephano M, Maurino E, Bai JC. Bones in celiac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19:453-65.
15. Capriles VD, Martini LA, Areas JA. Metabolic osteopathy in celiac disease : importance of a gluten free diet. *Nutr Rev* 2009; 67:599-606.
16. Fickling WE, McFarlane X, Bhalla AK et al. The clinical impact of metabolic bone disease in celiac disease. *Postgrad Med J* 2001; 77:33-6.
17. Valdimarsson T, Toss G, Lofman O, Strom M. Three years' follow-up of bone density in adult celiac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:274-80.
18. Valdimarsson T, Toss G, Lofman O, Strom M. Three years' follow-up of bone density in adult celiac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:274-80.
19. Bernstein CN, Leslie WD. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *Eur J of Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:857-64
20. Selby PL, Davies M, Adams JE, Mawer EB. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1999; 24:652-7.
21. Goldring SR. Mechanisms of pathologic bone loss. *Calcif Tissue*

- Int 2003; 73:7397-400.
22. Di Stefano M, Sciarra G, Jorizzo RA et al. Local and gonadal factors in the pathogenesis of celiac bone loss. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29:31.
  23. Przemioslo RT, Kontakou M, Nobili V, Ciclitira PJ. Raised pro-inflammatory cytokines interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in coeliac disease mucosa detected by immunohistochemistry. *Gut* 1994; 35:1398-403.
  24. Kim JG, Lim KS, Ku SY, Kim SH, Choi YM, Moon SY. Relations between interleukin-1, its receptor antagonist gene polymorphism, and bone mineral density in postmenopausal Korean women. *J Bone Miner Metab* 2006; 24:53-7.
  25. Kim JG, Lim KS, Ku SY, Kim SH, Choi YM, Moon SY. Relations between interleukin-1, its receptor antagonist gene polymorphism, and bone mineral density in postmenopausal Korean women. *J Bone Miner Metab* 2006; 24:53-7.
  26. Moreno ML, Crusius JB, Chernavsky A et al. The IL-1 gene family and bone involvement in celiac disease. *Immunogenetics* 2005; 57:618-20.
  27. Devlin RD, Bone HG, Roodman GD. Interleukin-6: a potential mediator of the massive osteolysis in patients with Gorham-Stout disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1893-7.
  28. Kurokouchi K, Kambe F, Yasukawa K et al. TNF-alpha increases expression of IL-6 and ICAM-1 genes through activation of NF-KappaB osteoblast-like ROS17/2.8 cells. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1290-9.
  29. Horwood NJ, Elliot J, Martin TJ, Gillespie MT. IL-12 alone and in synergy with IL-18 inhibits osteoclast formation in vitro. *J Immunol* 2001; 15:4915-21.
  30. Yamada N, Niwa S, Tsujimura T et al. Interleukin 18 et interleukin 12 synergistically inhibit osteoclastic bone-resorbing activity. *Bone* 2002; 30:901-8.
  31. Valdimarsson T, Arngvist HJ, Toss J et al. Low circulating insulin growth factor I in coeliac disease and its relation to bone mineral density. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:904-8.
  32. Mautalen C, Gonzalez D, Mazure R et al. Effect of treatment on bone mass, mineral metabolism and body composition in untreated coeliac disease patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:313-8.
  33. Sategna-Guidetti C, Grosso SB, Grosso S et al. The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism, and nutritional status in newly-diagnosed adult celiac disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:35-43.
  34. Mora S, Graziano B, Beccio S et al. Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. *Am J of Gastroenterology* 1999; 94:398-403.
  35. Ciacci F, Cirillo M, Cavallaro R, Mazzacca G. Long-Term follow up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence and correlates of intestinal damage. *Digestion* 2002; 66:178-85.
  36. Roux C. Ostéoporose des entérocolopathies. *Rev Rhum* 2001 ; 68: 736-41.
  37. Davie MW, Gaywood I, George E et al. Excess non-spine fractures in women over 50 years with celiac disease: a cross-sectional, questionnaire-based study. *Osteoporos Int* 2005; 16:1150-5.
  38. Meyer D, Stavors S, Beverly D, Elizabeth S, Peter H, Green R. Osteoporosis in a North American Adult Population With Celiac Disease. *Am J Gastroenterology* 2001; 96:112-9.
  39. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E et al. Bone recovery after a gluten-free diet: a 5-year follow-up study. *Bone* 1999 ; 25: 355-60.
  40. Valdimarsson T, Lofman O, Toss G, Strom M. Reversal osteopenia with diet in adult celiac. *Gut* 1996; 38:322-7.