

L'évaluation de la Perte osseuse chez les patients porteurs de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin Assessment of boneloss in patients withchronicinflammatoryboweldisease

M. BEDOU; M. FIGUIGUI ; M. LAHLALI ; A. LAMINE ; H. ABID;
N. LAHMIDANI ; D. BENAHAH; M. EL ABKARI; A. IBRAHIMI;
M. ELYOUSFI

Service d'hépatogastroentérologie - Servie d'épidémiologie – CHU- Hassan II- Fès
Faculté de médecine et de pharmacie - Université sidi Mohammed Ben Abdellah- Fès

Résumé

La baisse de la densité minérale osseuse (DMO) représente une des principales manifestations osseuses au cours de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) avec une prévalence globale de l'ostéoporose qui varie de 15 à 30%, ce qui expose à un risque important de fractures non traumatiques. L'objectif de notre travail est de déterminer la prévalence de la perte osseuse et d'en préciser les facteurs de risques chez les patients atteints de MICI suivis au service d'hépatogastro-entérologie au CHU HASSAN II de Fès.

Matériels et Méthodes : Nous rapportons à travers ce travail, les résultats d'une étude prospective descriptive et analytique menée au service d'hépatogastroentérologie du CHU HASSAN II de Fès, sur deux périodes : Entre janvier 2012 et le mois de Mars 2016 et entre Mars 2018 et janvier 2020. .

Résultats : Quarante-deux patients ont été inclus dans cette étude. L'âge moyen de patients était de 40.4 ans [22-74], un sexe ratio F/H : 1.9. Quarante-un patients étaient porteurs d'une rectocolite hémorragique (51.5%) alors que 39 avaient une maladie de Crohn. Parmi nos malades, 70% (N= 56) présentaient une densité minérale osseuse basse. L'ostéoporose était retrouvée chez 25% des patients (N=20) et l'ostéopénie était observée chez 45 % (N=36). La baisse de la densité minérale osseuse était plus marquée au cours de la maladie de Crohn soit 71.2% par rapport à la RCH (60.8%). L'ostéoporose était plus marquée au niveau du rachis lombaire (21%) par rapport au col du fémur (9%). L'étude analytique mono variée a montré que la perte osseuse était liée à plusieurs facteurs de risque : Début précoce de la maladie, l'ancienneté de la maladie, l'ATCD de la corticothérapie prolongée et l'hypovitaminose D.

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

Mots clé : Maladies inflammatoire chronique de l'intestin, ostéopénie, Ostéoporose, ostéodensitometrie.

Abstract:

The decrease of the bonemineraldensity (BMD) is one of the main osteoarticularmanifestations in inflammatoryboweldisease (IBD). Itsoverallprevalence ranges from 15 to 30% whichincreases the risk of non traumatic fractures. The aim of ourstudyis to assess the prevalence of BMD and specify the riskfactors in IBD's patients followed up in the gastroenterologydepartment of Hassan II UniversityHospital of Fez.

Materiel and methods:Weconducted a descriptive and analytical prospective studycarried out in the gastroenterologydepartment of the HASSAN II UniversityHospital in Fez, over twoperiods: BetweenJanuary 2012 and March 2016 and between March 2018 and January 2020.

Results: This studyincludedeighty patients. The meanagewas 40.4 years [22-74] and sex-ratio F/M of 1/9. Forty one patients (51.5%) had an ulcerativecolitis and thirtynine (49.5%) had a Crohn'sdisease. Amongour patients, 70% (N=56) had a low BMD. Osteoporosiswaspresentin 25% (N=20) of our patients and osteopeniain 45% (N=36). The decrease of the BMD was more notable in patients withCrohn'sdisease (71.2%) thanthosewith ulcératione colitis(60.8%).

Osteoporosiswas more pronounced in the lumbarspine (21%) compared to the neck of the femur (9%). The mono-variedanalyticalstudys showedthatboneloss waslinked to severa riskfactors: earlyonset of disease, diseasehistory, long-termcorticosteroid use and hypovitaminosis D.

Conclusion: The high frequency of osteoporosisduringIBDs prompts us to suggestsystematic screening by measurement of BMD. An earlytreatmentmayreduce the risk of fractures in this population.

Key words:Inflammatoryboweldisease, Osteopenia, Osteoporosis, Dual-energy x-ray absorptiometry

I. Introduction

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

L'ostéoporose est une maladie généralisée de l'os caractérisée par une diminution de la masse osseuse avec diminution de la qualité de l'os et altération de la microarchitecture et responsable d'une fragilité osseuse importante avec risque élevée de fracture [3,4]. L'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA) est la technique de référence et de routine pour la mesure de la densité minérale osseuse. La densité de l'os traversé est mesurée par un logiciel de calcul intégré. Cette mesure est réalisée au niveau de l'extrémité supérieure du fémur et du rachis lombaire (Figure 1). Les résultats sont exprimés en gramme de tissu minéral sur centimètre carré de surface osseuse étudiée. Les résultats sont interprétés selon une courbe de référence exprimant la densité osseuse selon l'âge et le sexe déterminant ainsi deux scores. Le Z-Score correspondant au nombre de déviation standard (DS) par rapport à la valeur normale d'un sujet de même âge et de même sexe. Le T-Score exprimant le nombre de déviation standard (DS) par rapport à la valeur maximale d'un sujet en fin de croissance [4].

L'ostéoporose est définie selon l'OMS, chez un patient âgé de plus de 50 ans par un T score, mesuré au col fémoral inférieur à - 2.5 alors que l'ostéopénie est défini par un T Score compris entre -1 et -2.5. Chez le sujet de moins de 50 ans l'ostéoporose est défini par un Z Score inférieur à -2 et l'ostéopénie, par un Z Score compris entre -1 et -2 [5,6].

Le diagnostic de l'ostéoporose doit être évoqué lors de survenue d'une fracture non traumatique encore appelé de fragilité. Les fractures sévères sont les fractures vertébrales, de hanche, de l'humérus et du bassin. Les fractures non sévères sont les fractures du poignet et des côtes (s'il y en a moins de 3). Les marqueurs biologiques osseux, de résorption (Crosslaps) ou de formation (ocatéocalcine) n'ont pas d'intérêt dans le suivi de MICI à la recherche d'une ostéoporose mais ils peuvent être intéressant pour éliminer une forme secondair d'ostéoporose [7].

II. Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude prospective, descriptive et analytique intéressant tous les patients suivis pour maladie inflammatoire chronique de l'intestin au sein du service d'hépatogastroentérologie au CHU HASSAN II de Fès. Cette étude a été réalisée sur deux périodes, entre janvier 2012 et le mois de Mars 2016 et entre Mars 2018 et janvier 2020, avec une durée totale de six ans.

Il a été inclus dans cette étude tous les patients suivis pour maladie inflammatoire chronique de l'intestin (RCH ou maladie de Crohn) dont le diagnostic est fait sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques endoscopiques et histologiques et âgés de plus de 18 ans. Les patients ayant une autre affection générale ou ostéo-articulaire pouvant avoir un retentissement sur la densité osseuse ont été exclus. Les patients ont été recrutés à travers les deux consultations spécialisées en maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ainsi qu'au niveau du secteur hospitalier de notre service.

Les données qui ont été recueillies au cours de cette étude sont les suivantes : Les caractéristiques socio-démographiques des patients, Les données cliniques, Les bilans biologiques : Bilan phosphocalcique, bilan nutritionnel... Les bilans endoscopiques et radiologiques et les résultats de l'ostéodensitométrie.

Une mesure de la Densité Minérale Osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique aux rayons X ou DEXA est pratiquée au niveau de la colonne lombaire et au niveau du col du fémur. La densitométrie osseuse (ou ostéodensitométrie) permet de mesurer instantanément la masse des os et leur contenu en minéraux et de déterminer le risque de fracture. Le résultat de cette DMO est exprimé en gramme par cm² (g/cm²). La DMO normale est entre 0.7 et 0.9 g/cm². Sont définis suite à cet examen :

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

Nous avons adopté pour définir l'ostéoporose les critères fixés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : (Tableau 1).

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

Normal	T-score ≥ -1
Ostéopénie	$-1 > \text{T-score} > -2.5$
Ostéoporose	$\text{T-score} \leq -2.5$
Ostéoporose sévère	$\text{T-score} \leq -2.5$ et présence d'une ou plusieurs fractures

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

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

- En présence d'une ostéoporose, un traitement par les bisphosphonates est discuté en fonction de la présence d'autres facteurs de risque.
- En cas d'ostéoporose cortisonique les conduites à tenir rejoignent en général celle de l'AFSSAPS avec une DMO de contrôle généralement faite après 1 an.
- Chez certains patients avec une ostéopénie et dont l'IMC est bas le traitement par les bisphosphonates est envisagé. Une ostéodensitométrie de contrôle est préconisée après 2 ans de traitement.

III. Résultats

- Etude descriptive :

Quatre-vingt patients ont été inclus dans cette étude durant une période de 6 ans. L'âge moyen de nos malades était de 40.4 ans [22-74]. Trente-quatre pourcent de nos patients (n=27) avaient un âge moins de 35 ans tandis que 66 % (n=53) avaient un âge plus de 35 ans. Une prédominance féminine a été notée avec un sexe ratio F/H : 1.9 (52 Femmes et 28 hommes). Quarrent-un patients étaient porteurs de RCH alors que 39 avaient une maladie de Cohn. Dans les antécédents de nos patients on a noté un tabagisme actif chez 7 patients (8.75%), sept femmes étaient ménopausées. Une résection iléocolique était notée chez 7 patients (8.75%) et deux patients avaient une résection segmentaire du grêle. Vingt-cinq patients avaient un ATCD de corticothérapie (31.25%) avec une dose cumulée moyenne de 3.2 g (0,3 - 18g), la durée moyenne de la corticothérapie était de 31.5 mois (1 - 144 mois). Le tableau suivant montre les caractéristiques épidémiologiques de nos malades (Tableau 2).

La durée d'évolution moyenne de la maladie était de 64.6 mois avec des extrêmes entre 2 et 324 mois. Soixante-sept patients avaient une MICI évoluant depuis plus de 1 an, alors que 13% avaient une durée d'évolution moyenne de moins d'un 1 an. Trente-sept malades porteurs de MICI avaient un antécédent d'une poussée sévère de leur maladie. Chez les patients porteurs de Crohn, la maladie était active chez 67% des cas.

Cinquante-trois patients avaient des signes articulaires associés : essentiellement des rachialgies, des poly arthralgies. Deux patients avaient présenté une fracture osseuse pathologique au niveau du rachis lombaire, aucun cas de fracture pathologique au niveau du col fémoral n'a été noté.

L'indice de masse corporel moyen (IMC) des malades était à 23,5kg/m² avec des extrêmes entre 15 et 34. La dénutrition (IMC ≤ 18 kg/m²) était retrouvée chez 20 % des patients. Un dosage de la vitamine D et du bilan phosphocalcique a été réalisé chez tous les malades ; le Tableau 3 et la figure 1 montrent les résultats de ce bilan.

Tableau 2: Caractéristiques épidémiologiques des patients

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

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

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

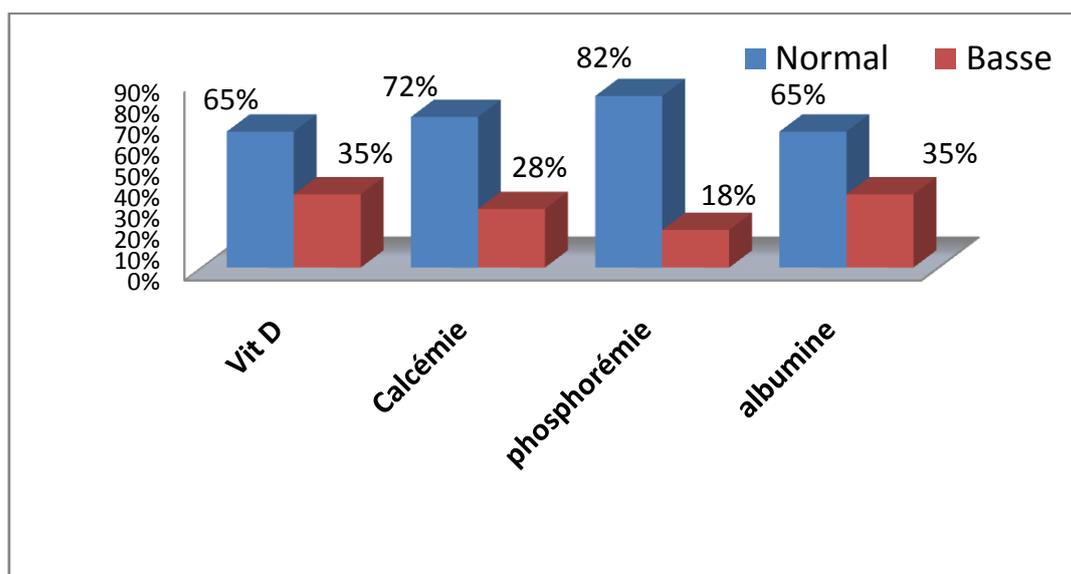


Figure 1 : Répartition des malades selon les résultats biologiques

Le bilan endoscopique et radiologique a permis de déterminer l'étendue de la maladie. La localisation étendue de la maladie (Iléocolique et pancolite) était prédominante, elle était retrouvée chez 80% (Figure 2).

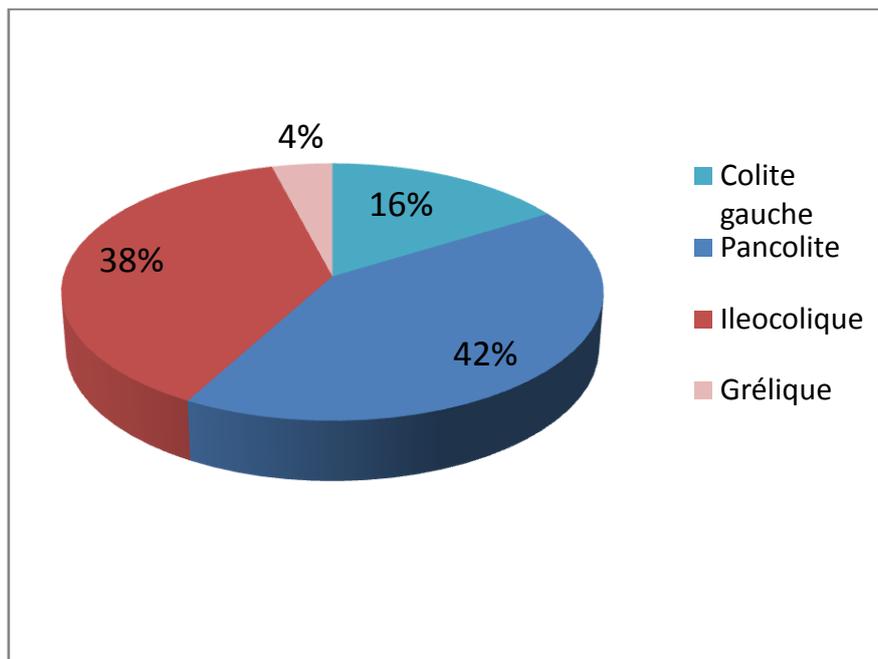


Figure 2 : Etendue de la maladie

Après la réalisation de l'ostéodensitométrie, la perte osseuse était retrouvée chez 70% (N= 56), alors que seulement 30% des patients (N= 24) avaient une ostéodensitométrie normale. L'ostéoporose a été retrouvée chez 25% des patients (N=20) et l'ostéopénie chez 45 % (N=36) (Figure 3):

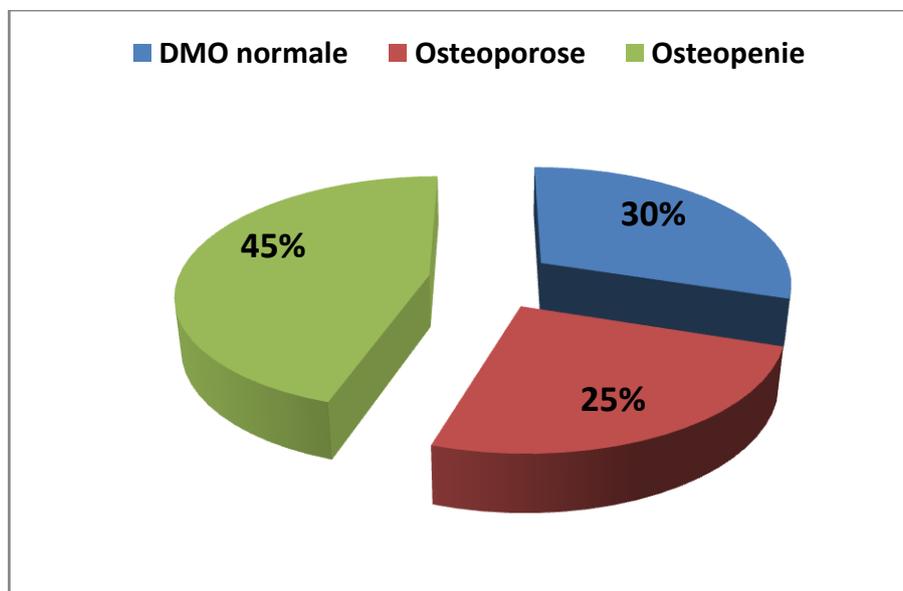


Figure 3: les Résultats de l'ostéodensitométrie

Les résultats de la DMO au niveau du rachis et au niveau du col fémoral sont représentés sur le tableau suivant (Tableau 4) :

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

Au niveau du col fémoral la perte osseuse était moins importante par rapport au rachis lombaire : ostéoporose chez 8.7%, ostéopénie chez 42.5% et ostéodensitométrie normale chez 48.75% (Figure 4).

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

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

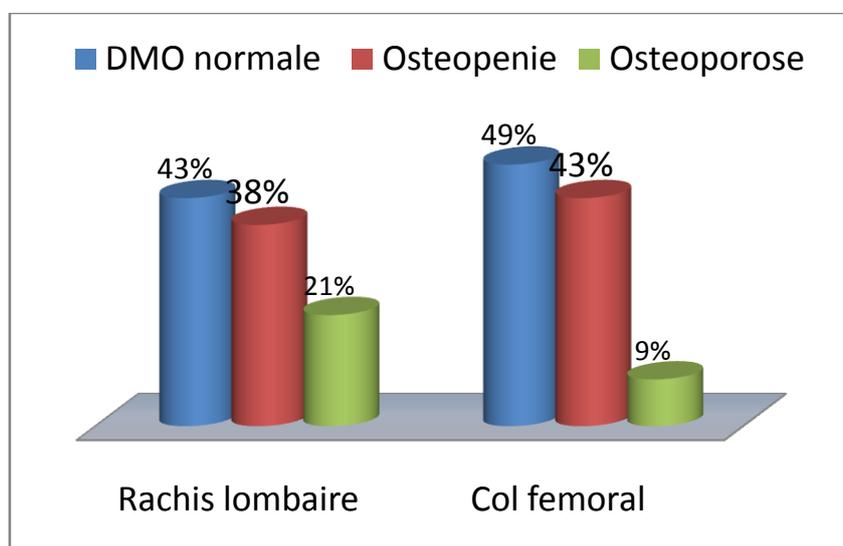


Figure 4 : Résultats de la DMO selon le site osseux

Les résultats de notre étude montrent que la perte osseuse, selon le type de MICI, est plus marquée au cours de la maladie de Crohn par rapport à la RCH (Tableau 5).

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

	Crohn (N=24)	RCH (N=28)
<u>Rachis lombaire</u>		
Z-score	-1,36	-1,26
T-score	-1,41	-1,7
DMO (g/cm ²)	0,925	0,893
<u>Col fémoral</u>		
Z-score	-1,15	-0,61
T-score	-1,4	-1,09
DMO (g/cm ²)	0,923	0,864
DMO normale	30.7%	36.5%
Ostéopénie	51%	36.5%
Ostéoporose	20.5%	24.3%

Etude analytique univariée :

- Age : L'âge moyen des malades avec une DMO basse était de 40 ans par rapport à 41 ans chez les malades avec une DMO normale. La perte osseuse était plus marquée chez les patients de moins de 35 ans, elle est observée chez 71% de ces patients cependant elle a été retrouvée chez 67% de patients de plus de 35 ans (Figure 07). Une corrélation significative entre la perte osseuse et l'âge jeune (≤ 35 ans) de survenue de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin a été observé ($p : 0,023$).
- Sexe : on a noté une fréquence plus marquée de perte osseuse chez les femmes par rapport aux hommes 65.4 % Vs 21%. Cependant le sexe ne paraît un facteur un facteur de risque significatif de perte osseuse au cours de MICI ($p=0,45$).
- L'antécédent de la corticothérapie : La majorité des patients (92%) avec ATCD de corticothérapie avaient une DMO basse, par contre la perte osseuse était présente chez seulement 58.2% des patients sans ATCD de corticothérapie (Figure 8). Notre étude a objectivé une corrélation significative entre l'antécédents de corticothérapie et la perte osseuse ($p : 0,03$) (Figure 5).

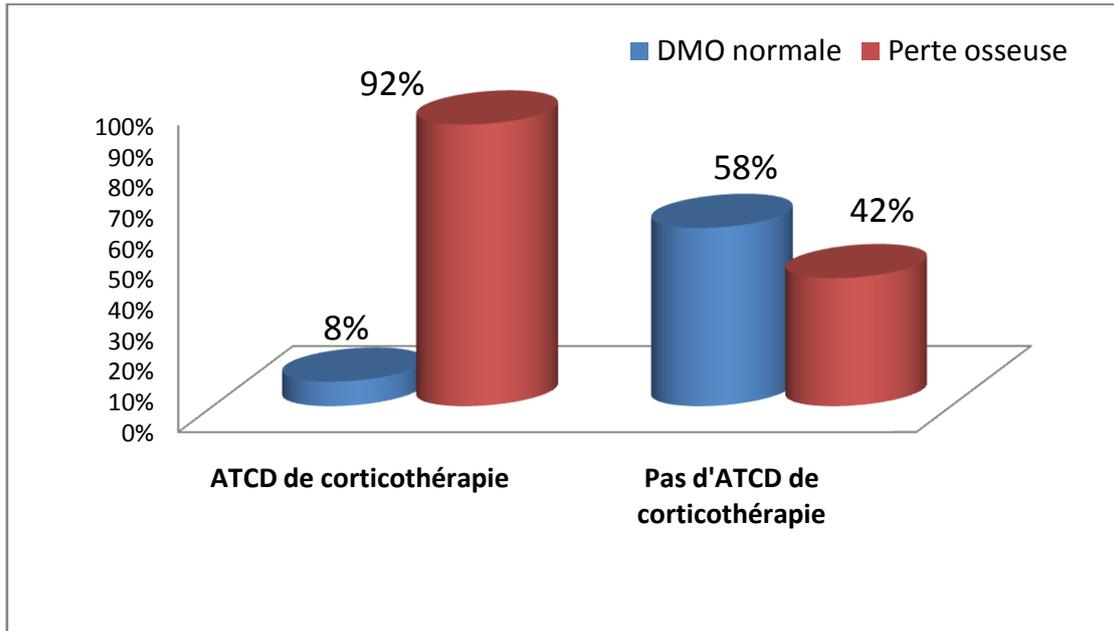


Figure 5 : Résultats de la DMO chez les patients avec et sans antécédents de corticothérapie

- L'ancienneté de la maladie : La durée moyenne d'évolution de la maladie chez les patients ayant une DMO basse était de 73 mois, par contre la durée moyenne d'évolution chez les malades ayant une DMO normale était de 46.7 mois. Dans notre étude, une maladie évoluant depuis plus de 12 mois paraît associé à un risque significatif de survenue de perte osseuse (**p : 0,04**).
- IMC : Soixante-quinze pourcent des patients ayant un $IMC \leq 18 \text{ Kg/m}^2$ avaient une perte osseuse versus 66 % les patients ayant un $IMC > 18 \text{ Kg/m}^2$. Notre étude n'a pas objectivé une association significative entre la perte osseuse et un $IMC \leq 18 \text{ Kg/m}^2$ (**P : 0,08**).
- Hypovitaminose D : Nous avons noté une augmentation de fréquence de perte osseuse chez les patients avec un déficit en vitamine D (45%) versus (18.5%) chez les patients avec un taux normal de vitamine D. Ainsi l'hypovitaminose a été montré dans notre étude comme un facteur de risque d'ostéoporose (**P : 0,042**). (Figure 6)

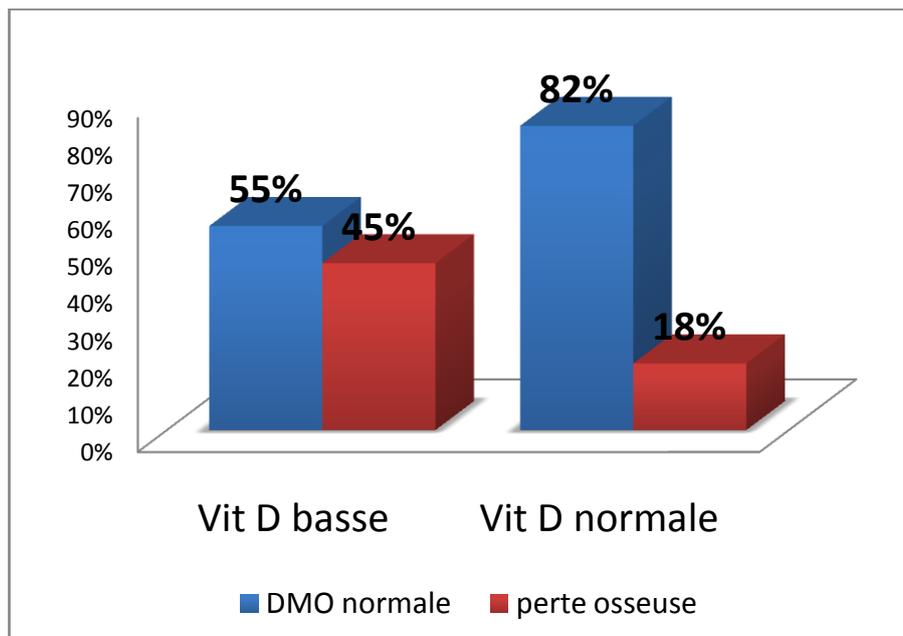


Figure 6 : les résultats de la DMO selon le taux de la vitamine D

Etude analytique multi variée :

Parmi les facteurs de risque qui étaient significativement corrélés avec une perte osseuse en étude univariée, seul l'antécédent de corticothérapie prolongée est retenu comme facteur de risque en étude multi variée (P=0,001).

IV. Discussion

La perte osseuse chez les patients suivis pour maladie inflammatoire chronique de l'intestin a été évaluée par plusieurs études. Les résultats ont montré une prévalence très variable pouvant aller jusqu'à 75% [8, 9,10].

Au cours des MICI, la prévalence moyenne de l'ostéoporose est de 15% [2 à 29%] et celle de l'ostéopénie est de 45% [40 à 50%] [11,12]. Cette différence observée entre les différentes études peut être expliquée par les différentes techniques de mesure de la masse osseuse utilisées dont la sensibilité et la reproductibilité ne sont pas superposables (DXA, TDM..). Le choix de sites de mesure est aussi différent (radius, rachis, fémur) ainsi que les modes d'expression des résultats en T-score ou en Z score. L'hétérogénéité des caractéristiques des patients étudiés explique aussi la disparité de ces résultats.

D'après certaines études, la perte osseuse est plus fréquente au cours de la maladie de Crohn par rapport à la RCH. Elle est retrouvée chez 7 à 35% des sujets atteints de maladie de Crohn et chez environ 18% des patients porteurs de la RCH [13,14]. Les résultats de notre étude ont montré aussi une perte osseuse plus marquée au cours de la maladie de Crohn (71.5%) par rapport à la RCH (60.8%). Elle est classiquement plus importante au niveau du col du fémur [11], Cependant dans certaine étude une fréquence plus élevée au niveau du rachis a été observée. Dans une étude polonaise la fréquence de l'ostéoporose au niveau du rachis lombaire était évaluée à 11,7% dans la maladie de Crohn et à 3,8% dans la RCH. Elle est plus faible au col fémoral 5,8% et 2,9% respectivement [15]. Par contre une étude tunisienne [16], portant sur 50 malades, a montré une perte osseuse plus importante au niveau du rachis lombaire qu'au niveau du col fémoral. Dans notre série la perte osseuse était globalement plus importante au niveau lombaire 59% versus 52% au niveau du col fémoral.

Les facteurs de risque de survenue d'une perte osseuse chez un patient suivi pour MICI sont multiples. L'âge est un facteur de risque rapporté par plusieurs séries. Lorsque la maladie inflammatoire se déclare avant l'âge de 18 ans le risque de perte osseuse est plus important vu qu'il s'agit d'une période marquée par une croissance rapide avec augmentation de la masse osseuse [7]. Après l'âge de 50 ans toutes les études ont montré un risque important d'ostéoporose [17, 18]. Cela peut être en rapport avec une maladie ancienne ou bien l'effet secondaire des médicaments utilisés. Dans notre série un âge jeune de survenue de la maladie inflammatoire, moins de 35 ans, était significativement associé à un risque de perte osseuse 71% Vs 67% (p : 0.023).

Le sexe masculin est associé, dans certaines études, à un risque significatif de survenue d'ostéoporose lors qu'il s'agit de maladie de crohn [19, 20]. Cependant dans l'étude tunisienne la fréquence de l'ostéoporose fémorale était plus importante chez les femmes (OR = 2,20 [0,69-6,72], (P = 0,18) lorsqu'il s'agit d'une maladie de chron en poussée [14]. Boubaker et. Al avec d'autres auteurs [14, 21,22] ont rapporté que les malades porteurs de MICI avec ostéoporose étaient plus fréquemment de sexe féminin (OR=2.12, p = 0.18). Dans une étude iranienne portant sur 128 patients aucune différence n'a été observé entre les deux sexes [23]. Dans notre étude on n'a pas objectivé une association significative entre la perte osseuse et le sexe (p=0.45).

Une longue durée d'évolution est aussi associée à un risque plus important de survenue de perte osseuse. Cela a été rapporté par plusieurs études [14,20,8]. Dans l'étude de K.saadalaoui et al [24]. La durée moyenne d'évolution de la MICI chez les patients ayant une DMO basse était de 64, 36 ± 71,25 mois, significativement plus longue (p = 0,05) que la durée moyenne d'évolution chez les malades ayant une DMO normale (28,04 ± 36,66). Notre étude a également confirmé ces résultats avec durée moyenne d'évolution plus longue chez les patients avec une perte osseuse par rapport aux patients avec DMO normal (73 mois Vs 46.7). Une durée d'évolution dépassant 12 mois était associée à un risque significatif d'ostéoporose (P : 0,04).

La corticothérapie orale à dose forte ou prolongée au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est un facteur de risque de survenue d'ostéoporose actuellement reconnue dans la littérature [7]. Les corticoïdes agissent en diminuant l'absorption du calcium au niveau de l'intestin grêle et en augmentant son élimination au niveau rénal avec augmentation de la résorption de l'os et inhibition de sa formation. Cela survient sur un os déjà fragilisé par l'inflammation chronique. Cette perte est surtout important lors des premiers 6 mois de la maladie puis se ralentit [22,25]. Le risque de survenue d'ostéoporose dépend essentiellement de la dose cumulée et la durée du traitement. Les patients ayant reçu une dose cumulée supérieure à 10 g ont une baisse DMO plus importante et un risque de fracture plus important comparés à ceux ayant une dose inférieure à 5 g (26). Ce risque paraît plus faible avec le Budesonid par rapport au corticoïde systémique. Dans une étude randomisée multicentrique portant sur 271 patients randomisés entre corticoïde systémique 40 mg et 9 mg de budesonid. La DMO était moins basse dans le groupe budesonid (-1,04% versus -3,84%) [27]. Notre étude a objectivé que l'antécédent de la corticothérapie est un facteur de risque de la perte osseuse 92% Vs 58.2% (p : 0.03). Cependant Dans une étude tunisienne aucune corrélation entre la prise de corticoïdes et la perte osseuse au

cours des MICI et aucune association avec la dose cumulée de corticoïdes n'a été mise en évidence même en considérant uniquement le groupe de la maladie de Crohn [14].

L'indice de masse corporelle est un indice fiable de l'état de nutrition du patient. Au cours de MICI notamment au cours de la maladie de Crohn, l'adénutrition est souvent observée [28]. Dans les MICI il existe une corrélation positive entre la diminution de la DMO avec la diminution de l'IMC [29, 30,31]. Dans une étude tunisienne, un IMC < 18 Kg/m² multipliait par 3,4 le risque de développer une ostéoporose [32]. Malgré que certains auteurs ont constaté que la dénutrition est associée à une ostéoporose en particulier au cours de la maladie de Crohn [33-35], d'autres ont montré que l'IMC bas est un facteur de risque d'ostéoporose aussi bien pour la maladie de Crohn que pour la RCH [32,36]. Dans notre série cette association n'a pas été objectivée (p : 0.008).

L'inflammation chronique est aussi impliquée dans la survenue de la perte osseuse. Un processus inflammatoire conduisant à l'activation des lymphocytes et des cytokines pro-inflammatoires principalement le TNF alpha, et l'IL 6 qui activent la production de RANK L entraînant une différenciation, une formation et une activation d'ostéoclaste et de sclerostine diminuant ainsi la formation osseuse. Ce rôle présumé de l'inflammation doit être faible et loin d'être comparable à celui observé dans la polyarthrite rhumatoïde et la SPA [7]. Une étude canadienne s'intéressait au rôle de l'inflammation dans les MICI a montré que après soustraction de l'effet d'autres facteurs associés, le rôle du processus inflammatoire sur la DMO est très modéré [18]. Une autre étude avait montré que l'IL6 est seulement augmenté en cas de MICI active [37]. Au cours de notre étude, le dosage de l'IL6 n'a pas été réalisé vu la non disponibilité de moyens nécessaires pour ce dosage.

Le déficit en vitamine D a été rapporté chez les patients atteints de MICI particulièrement les patients atteints de maladie de Crohn. Cette hypovitaminose touche environ 65% des patients [38]. Dans l'étude d'Andreassen et al le déficit en vitamine D a été incriminé comme facteur de risque supplémentaire de perte osseuse au cours de MICI [39]. Vogelsang et al, dans un essai randomisé, ont mis en évidence le rôle d'hypovitaminose D dans la baisse de la DMO au cours de MICI. Ils ont aussi montré l'intérêt de la supplémentation vitaminique chez ces patients [40]. Cependant ce rôle n'a pas été objectivé dans d'autres études [41, 26,42]. Dans notre série une relation significative entre la perte osseuse au cours de MICI et l'hypovitaminose D a été observée (p : 0, 042).

Le rôle de la chirurgie dans la diminution de la DMO est variable selon le geste réalisé et la maladie intestinale. Dans la RCH la colectomie semble augmenter la DMO du fait de la suppression de l'inflammation et l'arrêt de la corticothérapie sauf en cas de réalisation d'une poche ou la modification de l'anatomie peut entraîner une pullulation bactérienne et diminution de l'absorption intestinale de vitamine D. Cependant dans la maladie de Crohn la réalisation d'une résection intestinale et son étendue est un facteur prédictif de survenue d'ostéoporose [7, 10, 24, 23,38]. D'autres auteurs n'ont pas mis en évidence une relation entre la diminution de la DMO et la résection intestinale et ceux quelque soient le siège et l'étendue de la résection [12,43].

Les complications majeures de l'ostéoporose au cours de MICI sont représentées par les fractures pathologiques. Sa fréquence est estimée à 38% avec risque majeur au cours de maladie de Crohn [7]. Dans une étude canadienne [44], Le taux de fracture était dans la population MICI de 1 sur 100 patient-année. Un taux significativement plus élevé par rapport au témoin. Le risque relatif (RR) étant de 1,41. Dans cette étude les fractures du col du fémur et du rachis concernaient surtout les sujets de plus de 60 ans. Dans l'étude de Mayo clinic [45] portant sur 243 patients atteints de maladie de Crohn, on a montré une augmentation significative de fracture ostéoporotique (RR : 1.4) en particulier les fractures rachidiennes (RR : 2.2). Le risque était, aussi, significativement plus élevé chez les sujets âgés. Cependant, une étude allemande [46] incluant 293 patients atteints de maladie de Crohn avait noté une prévalence des fractures plus élevée chez les sujets de moins de 30 ans par rapport aux sujets de plus de 50 ans. Dans notre étude 2 patients avaient présenté une fracture osseuse pathologique au niveau du rachis lombaire, aucun cas de fracture pathologique au niveau du col fémoral n'a été noté.

Afin de réduire le nombre des malades aux stades complication, un dépistage systématique chez la population à risque a été proposé. La densitométrie est un moyen classique pour la mesure de la densité minérale osseuse. Cependant l'OMS avait développé en 2008 un outil web interactif, FRAX™ (Modèle d'évaluation du risque de fracture), qui comprend 10 facteurs de risque (www.shef.ac.uk/Frax) [47]. Il permet d'évaluer le risque absolu de survenue de fracture ostéoporotique à 10 ans en mettant en évidence le rôle des autres facteurs de risque en plus d'une densité minérale basse. Les paramètres évalués sont l'âge, l'IMC, le sexe, le tabagisme, la corticothérapie et la valeur de la DMO au col fémoral. Sa valeur peut être ajustée sur la dose quotidienne de corticothérapie. Le traitement est indiqué si la valeur FRAX est supérieure à la valeur du seuil thérapeutique calculé selon l'âge [7]. La société américaine de gastroentérologie (l'AGA) a recommandé de réaliser une mesure de la densité osseuse chez tous les patients MICI ayant ATCD de fracture ou en présence des facteurs de risque classique telle une ménopause sans substitution hormonale ou un hypogonadisme ou encore de facteurs plus spécifiques de la maladie qui prédisposent à l'ostéoporose comme le début précoce de la maladie à l'adolescence, un faible indice de masse corporelle ou une corticothérapie. Si le DXA initial est normal, l'AGA

recommande des tests répétés dans 2 à 3 ans [48]. Une étude tunisienne avait recommencé en 2009, en plus d'une simple mesure de la densité minérale osseuse, de réaliser un bilan biologique : les PAL, de calcium, de créatinine et de 25-OH vitamine D, électrophorèse des protéines sériques, et un taux de testostérone chez les hommes [24]. Cette stratégie de dépistage doit permettre un diagnostic précoce qui pourrait réduire le risque de fracture.

La prise en charge de l'ostéoporose commence avant tout par l'élimination de facteurs de risque qui peuvent aggraver et accélérer la perte osseuse. La correction du déficit vitaminique et l'apport calcique viennent en premier temps. L'arrêt du tabagisme, de l'alcoolisme et le maintien d'une activité physique régulière ainsi que le recours aux doses minimum efficaces des corticoïdes sur la durée la plus courte possible [50,51]. Le risque annuel de fracture, sous corticothérapie, a été évalué par une étude française portant sur 35 patients suivis pour MICI, à 9 % au niveau du fémur et à 6% au niveau du rachis lombaire [52]. Ce risque a été évalué par une étude randomisée incluant 272 patients, chez deux groupes de patients traité par corticoïde systémique ou corticoïde locale. Le risque était plus faible dans le groupe Budesonid [53]. Le taux minimal recommandé de vitamine D est de 30 ng/dl. Un déficit en vitamine D défini par un taux entre 30 et 10 ng/ml est observé chez 60% des patients MICI. Une carence définie par un taux inférieur à 10 ng/dl est observé chez 10 % des patients dans un centre de référence [7]. L'effet préventif de l'association vitamino-calcique sur l'ostéoporose cortisonique a été montré chez les patients avec une polyarthrite rhumatoïde [54]. En cas d'ostéopenie avérée chez les patients MICI, le traitement permet une stabilisation de la perte osseuse. Vogelsang et al. [47] en utilisant 1 000 UI/j de vitamine D pendant un an chez 75 patients suivis pour une maladie de Crohn, sans supplémentation calcique, a montré l'absence de déminéralisation osseuse chez les patients supplémentés versus 7% chez les patients sous placebo. Abitbol et al [55] ont montré chez 94 patients suivie pour MICI avec une perte osseuse initialement, traités par l'association de 1 gramme par jour de calcium et 800 UI de vitamine D, une augmentation de la minéralisation osseuse de 4 %.

Un traitement anti-ostéoporotique peut être nécessaire. Son indication dépend de la présence ou non d'une corticothérapie. En cas de traitement par corticothérapie la PEC suit les recommandations françaises de la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique : chez la femme ménopausique ou l'homme de plus de 50 ans le risque de fracture est important et le traitement doit être débuté si : Antécédent personnel de fracture de fragilité, T score $\leq -2,5$ à l'un des 2 sites lombaire ou fémoral, Corticothérapie prolongée à dose $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prédéfinis pour une durée supérieure à 3 mois et l'âge supérieur à 70 ans. Dans les autres cas il est recommandé de prendre en compte la valeur du Score FRAX ajusté sur la dose de corticoïde [7].

Le traitement de premières intensions en cas d'ostéoporose dans les MICI sont les bisphosphonates et le téraparatide en cas d'ostéoporose cortisonique, mais également le dénosumab dans les autres cas. Le bisphosphonate est le traitement recommandé de première intention. C'est un traitement à poursuivre pendant 2 ans puis réévaluation de l'indication. Tous ces médicaments sont contre indiqués pendant la grossesse et leur utilisation justifie la prescription d'une contraception [7]. Au cours de MICI Seul le bisphosphonate permet une augmentation de la DMO. Elle permet aussi une diminution très significative du risque de fracture au niveau vertébral de 62 % IC (0,15- 0,96) selon les données de la méta-analyse conduite à partir de 19 études portant sur différents traitements de l'ostéoporose [56]. Il est donné par voie orale, avec une bonne tolérance digestive mais la forme injectable peut aussi être utilisée [7].

V. Conclusion

La perte osseuse est une complication fréquente au cours de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Elle a été observée chez 70% de nos patients. Ce chiffre augmenté justifie un dépistage systématique chez tous les patients. Un diagnostic précoce, réalisé le plus souvent l'aide d'une ostéodensitométrie, permet de diagnostiquer la maladie avant d'arriver au stade d'ostéoporose ou même de fracture. Un traitement anti ostéoporotique notamment, chez les patients traités par corticothérapie ou ayant des facteurs de risque de fracture, permet souvent une amélioration de la qualité de l'os et de prévenir l'évolution de la maladie. Cependant une supplémentation vitaminique peut être proposée chez un grand nombre de patient. Un suivi ultérieur, par mesure de la densité minérale osseuse est recommandé.

Référence

- [1]. **P Amate**, M Seirafi, Y Bouhnik, D Luton, G Ducarme. Gynécologie,obstétrique et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Journalde gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction 2011, 40 ;612-619
- [2]. **Peyrin-Biroulet L**, Bigard MA. Circonstances diagnostiques et évolution des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Rev Prat 2005;55:962—76
- [3]. **KaoutherSaadallaoui** Ben Hamida, Meriem Serghini, IméneKsontini, HanéneKedadi, Lamia Ben Yaghlène, WassilaBougassas, Mohamed HediDougui.perte osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : Etude prospective à propos de 50 cas.LatunisieMedicale - 2009 ; Vol 87 (n°02) : 144 - 148
- [4]. **V. Abitbol**, C. Roux. Osteoporosis in inflammatoryboweldisease. La lettre de l'hépatogastroentérologue - n° 1 - vol. VIII - janvier-février 2005.
- [5]. **Kanis JA**, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; ScientificAdvisoryBoard of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of ScientificAdvisors and National Societies of the International OsteoporosisFoundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausalwomen. Osteoporos Int. 2018 Oct 15. doi:10.1007/s00198-018-4704-5
- [6]. **Christian Roux**. Méthodes non invasives de mesure de la densité minérale osseuse. MEDECINE/SCIENCES 2003 ; 19 : 231-8
- [7]. **Élisabeth Palazzo** .Manifestations osseuses des affections digestives inflammatoires. Postu 2019
- [8]. **Etzel J**, Larson M, Anawalt B, Collins J, Dominitz J. Assessment and Management of Low Bone Density in Inflammatory Bowel Disease and Performance of Professional Society Guidelines. Inflamm Bowel Dis. 2011; 17(10):2122-2129.
- [9]. **Atreja A**, Aggarwal A, Licata A, Lashner B. Low Body Mass Index Can Identify Majority of Osteoporotic Inflammatory Bowel Disease Patients Missed by Current Guidelines. ScientificWorldJournal. 2012;2012:807438.
- [10]. **ShiraziKM**,Somi MH, Rezaeifar P, Fattahi I, Khoshbaten M, Ahmadzadeh M. Bone density and bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. Saudi J Gastroenterol. 2012;18(4): 241-7.
- [11]. **Bartram S**, Peaston R, Rawlings D et al. Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease. World J Gastroenterol 2006 September 21;12(35):5680-5686.
- [12]. **Silvennoinen J A**, Karttunen TJ, Niemelä et al .A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1995; 37:71-76.
- [13]. **Pollack R D**,Karmeli F, Eliakim R et al .Femoral neck osteopenia in patients with in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1483- 1490.
- [14]. **Boubaker J**, Feki M, Hsairi M, et al. Ostéoporose et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Gastroenterol Clin Biol 2003; 27:901-907.
- [15]. **Krela-Kaźmierczak I**, Michalak M, Szymczak-Tomczak A, Łykowska-Szuber L, Stawczyk-Eder K, Waszak K, Kucharski MA, Dobrowolska A, Eder P. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in a population of patients withinflammatoryboweldiseasesfrom the WielkopolskaRegion. Pol ArchIntern Med. 2018 Aug 31;128(7-8):447-454
- [16]. **Dinca M**, Fries W, Luisetto G, Peccolo F, Bottega F, Leone L, et al. Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1999;94:1292-7.
- [17]. **Rebello D**, Anjelly D, Grand DJ, Machan JT, Beland MD, Furman MS, Shapiro J, LeLeiko, N, Sands BE, Mallette M, Bright R, Moniz H, Merrick M, Shah SA. Opportunistic screening for bonediseaseusing abdominal CT scans obtained for otherreasons in newlydiagnosed IBD patients. Osteoporos Int. 2018 Jun;29(6):1359-1366
- [18]. **Tagrownik L**, Bernstein Ch, Nugent Z, Leslie W. InflammatoryBowelDisease Has a smalleffect on bonemineraldensity and risk for osteoporosis. Clin GastroenterologyHepatol 2013 ; 11(3) : 278-285
- [19]. **DoloresGambato**.**Bonealterations in inflammatoryboweldiseases**.*World J Clin Cases* 2019 August 6; 7(15): 1908-1925.
- [20]. **JahnsenJ**,Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis : a population based study. Gut 1997;40:313-9
- [21]. Kornbluth A, Hayes M, Feldman S, Hunt M, Fried-Boxt E, Lichtiger S, et al. Do guidelines matter? implementation of the ACG and AGA osteoporosis screening guidelines in inflammatory bowel disease (IBD) patients who meet the guidelines' criteria. Am J Gastroenterol 2006;101:1546e50.
- [22]. De Vos M, De Keyser F, Mielants H et al. Review article bone and joint disease in inflammatory bowel disease. Aliment PharmacolTher 1998; 12: 397-404.
- [23]. **ZaliM**,Bahari A, Firouzi F et al. Bone mineral density in Iranian patients with inflammatory bowel disease.Int J Colorectal Dis. 2006; 21(8):758-66.
- [24]. **K. Saadallaoui Ben Hamida**, M. Serghini, I. Ksontini, H. Kedadi, L. Ben Yaghlène, W. Bougassas, M. H. Dougui. perte osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin . LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°02) : 144 – 148.
- [25]. **Roux C**,Abitbol V, Douggados M et al.L'ostéoporose des entérocolites inflammatoires. Hépatogastro 2000; 7:179-183
- [26]. **Abitbol V**, Roux C, Chaussade S et al. Metabolicboneassessment in patients withinflammatoryboweldisease. Gastroenterology 1995; 108: 417-422.
- [27]. **SchoonEJ**,Bollani S, Mills PR, Israeli E, Felsenberg D, Ljunghall S, Persson T, Haptén-White L, Graffner H, Bianchi Porro G, Vatn M, Stockbrügger RW; Matrix Study Group. Bonemineraldensity in relation to efficacy and sideeffects of budesonide and prednisolone in Crohn'sdisease. Clin GastroenterolHepatol. 2005 Feb;3(2):113-21
- [28]. **Bach**,sp and NJ Mortensen, ilealpouchsurgery for ulcerativecolitis world j. gastroenterol, 2007.13 (24): P.3288.300.
- [29]. **JahnsenJ**,Falch J A, Mowinckel P et al. Bonemineraldensity in patients withinflammatoryboweldisease: A populationbased prospective two-yearfollow-up study. Scand J Gastroenterol 2004; 39:145-153.
- [30]. **Frei P**, Fried M, Hungerbühler V et al. Analysis of riskfactors for lowbonemineraldensity in inflammatoryboweldisease. Digestion 2006; 73: 40-46.
- [31]. **Fayez KG and Pawel RK**. Advances in the understanding of mineral and bonemetabolism in inflammatoryboweldiseases. Am J PhysiolGastrointestLiverPhysiol. 2011 February, 300(2): 191-201
- [32]. **SahliH**,Meddeb N, Landolsi F et al. Ostéoporose et maladie de crohnRev Rhum 2005; 72:820-824
- [33]. **GokhaleR**,Favus MJ, Karrison T, Sutton MM, Rich B, Kirschner BS. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998;114:902–11.
- [34]. **Schoon EJ**, Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2000;119:1203–8.

- [35]. **AshishAtreja**, Ashish Aggarwal, Angelo A. Licata, and Bret A. Lashner . Low Body Mass Index Can Identify Majority of Osteoporotic Inflammatory Bowel Disease Patients Missed by Current Guidelines , The Scientific World Journal Volume 2012, Article ID 807438, 6 pages.
- [36]. **Sylvester FA**, Wyzga N, Hyams JS, Gronowicz GA. Effect of Crohn's disease on bone metabolism in vitro: a role for interleukin-6. *J Bone Miner Res* 2002;17:695– 702.
- [37]. **Barnes PJ**, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 1997;336(15): 1066-1071.
- [38]. **J Hugo**, PCézard et al. Epidémiologie et génétique des maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Press Med* 1998 ;27 :29-33
- [39]. **Andreassen H**, Hylander E, Rix M. Gender, age, and body weight are major factors for bone mineral density in Crohn's disease: a case-control cross-sectional study of 113 patients. *Gastroenterol* 1999; 94: 824-8.
- [40]. **Vogelsang H**, Ferenci P, Resch H, Kiss A, Gangl A. Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long-term oral vitamin D supplementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:609-14.
- [41]. **Compston JE**, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987;28:410-5.
- [42]. **Silvennoinen J**. Relationships between vitamin D, parathyroid hormone and bone mineral density in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 1996;239:131-7.
- [43]. **Bernstein CN**, Leslie WD. Review article: osteoporosis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:941–952.
- [44]. **Bernstein CN**, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease : a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000;133:795-9.
- [45]. **Loftus EV Jr**, Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease : a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;123:468-75.
- [46]. **C.N. Bernstein**, Clin. *Gastroenterol. Hepatol.* 4 (2006) 152–156.
- [47]. **Watts NB**, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom.* 2008;11(4):473-477.
- [48]. **American Gastroenterological Association** medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterol* 2003;124:791–4.
- [49]. **Perte osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**, *La Tunisie Médicale* - 2009 ; Vol 87 (n°02) : 144 – 148.
- [50]. **Peyrin-Biroulet L**, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X; gastroenterologist nominal group. French national consensus clinical guidelines for the management of Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2017 Apr;49(4):368-377.
- [51]. **Peyrin-Biroulet L**, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X; gastroenterologist nominal group. French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. *Dis Liver Dig.* 2016 Jul ; 48(7) :726-
- [52]. **Bernstein CN**, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124:795-841
- [53]. **Stockbrugger RW**, Schoon E, Bollani S, Israeli E, Persson T, Bengtsson B, et al. Budesonide versus prednisolone in the management of Crohn's disease : a randomized multi-national 2-year study. *Gastroenterology* 2003;124:A181.
- [54]. **Buckley LM**, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:961-8.
- [55]. **Abithol V**, Mary JY, Roux C, Soulé JC, Belaiche J, Dupas JL, et al. Grouped Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). Calcium, Vitamin D and Fluoride in IBD osteoporosis. *Alim Pharmacol Ther* 2003, in press.
- [56]. **Melek J**, Sakuraba A. Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jan;12(1):32-44.e5

M. BEDOU; M. FIGUIGUI, et al. "L'évaluation De La Perte Osseuse Chez Les Patients Porteurs De Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin." *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 19(4), 2020, pp. 01-11.