Approche phénotypique de l'arthrose : le cas de l'arthrose associée au syndrome métabolique

Alice Courties, Francis Berenbaum, Jérémie Sellam

► To cite this version:

Alice Courties, Francis Berenbaum, Jérémie Sellam. Approche phénotypique de l'arthrose : le cas de l'arthrose associée au syndrome métabolique. *Revue du Rhumatisme*, 2019, 86 (3), pp.249-254. 10.1016/j.rhum.2018.11.003 . hal-02404972

HAL Id: hal-02404972

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02404972>

Submitted on 11 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Mise au point : Approche phénotypique de l'arthrose : le cas de l'arthrose associée au syndrome métabolique

Alice Courties^{a,b,c}, Francis Berenbaum^{a,b,c}, Jérémie Sellam^{a,b,c}

a. Service de Rhumatologie, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique - Hôpitaux de 75012, Paris, France

b. Sorbonne Université, Paris, France

c. Centre de Recherche Saint-Antoine, INSERM UMR_S 938, Paris, France

Nombre de mots : 4300

Nombre de figure : 1

Nombre de tableau : 1

Nombre de références : 105

Correspondance

Prof. Jérémie Sellam
Hôpital Saint-Antoine,
Service de rhumatologie
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75012 Paris, FRANCE
Tel: + 33 1 49 28 25 20
Fax : + 33 1 49 28 25 13
jeremie.sellam@aphp.fr

Déclaration de liens d'intérêts : Les auteurs n'ont aucun lien d'intérêt en rapport avec ce travail.

Remerciements : JS et FB sont soutenus pour leur travaux de recherche par la Fondation Arthritis Courtin (réseau ROAD).

Résumé

L'arthrose associée au syndrome métabolique est un phénotype clinique défini par ses facteurs de risque (obésité et syndrome métabolique) et qui se caractérise par une inflammation de bas grade chronique. L'obésité est un facteur de risque reconnu de gonarthrose mais aussi d'arthrose digitale. Le syndrome métabolique augmente le risque d'arthrose avec à la fois un effet cumulatif des maladies métaboliques mais aussi un rôle indépendant et propre de chaque maladie métabolique (diabète, dyslipidémie ou hypertension artérielle). Plusieurs mécanismes expliquent l'augmentation des cas incidents d'arthrose chez le sujet obèse. Tout d'abord, l'excès de masse grasse est responsable d'une augmentation des contraintes mécaniques. Le tissu adipeux est aussi responsable de la production endocrine de médiateurs pro-inflammatoires (cytokines, adipokines, acides gras, radicaux libres oxygénés) ayant un rôle néfaste sur les tissus articulaires. Plus récemment, la dysbiose et la sarcopénie du sujet obèse ont été impliquées dans cette association. L'arthrose, qu'elle soit métabolique ou pas, est associée à une surmortalité cardiovasculaire qui peut s'expliquer par la sédentarité mais aussi par les facteurs de risques communs ainsi que par l'inflammation de bas grade, présente en cas de maladie métabolique. Enfin, la prévention primaire et la prise en charge de l'obésité et du syndrome métabolique pourraient permettre de ralentir la survenue et la progression de l'arthrose.

Mots clés: arthrose, syndrome métabolique, obésité, diabète, adipokines, dysbiose, acides gras

Abstract:

Metabolic-associated osteoarthritis (OA) is a clinical phenotype defined by its risk factors (obesity, metabolic syndrome), and is characterized by a chronic low grade inflammation. Obesity is a major risk factor for knee OA but also for hand OA. Metabolic syndrome is also associated with an increased risk of OA. Indeed, there is a cumulative effect of metabolic diseases but also an independent role of each metabolic disease (diabetes, dyslipidemia or high blood pressure). Several mechanisms explain the increase cases of incident OA in obese subjects. Excess fat is responsible for an increase in mechanical stress. Adipose tissue is also responsible for the endocrine production of pro-inflammatory mediators (cytokines, adipokines, fatty acids, and reactive oxygen species) that have a harmful effect on joint tissues. More recently, the dysbiosis and sarcopenia of the obese subject have been implicated in this association. Osteoarthritis, whether associated or not with metabolic diseases, is associated with excess cardiovascular mortality, which can be explained by a sedentary lifestyle, but also by the common risk factors and by the low-grade inflammation associated with metabolic diseases. Finally, primary prevention and management of obesity and metabolic syndrome could slow the onset and progression of osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis, metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus, adipokines, dysbiosis, fatty acid

1. Introduction

La prévalence de l'arthrose a doublé depuis les années 1950, ce qui est principalement attribué à l'augmentation de l'obésité et au vieillissement de la population. Cependant, il a récemment été montré que d'autres facteurs sont impliqués dans cette augmentation de prévalence : une étude anthropologique menée sur des squelettes de cadavres de différentes périodes (préhistoire, ère préindustrielle 1905-1940 et ère industrielle depuis 1976) a montré que la prévalence de la gonarthrose a nettement augmenté depuis l'ère industrielle. Cette augmentation du nombre de cas était partiellement indépendante de l'âge et de l'indice de masse corporelle (IMC) signifiant que d'autres facteurs sont susceptibles d'être impliqués parmi lesquels l'alimentation et la dysbiose, la sédentarité ou encore les autres maladies métaboliques [1,2].

Quelque soit le ou les facteurs de risque impliqués chez un patient donné, l'arthrose est caractérisée par une dégradation du cartilage, une inflammation synoviale et un remaniement de l'os sous-chondral. Cependant, chacun des phénotypes cliniques présente des caractéristiques physiopathologiques différentes dépendantes des facteurs de risques impliqués [3]. Nous développerons dans cette mise au point, les données récentes sur l'arthrose associée au syndrome métabolique.

2. Données épidémiologiques supportant le concept d'arthrose associée au syndrome métabolique.

L'obésité est un facteur de risque important d'arthrose, surtout de gonarthrose, mais aussi de coxarthrose et, dans une moindre mesure d'arthrose des mains [4,5]. L'association non fortuite entre obésité et maladies métaboliques intégrée au sein du syndrome métabolique a conduit à la recherche d'association entre le syndrome métabolique et l'arthrose. Le syndrome métabolique est une entité définie par l'accumulation de maladies métaboliques parmi l'obésité

1 abdominale, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie (hypertriglycémie et baisse du HDL
2 cholestérol) et l'insulino-résistance aboutissant à une augmentation du risque de diabète de type
3 2 et de morbidité cardiovasculaire[6]. La combinaison de ces maladies au sein du
4 syndrome métabolique est associée à une augmentation du risque de gonarthrose, d'arthrose
5 digitale et du rachis lombaire [7–11]. Cependant, certaines études démontrent plus une
6 association qu'un lien de causalité et toutes les études ne concordent pas puisque certaines
7 d'entre elles n'ont pas retrouvé d'association entre syndrome métabolique et arthrose [7,12,13].
8 Ceci peut être expliqué par le fait que, dans la gonarthrose, l'impact du surpoids soit tellement
9 fort qu'après ajustement sur l'IMC il est difficile de mettre en évidence un surrisque lié aux
10 autres facteurs métaboliques dont l'impact est certainement plus ténu [7]. Il apparaît donc plus
11 sensible d'étudier l'association avec l'arthrose digitale puisque l'impact mécanique du poids
12 n'entre pas en jeu. Notre équipe a ainsi montré que les patients infectés par le VIH ayant un
13 syndrome métabolique ont plus d'arthrose digitale radiographique et une plus grande sévérité
14 que les patients VIH sans syndrome métabolique ou que la population générale [11].

15 Ces autres maladies métaboliques pourraient plus avoir un rôle aggravant sur le risque
16 d'arthrose liée à l'obésité qu'un rôle propre [10]. Ainsi le syndrome métabolique apparaît
17 surtout comme un facteur de sévérité, notamment clinique et comme un facteur de mauvais
18 pronostic, favorisant la progression structurale [14,15]. Par exemple, dans la cohorte ROAD,
19 portant sur 1384 sujets, le syndrome métabolique était un facteur de risque de progression
20 structurale avec un effet cumulatif de chaque maladie métabolique. Ainsi, un sujet avec un,
21 deux ou trois facteurs métaboliques avait respectivement 1,38 ; 2,29 ou 2,80 fois plus de risque
22 d'avoir une progression structurale sur 3 ans, définie par une aggravation du score de Kellgren-
23 Lawrence, qu'un sujet sans facteur métabolique[9].

24 En dehors de cet effet cumulatif, il a été montré que chacun des facteurs métaboliques inclus
25 dans le syndrome métabolique pourrait être associé de manière indépendante au risque

1 d'arthrose. L'étude la plus robuste à ce sujet est celle de Schett et coll montrant sur une grande
2 cohorte prospective de près de 1000 patients, que le diabète de type 2 multiplie par 2 le risque
3 d'arthroplastie du genou, après ajustement sur les facteurs de confusion [16]. De même, au
4 genou, le pincement articulaire est plus rapide chez les sujets diabétiques de type 2 [17].
5 L'arthrose digitale est plus fréquente chez les sujets diabétiques que chez les sujets non
6 diabétiques, notamment chez les jeunes (55-62 ans), et elle est plus douloureuse chez les sujets
7 diabétiques [18–20]. Au total, deux méta-analyses publiées récemment démontrent une
8 augmentation du risque d'arthrose (tous sites confondus) chez les sujets diabétiques [21,22].
9 L'association au diabète de type 1 a été beaucoup moins étudiée et ne permet pas à ce jour de
10 conclure à une association.

11 La dyslipidémie a été associée au risque d'arthrose. Deux études publiées par Brenner et coll.,
12 ont retrouvé une association entre hypercholestérolémie et arthrose dite généralisée, définie
13 comme une arthrose digitale associée à un autre site articulaire [23,24]. Notre équipe a publié
14 récemment une méta-analyse sur l'association entre dyslipidémie et arthrose regroupant 48
15 publications. La prévalence de la dyslipidémie était beaucoup plus élevée chez les sujets
16 arthrosiques (30% versus 8%) et il existait une association significative puisque le risque de
17 dyslipidémie est augmentée en cas d'arthrose (tous sites confondus) et notamment de
18 gonarthrose et d'arthrose digitale [25]. Cependant, il s'agit d'études d'association sans qu'un
19 lien de causalité puisse être fait entre ces deux maladies.

20 Le dernier facteur métabolique associé à l'arthrose est l'hypertension artérielle. Une méta-
21 analyse récente retrouve un risque de gonarthrose radiographique et symptomatique multiplié
22 par 2 et par 1.5 respectivement, chez les sujets hypertendus par rapport aux sujets contrôles
23 [26]. L'hypertension est aussi associée à une arthrose plus sévère avec notamment un
24 retentissement fonctionnel plus important. Enfin, à l'inverse, le risque d'hypertension augmente
25 chez les sujets arthrosiques. Ainsi, Veronese et coll. ont montré dans une étude longitudinale

1 que les sujets avec une gonarthrose ont une augmentation de 13% de risque de développer une
2 hypertension et ce, après ajustement sur la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
3 et l'IMC [27].

4 Enfin, on peut relever que l'hyperuricémie est un facteur confondant possiblement impliqué
5 dans l'association entre arthrose et syndrome métabolique, puisque associé aux deux affections,
6 mais rarement pris en compte dans la plupart des études. Des études ont d'ailleurs suggéré que
7 l'hyperuricémie asymptomatique pouvait être un facteur de risque de sévérité d'arthrose [28].
8 Cependant, dans de nombreuses études épidémiologiques la présence d'une autre pathologie
9 articulaire, notamment arthrite microcristalline est un critère d'exclusion.

10 **3. Données physiopathologiques relatives à l'arthrose associée au syndrome** 11 **métabolique (Figure 1)**

12 *1) Rôle systémique du tissu adipeux*

13 Le rôle du stress mécanique dans l'association entre obésité et arthrose est intuitif. Il explique
14 l'augmentation du risque de gonarthrose et de coxarthrose chez les sujets obèses. Cependant,
15 l'association entre arthrose digitale et obésité ne peut s'expliquer que par un lien systémique.
16 Ainsi, le tissu adipeux du sujet obèse, au-delà de son impact mécanique, est riche en médiateurs
17 pro-inflammatoires qui ont une action endocrine délétère sur de nombreux tissus comme le
18 pancréas ou les vaisseaux induisant les complications métaboliques ou vasculaires du sujet
19 obèse. Ces mêmes médiateurs sont aussi impliqués dans l'inflammation articulaire de bas grade.
20 Il s'agit principalement des adipokines et des cytokines mais aussi de radicaux libres oxygénés
21 et d'acide gras ou encore de lipoprotéines circulantes oxydées (oxLDL). De nombreuses études
22 sur les modèles murins de souris obèses ont été publiées ces dernières années démontrant la
23 présence d'une inflammation synoviale marquée, avec notamment un envahissement
24 macrophagique important de la membrane synoviale précédant même l'apparition de lésions

1 cartilagineuses [29] L'arthrose associée au syndrome métabolique apparaît donc comme un
2 phénotype particulièrement inflammatoire visible au sein même du tissu synovial arthrosique.

4 a. Les adipokines

6 Parmi les adipokines, le rôle de la leptine et de la visfatine (ou Nicotinamide
7 phosphoribosyltransferase (NAMPT)) ont été étudiés. Si elles sont par définition
8 principalement produites par le tissu adipeux, elles sont aussi produites par les tissus
9 articulaires. Leur taux sériques et/ou synovial est augmenté chez le sujet arthrosique par rapport
10 aux contrôles[30] et l'expression de la leptine par les chondrocytes articulaires est intimement
11 corrélée avec la sévérité de l'arthrose[31]. Chez l'homme un polymorphisme du gène de la
12 leptine a été associé à une augmentation du risque de gonarthrose [32]. *In vitro*, elles ont
13 démontré toutes les deux des effets pro-inflammatoires et pro-dégradatifs sur les cellules du
14 cartilage et de la membrane synoviale [33–35]. Griffin et coll. ont démontré qu'en l'absence
15 de leptine par mutation du gène ob/ob codant pour la leptine, les souris devenues obèses ne
16 développaient pas pour autant d'arthrose démontrant le rôle essentiel de la leptine[36]. De
17 même, l'injection intra-articulaire d'un inhibiteur pharmacologique de la visfatine limite
18 l'arthrose induite par déstabilisation du ménisque médial (DMM) [37].

19 L'adiponectine est une adipokine aussi impliquée dans la régulation du métabolisme glucido-
20 lipidique. A l'inverse des autres adipokines, son taux sérique diminue chez le sujet obèse et
21 semble être associé à un moindre risque de diabète de type 2. Elle est aussi produite par certaines
22 cellules de l'articulation comme les ostéoblastes et les chondrocytes arthrosiques [38,39] et
23 l'expression de ses deux récepteurs adipoR1 et adipoR2 est diminuée chez les chondrocytes
24 arthrosiques par rapport à ceux issus de sujets sains. Il semblerait donc exister une résistance à
25 l'adiponectine au cours de l'arthrose[40]. Le rôle de l'adiponectine sur les tissus articulaires

demeurent encore incertains, les données *in vitro* sont pour l'instant en faveur d'un rôle pro-inflammatoire [33].

D'autres adipokines, comme la résistine, semblent impliquer dans l'inflammation associée au tissu adipeux et pourraient aussi avoir un rôle délétère sur l'articulation[41]. Cependant, à ce jour, on ne peut pas envisager les adipokines comme une cible thérapeutique directe dans l'arthrose.

b. Acides gras libres et médiateurs lipidiques

Les acides gras libres, provenant de l'hydrolyse des triglycérides constituent un substrat énergétique important en période interprandiale. Cependant, lorsqu'ils sont produits en excès, comme au cours de l'obésité, certains favorisent l'insulino-résistance. On distingue les acides gras saturés et les insaturés selon qu'ils contiennent ou non des doubles liaisons. Parmi les acides gras insaturés, il existe les acides gras mono- ou polyinsaturés (**Tableau 1**). Certains d'entre eux ne peuvent être produits en quantité suffisante par le corps humain et proviennent essentiellement du régime alimentaire : il s'agit notamment des acides gras essentiels polyinsaturés omega-3 et omega-6. Au cours de l'évolution, le ratio omega 6/omega 3 a très nettement augmenté passant de 1:1 à environ 10 voire 20 :1 dans les pays industrialisés[42].

Certains acides gras, tels que le palmitate, l'acide linoléique ou encore oléique, s'accumulent dans les tissus articulaires et notamment au sein des chondrocytes et dans le liquide synovial [43,44]. Certains d'entre eux ont été étudiés *in vitro* et *in vivo* au cours de l'arthrose[45]. Ainsi le palmitate active les chondrocytes et les synoviocytes humains via le récepteur Toll-like receptor-4 (TLR-4) et induit un phénotype inflammatoire de ces cellules [46,47]. De même, lorsqu'on inhibe génétiquement ou pharmacologiquement les souris pour un récepteur aux acides gras libres, le FABP4 (Fatty-Acid-Binding Protein-4), on diminue très nettement les lésions arthrosiques dans un contexte d'obésité [48].

1 L'action des acides gras passe aussi par l'activation de facteurs de transcription comme les
2 récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes (PPAR), appartenant à la superfamille
3 des récepteurs nucléaires d'hormones. Parmi eux, PPAR gamma est le facteur de transcription
4 majeur de l'adipogenèse. Il est impliqué dans la sensibilité à l'insuline expliquant pourquoi les
5 agonistes des PPAR tels que les glitazones ont été développés dans le diabète. Le rôle du PPAR-
6 gamma a également été étudié dans l'arthrose. Son expression semble être diminuée dans les
7 tissus articulaires arthrosiques[49]. *In vitro*, les agonistes des PPAR protègent en diminuant la
8 production de médiateurs pro-inflammatoires et cataboliques par les chondrocytes et les
9 synoviocytes[50,51]. De même, les souris dont le cartilage n'expriment plus PPAR-gamma
10 développent une arthrose accélérée [52].

11 Si on sait que le régime riche en graisse induit de l'arthrose chez l'animal via l'obésité qui en
12 résulte, il semblerait que la composition de ce régime en acides gras polyinsaturés module la
13 sévérité de l'arthrose. Ainsi, un régime riche en graisse avec un ratio omega 6 : omega-3 faible
14 induit moins d'arthrose qu'un régime riche en graisse avec un ratio omega 6 : omega-3 élevé,
15 reflétant alors un régime de type « occidental » (*Western Diet*) [53]. De même, chez la souris,
16 l'apport, même faible, d'omega 3 dans le régime riche en graisse limite les lésions d'arthrose,
17 indépendamment du poids et permet notamment de réduire la production sérique de leptine et
18 de résistine[54]. Enfin, les souris transgéniques surexprimant fat-1, l'enzyme qui convertit les
19 omega 6 en omega 3 développent une arthrose moins sévère post-DMM [55].

20 L'association entre taux d'omega-3, omega-6 sériques et arthrose a aussi été retrouvée chez
21 l'homme. Dans l'étude MOST, une corrélation inverse existe entre le taux plasmatique
22 d'omega-3 (et notamment l'acide docosahexaénoïque) et la perte de cartilage fémoro-patellaire
23 alors que les taux d'omega-6 et d'acide arachidonique sont associés à la présence d'une
24 synovite[56]. De même dans l'Osteoarthritis Initiative (OAI), les apports élevés en acides gras
25 saturés sont associés à plus de progression radiographique alors que les polyinsaturés sont

associés à une moindre progression[57]. Cependant, des études interventionnelles de bonne qualité sont nécessaires pour pouvoir conclure au réel bénéfice de l'apport d'un acide gras particulier chez l'homme.

Parmi les autres médiateurs lipidiques produits en excès au cours du syndrome métabolique, le LDL cholestérol a aussi démontré un rôle possible dans l'arthrose, notamment dans sa forme oxydée dites oxLDL. Tout d'abord, le taux sérique et synovial de oxLDL est associé à une arthrose radiographique plus sévère [58] et plus douloureuse [59] chez l'homme. De plus, l'expression de son récepteur, le lectin-like-1 oxidized (LOX-1) et d'ox-LDL est largement augmentée dans le cartilage de sujet arthrosique versus non arthrosique[60]. Enfin, les souris invalidées pour le LOX-1 ne développent pas d'arthrose qu'elle soit secondaire au vieillissement ou à une déstabilisation méniscale [61,62].

L'ensemble de ces anomalies expliquent en partie l'association entre dyslipidémie, obésité, insulino-résistance et arthrose.

c. Le stress oxydant

L'obésité, le syndrome métabolique ainsi que l'arthrose sont des pathologies associées à une augmentation du stress oxydant. Le stress oxydant est la conséquence d'un déséquilibre entre production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et la diminution des capacités anti-oxydantes. Les ERO et / ou les radicaux azotés (oxyde nitrique [NO]) jouent un rôle important dans le processus inflammatoire de l'arthrose. En fait, toutes les cellules articulaires arthrosiques, y compris les chondrocytes, les fibroblastes synoviaux et les adipocytes, peuvent produire de grandes quantités d'ERO et de NO en réponse à des stimuli biomécaniques ou biochimiques. Ainsi, sous l'effet de l'IL-1 beta ou encore d'une concentration élevée de glucose ou d'acides gras, les chondrocytes, de même que les ostéoblastes ou les synoviocytes

1 produisent des ERO en excès[63–65]. Ces ERO vont ensuite oxyder de nombreuses protéines,
2 des lipides ou encore des acides nucléiques pour en modifier la structure et la fonction.

3 2) Hyperglycémie et insulino-résistance

4 L'association entre diabète de type 2 et arthrose a été confirmée dans différents modèles
5 animaux de diabète. Les animaux diabétiques ont une arthrose plus sévère que les animaux non
6 diabétiques [66,67] confirmant les données épidémiologiques retrouvées chez l'homme.
7 Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la physiopathologie de l'arthrose induite par le
8 diabète. Tout d'abord, l'hyperglycémie chronique induit une accumulation de produits de
9 glycation (AGEs), résultant de modifications protéiques post-traductionnelles irréversibles par
10 addition d'un sucre sur un acide aminé. Au cours de l'arthrose du sujet diabétique, il existe une
11 accumulation de ces produits de glycation notamment au sein de l'os sous-chondral par rapport
12 à celui de sujets non diabétiques[68]. La présence d'AGE va modifier les capacités de résistance
13 du tissu[69] et les AGEs ont aussi la capacité de se fixer au récepteur RAGE et aux TLR,
14 exprimés notamment par les chondrocytes et les ostéoblastes et induisent alors des réponses
15 pro-inflammatoires et pro-oxydatives au sein des tissus articulaires[70].

16 L'hyperglycémie est aussi capable d'induire directement une augmentation du stress oxydant
17 et a un effet synergique sur l'IL-1 beta. Ainsi, il semblerait qu'elle sensibilise à l'inflammation
18 de bas grade présente localement[63,71]. L'effet de l'hyperglycémie serait alors dû à une
19 augmentation du stress oxydant marquée par la surproduction de nitrite et d'ERO en lien avec
20 une réduction des mécanismes anti-oxydants[72].

21 Enfin, il existe possiblement une insulino-résistance périphérique des tissus articulaires au
22 cours du diabète de type 2. Or l'insuline a une action anabolique et anti-inflammatoire au sein
23 de l'articulation. Hamada et coll. ont ainsi démontré que la réponse à l'insuline des synoviocytes

1 issus de patients diabétiques de type 2 était diminuée, ce qui pourrait en partie expliquer la
2 présence d'une inflammation synoviale plus importante[73].

3 3) Rôle de l'athérosclérose et de l'hypertension artérielle

4 Les liens entre hypertension artérielle et arthrose sont encore très hypothétiques. La principale
5 hypothèse serait que l'atteinte vasculaire athéromateuse induite par l'hypertension entraîne des
6 lésions tissulaires articulaires, notamment de l'os sous-chondral [74]. Les souris mutées pour
7 l'apolipoprotéine E ou le LDL récepteur soumises au régime riche en graisse développent un
8 athérome précoce et diffus et présentent une arthrose plus sévère avec notamment une synovite
9 plus inflammatoire et plus d'ostéophytes[75,76]. Il a même été retrouvé une corrélation entre
10 taille de la lésion athéromateuse et sévérité de l'arthrose dans ces modèles[76]. De même, le rat
11 hypertendu présente spontanément plus de lésions de l'os sous-chondral avec des macro-géodes
12 et des lésions méniscales par rapport au rat normotendu. Ceci démontre un rôle propre de
13 l'hypertension artérielle indépendant de l'obésité, la sédentarité ou encore la prise d'AINS au
14 long cours [77].

15 4) Microbiote

16 Une autre hypothèse actuellement explorée serait le rôle de la dysbiose du microbiote intestinal
17 de l'obésité et du syndrome métabolique dans l'arthrose. Ainsi, dans des modèles murins
18 d'arthrose, des modifications quantitatives du microbiome (comme l'abondance en
19 *Lactobacillus species* (spp.) et en *Methanobrevibacter* spp.) peuvent prédire la sévérité de
20 l'arthrose chez le rat obèse [78]. De même, des souris élevées en milieu stérile strict développent
21 moins d'arthrose post-traumatique (modèle DMM) que les souris élevées en condition moins
22 strictes avec simple sélection de pathogène démontrant le rôle du microbiote et de
23 l'environnement bactérien sur l'arthrose[79]. Les souris obèses soumises à un régime riche en
24 graisse ont des anomalies quantitatives et qualitatives de leur microbiome avec

schématiquement une diminution des bactéries protectrices et une augmentation des bactéries pro-inflammatoires. Lorsqu'elles sont soumises à un régime enrichi en prébiotique appelé oligofructose, il existe une amélioration du microbiome qui se rapproche alors de celui des souris normales sans retentissement sur leur poids. Or, en cas d'arthrose induite par DMM chez ces souris obèses, la prise d'oligofructose est aussi associée à une diminution de l'inflammation systémique et locale (synovite) et à une arthrose moins sévère [80]. Il est possible que les anomalies du microbiome chez les sujets obèses induisent des modifications systémiques et locales du taux d'endotoxines. Or les principales cellules de l'articulation sont pourvues des TLR et peuvent donc répondre à des stimuli toxiques et ainsi induire une réponse immunitaire innée dont on sait qu'elle joue un rôle important dans l'arthrose. Les travaux de Huang et coll. corroborent cela : le dosage dans le sérum et le liquide synovial du lipopolysaccharide (LPS) et de sa protéine de liaison (LPSBP) a été effectué chez de sujets avec gonarthrose. La concentration de LPS et de LPSBP dans le sérum et le liquide synovial était corrélée à l'abondance des macrophages dans la synoviale et à la sévérité de l'arthrose du genou[81].

5) Sarcopénie

Une des autres complications musculosquelettiques associées à l'obésité est la sarcopénie. Or le muscle participe au métabolisme énergétique, puisque c'est le principal consommateur de glucose mais il a aussi un rôle essentiel dans l'homéostasie de l'articulation.

Dans le modèle *high fat* chez le rat, les anomalies musculaires caractérisées par une accumulation de graisse intramusculaire, le recrutement de cellules inflammatoires comme les macrophages augmentent dès J3 et se maintiennent dans le temps ([82], revue dans [83]). Dans cette revue, il est montré qu'il existe une très bonne corrélation entre la sarcopénie et la sévérité de l'arthrose associée au syndrome métabolique chez le rat obèse sous régime riche en graisse. Chez l'homme, la sarcopénie du sujet obèse est associée à 3 fois plus de risque de gonarthrose que le sujet avec une composition corporelle dite normale. Ce risque est supérieur à celui de

l'obésité ou à celui de la sarcopénie prises isolément [84]. Ainsi les anomalies musculaires du sujet obèse pourraient favoriser la survenue et/ou la progression d'une arthrose. Cependant le lien de causalité direct reste difficile à faire puisque l'arthrose est une maladie pourvoyeuse de handicap entraînant une sédentarité et donc une sarcopénie.

4. Conséquences thérapeutiques

L'arthrose associée au syndrome métabolique est sans doute le phénotype où la prévention et les traitements étiologiques ont toute leur importance permettant possiblement de ralentir la maladie arthrosique.

a. Perte de poids, chirurgie bariatrique

Les effets de la perte de poids par régime ou par le biais de la chirurgie bariatrique sont maintenant clairement démontrés dans la gonarthrose. Bien qu'il s'agisse d'un traitement radical avec de lourdes conséquences, dès les 3 premiers mois après une chirurgie bariatrique chez les sujets avec des douleurs des genoux, il existe déjà une amélioration significative de la fonction, particulièrement lors de la reprise d'une activité sportive[85]. Il est intéressant de remarquer que l'effet sur la douleur est présent au niveau du genou mais aussi à distance de l'articulation. Ainsi, d'une manière générale le seuil de sensibilisation centrale de la douleur apparaît diminué après une chirurgie bariatrique [86].

La douleur semble particulièrement s'améliorer durant la première année post-chirurgie [87]. Ainsi, 77 à 80% des sujets voient une diminution cliniquement pertinente des scores de douleur et de fonction au genou et à la hanche durant la première année. Un âge jeune, le sexe masculin, un revenu élevé, moins de symptômes dépressifs à l'inclusion et leur diminution au cours du suivi, des symptômes plus importants avant la chirurgie, ainsi qu'une perte de poids plus importante sont des facteurs associés à une diminution plus importante des douleurs de genou après la chirurgie [87]. Au-delà de l'amélioration clinique, il est aussi démontré que la perte de

poids est associée à une moindre progression radiographique de la gonarthrose [88,89]. Aucune étude n'a étudié l'impact de la chirurgie bariatrique sur l'arthrose digitale ce qui permettrait d'évaluer le rôle systémique de la diminution du tissu adipeux.

b. Antidiabétiques, statines et anti-hypertenseurs : que sait-on ?

L'influence des traitements antidiabétiques sur l'arthrose demeure encore un sujet non résolu. Ainsi, chez l'animal il a été démontré que les agonistes de PPAR gamma tel que la pioglitazone protège les rats diabétiques de l'arthrose[90]. Cependant chez l'homme, la prise de glitazone dans une étude cas contrôle n'était pas associé à une diminution du risque d'arthroplastie du genou ou de la hanche[91]. De même un traitement par insuline a été associée à une arthrose moins sévère chez le rat diabétique, d'autant plus quand elle était coadministrée avec un agent mimant l'insuline, le vanadium[92]. Chez l'homme les diabétiques traités par insuline présentent moins d'ostéophytes que les sujets non insulino-dépendants[93]. Enfin, une étude publiée chez l'homme à partir d'une base de données n'a retrouvé aucune association entre metformine et arthrose[94] .

La question demeure aussi concernant le rôle de l'influence des statines sur le risque d'arthrose. Eymard et coll. ont retrouvé que la prise de statines était associée à une progression radiographique plus rapide dans la gonarthrose et ce, indépendamment des autres comorbidités métaboliques et notamment du poids[95]. De même, une étude récente, portant sur l'arthrose rachidienne a montré que les sujets sous statines avaient plus de risque de développer une arthrose rachidienne sur un suivi moyen de 7 ans. Cependant, chez les patients traités, il existait un effet protecteur dose dépendant des statines. Il s'agit d'une étude sur base de données ayant donc certaines limites [96]. L'association entre statines et risque d'arthrose demeure donc controversée.

Enfin, les traitements anti-hypertenseurs n'ont quasiment pas été étudiés dans l'arthrose. Tout d'abord une étude exploratoire, menée sur 2938 patients de la cohorte OAI a mis en évidence que les alpha-bloquants sont associés à moins de douleur et moins de progression radiographique dans la gonarthrose et les bêtabloquants à moins de progression radiographique [97]. Seule la prise de bêtabloquant a été récemment associée à une diminution des douleurs et à une moindre prise d'opioïdes dans la gonarthrose et/ou la coxarthrose[98], nécessitant confirmation. Enfin, le vérapamil, inhibiteur calcique, a des fonctions inhibant la voie Wnt/ β -caténine et prévient de l'arthrose chez le rat lorsqu'il est injecté en intra-articulaire[99]. Aucune donnée chez l'homme n'est disponible.

c. Activité physique

L'activité physique chez le rat diabétique permet de diminuer la sévérité de l'arthrose[100]. De manière intéressante il a été montré sur des rats obèses que l'exercice modifie le profil cytokiniques sans modification de la masse grasse[101]. Chez l'homme il est aussi démontré qu'en association avec la perte de poids, l'activité physique a un impact positif sur les symptômes en cas de gonarthrose chez un sujet obèse [102]. Ainsi, la réalisation d'une activité physique favorise la perte de poids de par l'augmentation des dépenses énergétiques mais a aussi un effet anti-inflammatoire et immunomodulateur systémique qui pourrait moduler l'effet de l'obésité et des complications métaboliques sur les articulations[103]. Par exemple, au cours de l'arthrose, il a été montré que la réalisation d'une activité physique augmente le taux sérique de BDNF, neurotrophine impliquée dans la douleur avec une action anti-inflammatoire[104]. De même, après une course à pied de 30 minutes, le taux synovial de certaines cytokines comme le GM-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) ou l'IL-15 diminuent [105].

5. Conclusion

1 L'arthrose associée au syndrome métabolique est un phénotype de mieux en mieux compris
2 tant au plan épidémiologique, que physiopathologique. Il se caractérise par les facteurs de
3 risque avec en 1^{er} lieu l'obésité mais aussi les maladies métaboliques associées qui aggravent
4 l'effet de l'obésité. Parmi les facteurs métaboliques, le diabète de type 2 est celui pour lequel
5 on dispose des données épidémiologiques et fondamentales les plus robustes. Le lien entre
6 arthrose et la dyslipidémie et l'hypertension demeurent eux encore controversés. Enfin, ce
7 phénotype se distingue par l'implication de facteurs de risque modifiables. Une meilleure
8 connaissance de l'existence de ce phénotype d'arthrose parmi les cliniciens et autres
9 professionnels de santé pourrait permettre dès à présent de ralentir l'épidémie observée de cette
10 maladie en appliquant dès à présent les mesures à visée cardiovasculaire déjà bien connues de
11 prévention primaire et secondaire du syndrome métabolique.

12 **Figure 1 : Mécanismes impliqués dans l'arthrose associée au syndrome métabolique.**
13 **ERO : espèces réactives de l'oxygène, HTA : hypertension artérielle**

14

15

16

1 **Tableau 1 : Exemple d'acides gras saturés et insaturés.**

2

Acides gras saturés	Acides gras insaturés	
	Monoinsaturés	Polyinsaturés
Acide palmitique Acide stéarique Acide butyrique	Acide Palmitoléique Acide Oléique	Acide Linoléique Acide α Linoléique Acide Arachidonique Acide Eicosapentanoïque Acide Docosahexaénoïque

3

4

5

Références:

- [1] Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, Jurmain RD, Wren KT, Maijanen H, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:9332–6. doi:10.1073/pnas.1703856114.
- [2] Berenbaum F, Wallace IJ, Lieberman DE, Felson DT. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2018. doi:10.1038/s41584-018-0073-x.
- [3] Bijlsma JWW, Berenbaum F, Lafeber FPJG. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011;377:2115–26. doi:10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
- [4] Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1988;109:18–24.
- [5] Jiang L, Xie X, Wang Y, Wang Y, Lu Y, Tian T, et al. Body mass index and hand osteoarthritis susceptibility: an updated meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2016;19:1244–54. doi:10.1111/1756-185X.12895.
- [6] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
- [7] Visser AW, de Mutsert R, le Cessie S, den Heijer M, Rosendaal FR, Kloppenburg M, et al. The relative contribution of mechanical stress and systemic processes in different types of osteoarthritis: the NEO study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1842–7. doi:10.1136/annrheumdis-2013-205012.
- [8] Gandhi R, Woo KM, Zywielski MG, Rampersaud YR. Metabolic syndrome increases the prevalence of spine osteoarthritis. *Orthop Surg* 2014;6:23–7. doi:10.1111/os.12093.
- [9] Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthr Cartil* 2012;20:1217–26. doi:10.1016/j.joca.2012.06.006.
- [10] Sowers M, Karvonen-Gutierrez CA, Palmieri-Smith R, Jacobson JA, Jiang Y, Ashton-Miller JA. Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering. *Arthritis Rheum* 2009;61:1328–36. doi:10.1002/art.24739.
- [11] Tomi A-L, Sellam J, Lacombe K, Fellahi S, Sebire M, Rey-Jouvin C, et al. Increased prevalence and severity of radiographic hand osteoarthritis in patients with HIV-1 infection associated with metabolic syndrome: data from the cross-sectional METAFIB-OA study. *Ann Rheum Dis* 2016. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209262.
- [12] Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Vasan R, Felson DT. Metabolic Syndrome, Its Components, and Knee Osteoarthritis: The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, NJ) 2017. doi:10.1002/art.40087.
- [13] Strand MP, Neogi T, Niu J, Felson DT, Haugen IK. Association Between Metabolic Syndrome and Radiographic Hand Osteoarthritis: Data From a Community-Based Longitudinal Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:469–74. doi:10.1002/acr.23288.
- [14] Yasuda E, Nakamura R, Matsugi R, Goto S, Ikenaga Y, Kuroda K, et al. Association between the severity of symptomatic knee osteoarthritis and cumulative metabolic factors. *Aging Clin Exp Res* 2018;30:481–8. doi:10.1007/s40520-017-0808-6.
- [15] Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3177–83. doi:10.1210/jc.2014-1043.
- [16] Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2013;36:403–9. doi:10.2337/dc12-0924.

- [17] Eymard F, Parsons C, Edwards MH, Petit-Dop F, Reginster J-Y, Bruyère O, et al. Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression. *Osteoarthr Cartil* 2015;23:851–9. doi:10.1016/j.joca.2015.01.013.
- [18] Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW, Hazes JMW, Pols H a. P. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:916–20. doi:10.1136/ard.2005.045724.
- [19] Magnusson K, Hagen KB, Østerås N, Nordsletten L, Natvig B, Haugen IK. Diabetes is associated with increased hand pain in erosive hand osteoarthritis: data from a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:187–95. doi:10.1002/acr.22460.
- [20] Nieves-Plaza M, Castro-Santana LE, Font YM, Mayor AM, Vilá LM. Association of hand or knee osteoarthritis with diabetes mellitus in a population of Hispanics from Puerto Rico. *J Clin Rheumatol* 2013;19:1–6. doi:10.1097/RHU.0b013e31827cd578.
- [21] Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2015;1:e000077. doi:10.1136/rmdopen-2015-000077.
- [22] Williams MF, London DA, Husni EM, Navaneethan S, Kashyap SR. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complicat* 2016;30:944–50. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.02.016.
- [23] Stürmer T, Sun Y, Sauerland S, Zeissig I, Günther KP, Puhl W, et al. Serum cholesterol and osteoarthritis. The baseline examination of the Ulm Osteoarthritis Study. *J Rheumatol* 1998;25:1827–32.
- [24] Büchele G, Günther KP, Brenner H, Puhl W, Stürmer T, Rothenbacher D, et al. Osteoarthritis-patterns, cardio-metabolic risk factors and risk of all-cause mortality: 20 years follow-up in patients after hip or knee replacement. *Sci Rep* 2018;8:5253. doi:10.1038/s41598-018-23573-2.
- [25] Baudart P, Louati K, Marcelli C, Berenbaum F, Sellam J. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2017;3:e000442. doi:10.1136/rmdopen-2017-000442.
- [26] Zhang Y-M, Wang J, Liu X-G. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7584. doi:10.1097/MD.0000000000007584.
- [27] Veronese N, Stubbs B, Solmi M, Smith TO, Noale M, Schofield P, et al. Knee Osteoarthritis and Risk of Hypertension: A Longitudinal Cohort Study. *Rejuvenation Res* 2018;21:15–21. doi:10.1089/rej.2017.1917.
- [28] Krasnokutsky S, Oshinsky C, Attur M, Ma S, Zhou H, Zheng F, et al. Serum Urate Levels Predict Joint Space Narrowing in Non-Gout Patients With Medial Knee Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2017;69:1213–20. doi:10.1002/art.40069.
- [29] Sun AR, Panchal SK, Friis T, Sekar S, Crawford R, Brown L, et al. Obesity-associated metabolic syndrome spontaneously induces infiltration of pro-inflammatory macrophage in synovium and promotes osteoarthritis. *PLoS ONE* 2017;12:e0183693. doi:10.1371/journal.pone.0183693.
- [30] de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, Polak AA, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG, et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthr Cartil* 2012;20:846–53. doi:10.1016/j.joca.2012.05.002.
- [31] Simopoulou T, Malizos KN, Iliopoulos D, Stefanou N, Papatheodorou L, Ioannou M, et al. Differential expression of leptin and leptin’s receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthr Cartil* 2007;15:872–83. doi:10.1016/j.joca.2007.01.018.
- [32] Qin J, Shi D, Dai J, Zhu L, Tsezou A, Jiang Q. Association of the leptin gene with knee osteoarthritis susceptibility in a Han Chinese population: a case-control study. *J Hum Genet* 2010;55:704–6. doi:10.1038/jhg.2010.86.

- [33] Gómez R, Scotece M, Conde J, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2052–4. doi:10.1136/ard.2010.145672.
- [34] Koskinen-Kolasa A, Vuolteenaho K, Korhonen R, Moilanen T, Moilanen E. Catabolic and proinflammatory effects of leptin in chondrocytes are regulated by suppressor of cytokine signaling-3. *Arthritis Res Ther* 2016;18:215. doi:10.1186/s13075-016-1112-0.
- [35] Yaykasli KO, Hatipoglu OF, Yaykasli E, Yildirim K, Kaya E, Ozsahin M, et al. Leptin induces ADAMTS-4, ADAMTS-5, and ADAMTS-9 genes expression by mitogen-activated protein kinases and NF- κ B signaling pathways in human chondrocytes. *Cell Biol Int* 2015;39:104–12. doi:10.1002/cbin.10336.
- [36] Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Guilak F. Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2935–44. doi:10.1002/art.24854.
- [37] Yang S, Ryu J-H, Oh H, Jeon J, Kwak J-S, Kim J-H, et al. NAMPT (visfatin), a direct target of hypoxia-inducible factor-2 α , is an essential catabolic regulator of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:595–602. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204355.
- [38] Junker S, Frommer KW, Krumbholz G, Tsiklauri L, Gerstberger R, Rehart S, et al. Expression of adipokines in osteoarthritis osteophytes and their effect on osteoblasts. *Matrix Biol* 2017;62:75–91. doi:10.1016/j.matbio.2016.11.005.
- [39] Francin P-J, Abot A, Guillaume C, Moulin D, Bianchi A, Gegout-Pottie P, et al. Association between adiponectin and cartilage degradation in human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil* 2014;22:519–26. doi:10.1016/j.joca.2014.01.002.
- [40] Wang Q, Cai J, Wang J, Xiong C, Yan L, Zhang Z, et al. Down-regulation of adiponectin receptors in osteoarthritic chondrocytes. *Cell Biochem Biophys* 2014;70:491–7. doi:10.1007/s12013-014-9946-z.
- [41] Zhang Z, Zhang Z, Kang Y, Hou C, Duan X, Sheng P, et al. Resistin stimulates expression of chemokine genes in chondrocytes via combinatorial regulation of C/EBP β and NF- κ B. *Int J Mol Sci* 2014;15:17242–55. doi:10.3390/ijms151017242.
- [42] Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005;81:341–54. doi:10.1093/ajcn.81.2.341.
- [43] Lippiello L, Walsh T, Fienhold M. The association of lipid abnormalities with tissue pathology in human osteoarthritic articular cartilage. *Metab Clin Exp* 1991;40:571–6.
- [44] Kim S, Hwang J, Kim J, Ahn JK, Cha H-S, Kim KH. Metabolite profiles of synovial fluid change with the radiographic severity of knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2017;84:605–10. doi:10.1016/j.jbspin.2016.05.018.
- [45] Loefer M, Schoones JW, Kloppenburg M, Ioan-Facsinay A. Fatty acids and osteoarthritis: different types, different effects. *Joint Bone Spine* 2018. doi:10.1016/j.jbspin.2018.07.005.
- [46] Alvarez-Garcia O, Rogers NH, Smith RG, Lotz MK. Palmitate has proapoptotic and proinflammatory effects on articular cartilage and synergizes with interleukin-1. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2014;66:1779–88. doi:10.1002/art.38399.
- [47] Sekar S, Wu X, Friis T, Crawford R, Prasadam I, Xiao Y. Saturated fatty acids promote chondrocyte matrix remodeling through reprogramming of autophagy pathways. *Nutrition* 2018;54:144–52. doi:10.1016/j.nut.2018.02.018.
- [48] Zhang C, Chiu KY, Chan BPM, Li T, Wen C, Xu A, et al. Knocking out or pharmaceutical inhibition of fatty acid binding protein 4 (FABP4) alleviates osteoarthritis induced by high-fat diet in mice. *Osteoarthritis Cartil* 2018;26:824–33. doi:10.1016/j.joca.2018.03.002.
- [49] Afif H, Benderdour M, Mfuna-Endam L, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P, Duval N, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma1 expression is diminished in human osteoarthritic cartilage and is downregulated by interleukin-1beta in articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R31. doi:10.1186/ar2151.

- [50] Fahmi H, Di Battista JA, Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, Martel-Pelletier J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit interleukin-1beta-induced nitric oxide and matrix metalloproteinase 13 production in human chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2001;44:595–607. doi:10.1002/1529-0131(200103)44:3<595::AID-ANR108>3.0.CO;2-8.
- [51] Ji JD, Cheon H, Jun JB, Choi SJ, Kim YR, Lee YH, et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma) on the expression of inflammatory cytokines and apoptosis induction in rheumatoid synovial fibroblasts and monocytes. *J Autoimmun* 2001;17:215–21. doi:10.1006/jaut.2001.0542.
- [52] Vasheghani F, Zhang Y, Li Y-H, Blati M, Fahmi H, Lussier B, et al. PPARγ deficiency results in severe, accelerated osteoarthritis associated with aberrant mTOR signalling in the articular cartilage. *Ann Rheum Dis* 2015;74:569–78. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205743.
- [53] Knott L, Avery NC, Hollander AP, Tarlton JF. Regulation of osteoarthritis by omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acids in a naturally occurring model of disease. *Osteoarthr Cartil* 2011;19:1150–7. doi:10.1016/j.joca.2011.06.005.
- [54] Wu C-L, Jain D, McNeill JN, Little D, Anderson JA, Huebner JL, et al. Dietary fatty acid content regulates wound repair and the pathogenesis of osteoarthritis following joint injury. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2076–83. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205601.
- [55] Huang M-J, Wang L, Jin D, Zhang Z-M, Chen T-Y, Jia C-H, et al. Enhancement of the synthesis of n-3 PUFAs in fat-1 transgenic mice inhibits mTORC1 signalling and delays surgically induced osteoarthritis in comparison with wild-type mice. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1719–27. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203231.
- [56] Baker KR, Matthan NR, Lichtenstein AH, Niu J, Guermazi A, Roemer F, et al. Association of plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids with synovitis in the knee: the MOST study. *Osteoarthr Cartil* 2012;20:382–7. doi:10.1016/j.joca.2012.01.021.
- [57] Lu B, Driban JB, Xu C, Lapane KL, McAlindon TE, Eaton CB. Dietary Fat Intake and Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis: Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:368–75. doi:10.1002/acr.22952.
- [58] Tootsi K, Märtson A, Kals J, Paapstel K, Zilmer M. Metabolic factors and oxidative stress in osteoarthritis: a case-control study. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77:520–6. doi:10.1080/00365513.2017.1354255.
- [59] Ertürk C, Altay MA, Bilge A, Çelik H. Is there a relationship between serum ox-LDL, oxidative stress, and PON1 in knee osteoarthritis? *Clin Rheumatol* 2017;36:2775–80. doi:10.1007/s10067-017-3732-4.
- [60] Akagi M, Kanata S, Mori S, Itabe H, Sawamura T, Hamanishi C. Possible involvement of the oxidized low-density lipoprotein/lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 system in pathogenesis and progression of human osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2007;15:281–90. doi:10.1016/j.joca.2006.07.010.
- [61] Hashimoto K, Mori S, Oda Y, Nakano A, Sawamura T, Akagi M. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1-deficient mice show resistance to instability-induced osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2016;45:412–22. doi:10.3109/03009742.2015.1135979.
- [62] Hashimoto K, Oda Y, Nakamura F, Kakinoki R, Akagi M. Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1-deficient mice show resistance to age-related knee osteoarthritis. *Eur J Histochem* 2017;61:2762. doi:10.4081/ejh.2017.2762.
- [63] Rosa SC, Gonçalves J, Judas F, Mobasher A, Lopes C, Mendes AF. Impaired glucose transporter-1 degradation and increased glucose transport and oxidative stress in response to high glucose in chondrocytes from osteoarthritic versus normal human cartilage. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R80. doi:10.1186/ar2713.
- [64] Fu D, Lu J, Yang S. Oleic/Palmitate Induces Apoptosis in Human Articular Chondrocytes via Upregulation of NOX4 Expression and ROS Production. *Ann Clin Lab Sci* 2016;46:353–9.
- [65] Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2015;23:1955–65. doi:10.1016/j.joca.2015.05.016.

- [66] Atayde SA, Yoshinari NH, Nascimento DP, Catanozi S, Andrade PC, Velosa APP, et al. Experimental diabetes modulates collagen remodelling of joints in rats. *Histol Histopathol* 2012;27:1471–9.
- [67] Ribeiro M, López de Figueroa P, Nogueira-Recalde U, Centeno A, Mendes AF, Blanco FJ, et al. Diabetes-accelerated experimental osteoarthritis is prevented by autophagy activation. *Osteoarthr Cartil* 2016. doi:10.1016/j.joca.2016.06.019.
- [68] Oren TW, Botolin S, Williams A, Bucknell A, King KB. Arthroplasty in veterans: analysis of cartilage, bone, serum, and synovial fluid reveals differences and similarities in osteoarthritis with and without comorbid diabetes. *J Rehabil Res Dev* 2011;48:1195–210.
- [69] Verzijl N, DeGroot J, Ben ZC, Brau-Benjamin O, Maroudas A, Bank RA, et al. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:114–23. doi:10.1002/1529-0131(200201)46:1<114::AID-ART10025>3.0.CO;2-P.
- [70] Chen YJ, Sheu ML, Tsai KS, Yang RS, Liu SH. Advanced glycation end products induce peroxisome proliferator-activated receptor γ down-regulation-related inflammatory signals in human chondrocytes via Toll-like receptor-4 and receptor for advanced glycation end products. *PLoS ONE* 2013;8:e66611. doi:10.1371/journal.pone.0066611.
- [71] Laiguillon M-C, Courties A, Houard X, Auclair M, Sautet A, Capeau J, et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2015;23:1513–22. doi:10.1016/j.joca.2015.04.026.
- [72] Vaamonde-Garcia C, Courties A, Pigenet A, Laiguillon M-C, Sautet A, Houard X, et al. The nuclear factor-erythroid 2-related factor/heme oxygenase-1 axis is critical for the inflammatory features of type 2 diabetes-associated osteoarthritis. *J Biol Chem* 2017. doi:10.1074/jbc.M117.802157.
- [73] Hamada D, Maynard R, Schott E, Drinkwater CJ, Ketz JP, Kates SL, et al. Insulin Suppresses TNF-dependent Early Osteoarthritic Changes Associated with Obesity and Type 2 Diabetes. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2015. doi:10.1002/art.39561.
- [74] Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1539–41. doi:10.1136/ard.2005.039263.
- [75] de Munter W, van den Bosch MH, Slöetjes AW, Croce KJ, Vogl T, Roth J, et al. High LDL levels lead to increased synovial inflammation and accelerated ectopic bone formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2016;24:844–55. doi:10.1016/j.joca.2015.11.016.
- [76] Gierman LM, Kühnast S, Koudijs A, Pieterman EJ, Kloppenburg M, van Osch GJVM, et al. Osteoarthritis development is induced by increased dietary cholesterol and can be inhibited by atorvastatin in APOE*3Leiden.CETP mice--a translational model for atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:921–7. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203248.
- [77] Chan PB, Wen C. Spontaneous hypertensive rat exhibits bone and meniscus phenotypes of osteoarthritis: is it an appropriate control for MetS-associated OA? *Ann Rheum Dis* 2018;77:e25. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211995.
- [78] Collins KH, Paul HA, Reimer RA, Seerattan RA, Hart DA, Herzog W. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model. *Osteoarthr Cartil* 2015;23:1989–98. doi:10.1016/j.joca.2015.03.014.
- [79] Ulici V, Kelley KL, Azcarate-Peril MA, Cleveland RJ, Sartor RB, Schwartz TA, et al. Osteoarthritis induced by destabilization of the medial meniscus is reduced in germ-free mice. *Osteoarthr Cartil* 2018. doi:10.1016/j.joca.2018.05.016.
- [80] Schott EM, Farnsworth CW, Grier A, Lillis JA, Soniwala S, Dadourian GH, et al. Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight* 2018;3. doi:10.1172/jci.insight.95997.

- [81] Huang ZY, Stabler T, Pei FX, Kraus VB. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation. *Osteoarthritis Cartilage* 2016. doi:10.1016/j.joca.2016.05.008.
- [82] Collins KH, Paul HA, Hart DA, Reimer RA, Smith IC, Rios JL, et al. A High-Fat High-Sucrose Diet Rapidly Alters Muscle Integrity, Inflammation and Gut Microbiota in Male Rats. *Sci Rep* 2016;6:37278. doi:10.1038/srep37278.
- [83] Collins KH, Herzog W, MacDonald GZ, Reimer RA, Rios JL, Smith IC, et al. Obesity, Metabolic Syndrome, and Musculoskeletal Disease: Common Inflammatory Pathways Suggest a Central Role for Loss of Muscle Integrity. *Front Physiol* 2018;9:112. doi:10.3389/fphys.2018.00112.
- [84] Lee S, Kim T-N, Kim S-H. Sarcopenic obesity is more closely associated with knee osteoarthritis than is nonsarcopenic obesity: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2012;64:3947–54. doi:10.1002/art.37696.
- [85] Hamdi A, Albaghdadi AT, Ghalimah B, Alnowiser A, Ahmad A, Altaf A. Bariatric surgery improves knee function and not knee pain in the early postoperative period. *J Orthop Surg Res* 2018;13:82. doi:10.1186/s13018-018-0803-4.
- [86] Stefanik JJ, Felson DT, Apovian CM, Niu J, Clancy MM, LaValley MP, et al. Changes in Pain Sensitization after Bariatric Surgery. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018. doi:10.1002/acr.23513.
- [87] King WC, Chen J-Y, Belle SH, Courcoulas AP, Dakin GF, Elder KA, et al. Change in Pain and Physical Function Following Bariatric Surgery for Severe Obesity. *JAMA* 2016;315:1362–71. doi:10.1001/jama.2016.3010.
- [88] Gersing AS, Schwaiger BJ, Nevitt MC, Joseph GB, Chanchek N, Guimaraes JB, et al. Is Weight Loss Associated with Less Progression of Changes in Knee Articular Cartilage among Obese and Overweight Patients as Assessed with MR Imaging over 48 Months? Data from the Osteoarthritis Initiative. *Radiology* 2017;161:1005. doi:10.1148/radiol.2017161005.
- [89] Serebrakian AT, Poulos T, Liebl H, Joseph GB, Lai A, Nevitt MC, et al. Weight loss over 48 months is associated with reduced progression of cartilage T2 relaxation time values: data from the osteoarthritis initiative. *J Magn Reson Imaging* 2015;41:1272–80. doi:10.1002/jmri.24630.
- [90] Chen Y-J, Chan D-C, Lan K-C, Wang C-C, Chen C-M, Chao S-C, et al. PPAR γ is involved in the hyperglycemia-induced inflammatory responses and collagen degradation in human chondrocytes and diabetic mouse cartilages. *J Orthop Res* 2015;33:373–81. doi:10.1002/jor.22770.
- [91] Nielen JTH, de Vries F, Dagnelie PC, van den Bemt BJF, Emans PJ, Lalmohamed A, et al. Use of thiazolidinediones and the risk of elective hip or knee replacement: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:370–8. doi:10.1111/bcp.12786.
- [92] El Karib AO, Al-Ani B, Al-Hashem F, Dallak M, Bin-Jaliah I, El-Gamal B, et al. Insulin and vanadium protect against osteoarthritis development secondary to diabetes mellitus in rats. *Arch Physiol Biochem* 2016;122:148–54. doi:10.3109/13813455.2016.1159698.
- [93] Al-Jarallah K, Shehab D, Abdella N, Al Mohamedy H, Abraham M. Knee Osteoarthritis in Type 2 Diabetes Mellitus: Does Insulin Therapy Retard Osteophyte Formation? *Med Princ Pract* 2016;25:12–7. doi:10.1159/000441418.
- [94] Barnett LA, Jordan KP, Edwards JJ, van der Windt DA. Does metformin protect against osteoarthritis? An electronic health record cohort study. *Prim Health Care Res Dev* 2017;18:623–8. doi:10.1017/S1463423617000287.
- [95] Eymard F, Parsons C, Edwards MH, Petit-Dop F, Reginster J-Y, Bruyère O, et al. Statin use and knee osteoarthritis progression: Results from a post-hoc analysis of the SEKOIA trial. *Joint Bone Spine* 2017. doi:10.1016/j.jbspin.2017.09.014.
- [96] Cheng Y-Y, Kao C-L, Lin S-Y, Chang S-T, Wei T-S, Chang S-N, et al. Effect of an increased dosage of statins on spinal degenerative joint disease: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2018;8:e017442. doi:10.1136/bmjopen-2017-017442.

- 1 [97] Driban JB, Lo GH, Eaton CB, Lapane KL, Nevitt M, Harvey WF, et al. Exploratory analysis of
2 osteoarthritis progression among medication users: data from the Osteoarthritis Initiative.
3 *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016;8:207–19. doi:10.1177/1759720X16664323.
- 4 [98] Valdes AM, Abhishek A, Muir K, Zhang W, Maciewicz RA, Doherty M. Association of Beta-
5 Blocker Use With Less Prevalent Joint Pain and Lower Opioid Requirement in People With
6 Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1076–81. doi:10.1002/acr.23091.
- 7 [99] Takamatsu A, Ohkawara B, Ito M, Masuda A, Sakai T, Ishiguro N, et al. Verapamil protects
8 against cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling. *PLoS ONE*
9 2014;9:e92699. doi:10.1371/journal.pone.0092699.
- 10 [100] Al-Hashem F, El Karib AO, Bin-Jaliah I, Dallak M, Sakr HF, Eid RA, et al. Exercise protects against
11 insulin-dependent diabetes-induced osteoarthritis in rats: A scanning electron microscopy
12 study. *Ultrastruct Pathol* 2017;41:252–7. doi:10.1080/01913123.2017.1313346.
- 13 [101] Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Yan Z, Guilak F. Induction of osteoarthritis and metabolic
14 inflammation by a very high-fat diet in mice: effects of short-term exercise. *Arthritis Rheum*
15 2012;64:443–53. doi:10.1002/art.33332.
- 16 [102] Mihalko SL, Cox P, Beavers DP, Miller GD, Nicklas BJ, Lyles M, et al. Effect of intensive diet and
17 exercise on self-efficacy in overweight and obese adults with knee osteoarthritis: The IDEA
18 randomized clinical trial. *Transl Behav Med* 2018. doi:10.1093/tbm/iby037.
- 19 [103] Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc*
20 *Biol* 2005;78:819–35. doi:10.1189/jlb.0505247.
- 21 [104] Gomes WF, Lacerda ACR, Mendonça VA, Arrieiro AN, Fonseca SF, Amorim MR, et al. Effect of
22 exercise on the plasma BDNF levels in elderly women with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*
23 2014;34:841–6. doi:10.1007/s00296-013-2786-0.
- 24 [105] Hyldahl RD, Evans A, Kwon S, Ridge ST, Robinson E, Hopkins JT, et al. Running decreases knee
25 intra-articular cytokine and cartilage oligomeric matrix concentrations: a pilot study. *Eur J*
26 *Appl Physiol* 2016;116:2305–14. doi:10.1007/s00421-016-3474-z.

Régime « occidental »
(riche en graisse/ hypercalorique)

Obésité viscérale

Dysbiose

Sarcopénie

Surpoids

Production systémique : cytokines,
adipokines, ERO, acides gras

Diabète-insulino-résistance

HTA

Dyslipidémie

STRESS MECANIQUE

STRESS METABOLIQUE

ARTHROSE ASSOCIEE AU SYNDROME METABOLIQUE