



HAL
open science

Dépenses énergétiques et complications nutritionnelles de la polyarthrite rhumatoïde : syndrome métabolique, cachexie rhumatoïde

Marie Hugo

► **To cite this version:**

Marie Hugo. Dépenses énergétiques et complications nutritionnelles de la polyarthrite rhumatoïde : syndrome métabolique, cachexie rhumatoïde. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01080812

HAL Id: dumas-01080812

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01080812>

Submitted on 6 Nov 2014

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.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2014

Thèse N° 3040

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

Marie HUGO

Née le 19 décembre 1985 à Paris XV^e

Le 09 septembre 2014

**DÉPENSES ÉNERGÉTIQUES ET COMPLICATIONS
NUTRITIONNELLES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :
SYNDROME MÉTABOLIQUE, CACHEXIE RHUMATOÏDE**

Directeur de thèse

Monsieur Vincent RIGALLEAU, Professeur

Membres du jury

Monsieur Henri GIN, Professeur

Monsieur Antoine TABARIN, Professeur

Monsieur Thierry SCHAEVERBEKE, Professeur

Monsieur Philippe GOSSE, Docteur

Président du jury

juge

juge

juge

Rapporteur

Madame Nadia MEHSEN, Docteur

Je dédie cette thèse :

À ma famille,

À mes parents, vous m'avez soutenue tout au long de mes études, mais surtout vous avez toujours été présents à mes côtés, je vous aime ; merci maman, pour ta relecture attentive ;
À mes frères Charles et Paul, qui m'ont supportée tout au long de mon externat parisien et qui sont toujours là pour moi ;
À ma grand-mère, qui m'a toujours poussé à être moi-même, à croire en moi ;
À la mémoire de mon grand-père qui était si fier d'avoir une petite-fille médecin ;
Et bien sûr à l'ensemble de ma famille, particulièrement à Marie-France, Stéphanie, Margaux pour votre affection, votre présence et tous ces supers moments passés à vos côtés.

À mes amis,

Tout d'abord, mes amies parisiennes :

à Léa, ma meilleure amie depuis 23 ans, avec toi j'ai découvert la vie, on a partagé tellement de bons moments ;
à ma bande d'architectes Léa, Sixtine, Nicolas et Simon, chaque année, en venant à Bordeaux, vous me faites redécouvrir cette ville, à toutes nos soirées parisiennes ;
à mes copines de médecine : Camille.

Mais aussi mes co-internes devenues mes copines bordelaises :

Caroline D, 1^{re} co-interne, 1^{re} amie bordelaise, ça ne s'oublie pas ;
Caroline H, avec toi j'ai découvert Bordeaux, le bassin, mais également partagé des week-ends géniaux à Mirepeisset et des supers voyages en Andalousie, en Sicile et au Portugal ;
Axelle, depuis notre rencontre à Bayonne été 2012, 6 mois de rêve à l'internat, les fêtes de Bayonne, on ne se quitte plus, à tous nos goûters et nos virées shopping, qui ne font pas toujours rire mon banquier ;
Célia, merci pour ton soutien, tu as été présente à chaque étape de ma thèse mais aussi à toutes nos soirées ;
à mes co-internes avec qui j'ai partagé des supers stages, Anna, Cécile, Marine, Jennifer ...

À mes externes,

Eh oui, j'ai toujours adoré passer du temps à essayer de vous apprendre des choses et vous me l'avez toujours bien rendu, à toutes nos soirées ...

À mes chefs,

Marie Laure, ta gentillesse et ta patience m'ont permis un apprentissage en douceur de l'endocrinologie ;
Laurence et Delphine : pour ces 6 mois de bonheur et de travail à vos côtés, mes 1^{re} consultations en solo ;
Antoine, avec toi la cardio ne me fait plus peur et l'ECG n'a plus de mystère ou presque ;
Nicolas, Marie Elise, Christophe : pour la découverte des articulations gonflées, douloureuses, les radiographies, les IRMs, les échos ; à vos côtés, ce fut un plaisir.

À Thomas,

Pour m'avoir soutenu tout au long de ma thèse, dès l'inclusion des patients jusqu'à l'aboutissement, merci pour ton aide précieuse et pour ta gentillesse.

À mes cadres : Francine et Patricia, vous tenez vos services avec des mains de fer et c'est un véritable plaisir de vous avoir eu à mes côtés.

À mes infirmières et aides soignantes : tous les jours de mon internat, vous m'avez donné envie de travailler à l'hôpital, en équipe, même si ce n'est pas toujours simple. Vous avez toujours eu le bon mot quand je baissais les bras, merci.

À mes secrétaires : toujours au petit soin, à toujours, ou presque, vouloir me rendre service. Merci pour votre écoute attentive quand j'en avais besoin.

J'exprime toute ma reconnaissance et adresse mes remerciements aux membres du jury de cette thèse :

Monsieur le Professeur Henri GIN, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

C'est à vos côtés que j'ai débuté ma formation en diabétologie, et que mon envie de me spécialiser dans cette discipline s'est confirmée.

Vous m'avez toujours beaucoup impressionnée, j'ai eu un immense plaisir à travailler à vos côtés même si je sais que vous allez bientôt partir. Merci de m'avoir fait confiance.

Veillez trouver, dans ce modeste travail, l'expression de mon admiration et de ma gratitude.

Monsieur le Professeur Antoine TABARIN, votre passion pour l'endocrinologie m'a beaucoup appris. Veuillez trouver ici la marque de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE, je vous remercie pour votre accueil dans votre service et votre soutien tout au long de la réalisation de mon travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Philippe GOSSE, votre gentillesse, votre dévouement auprès de vos patients, l'étendue de vos connaissances m'ont conquise lorsque vous m'avez accueillie dans votre service, je me souviendrai de ces visites à vos côtés. Veuillez trouver l'assurance de mon plus grand respect.

Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU, je vous remercie pour votre disponibilité, vos encouragements et vos conseils tout au long de ce travail. J'ai apprécié vos qualités scientifiques qui m'ont permis d'avancer. Merci de m'avoir fait confiance en me confiant le poste de CCA en diabétologie qui me donne tant de plaisir. Veuillez accepter l'expression de ma profonde reconnaissance.

Madame le Docteur Nadia MEHSEN, j'ai eu la chance de profiter de ta gentillesse, ta douceur et ta compétence. Après m'avoir soutenue tout au long de la réalisation de mon travail, tu as accepté d'être le rapporteur de cette thèse, je te remercie pour tes encouragements. Trouve ici la marque de ma sincère reconnaissance.

Liste des abréviations

Anticorps anti CCP : anticorps anti peptides citrullinés

BCM : Body Cell Mass = Masse cellulaire corporelle

CR : Cachexie Rhumatoïde

DAS 28 VS : Score d'activité de la maladie

DE-AP : Dépense Energétique liée à l'Activité Physique (aussi abrégée : DEA : Dépense Energétique Active)

DE-PP : Dépense Energétique Post Prandiale

DER : Dépense Energétique de Repos

DET : Dépense Energétique Totale

DMARD : Disease Modifying Antirheumatic Drug : Traitement de fond de la PR

DXA : absorptiométrie biphotonique (Dual X Ray Absorptiometry)

ECF : Extracellular Fluid

FFM : Fat Free Mass = Masse non grasse

FFMI : Fat Free Mass Index = Index de masse non grasse

FM : Fat Mass = Masse grasse = MG

FMI : Fat Mass Index = Index de masse grasse

FR : Facteur Rhumatoïde

GAJ : Glycémie A Jeun

HAQ : Score d'incapacité fonctionnelle

HDL : High Density Lipoprotein

HOMA : Homeostasis Model Assessment = Insulinorésistance

HTA : Hypertension artérielle

IL 6 : Interleukine 6

IMC : Index de Masse Corporelle

LBM : Lean Body Masse = Masse maigre

LDL : Low Density Lipoprotein

MET : équivalent métabolique = rapport de l'activité sur la demande du métabolisme de base

MTX : Méthotrexate

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

QR : Quotient Respiratoire

SM : Syndrome Métabolique

TNF alpha : Tumor Necrosis Factor alpha

Table des matières

Introduction	9
I. Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde	11
1. Physiopathologie	11
2. Clinique	12
3. Paraclinique	12
3.1. Bilan biologique	12
3.2. Imagerie.....	12
4. Diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde	13
<i>Figure 1 : Critères ACR 1987</i>	13
<i>Figure 2 : Nouveaux critères diagnostics ACR/EULAR 2010</i>	14
<i>Figure 3 : Evaluation de l'activité clinique de la PR : score DAS 28</i>	15
5. Prise en charge thérapeutique de la PR	15
5.1. Traitement symptomatique	16
5.2. Traitement de fond	16
5.2.1. DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drug)	16
5.2.2. Biothérapie	17
5.2.2.1. Les anti TNF alpha	18
5.2.2.2. Les anti IL 6	18
5.2.2.3. Inhibiteur de la co-stimulation	19
II. Retentissement nutritionnel et métabolique de la PR	20
1. Retentissement nutritionnel dans la PR	20
1.1. Définition de la composition corporelle	20
1.2. Mesure de la composition corporelle.....	20
<i>Figure 4 : Les différents compartiments de l'organisme</i>	21
1.3. La cachexie rhumatoïde	21
1.4. Définition de la dépense énergétique	22
1.5. Retentissement nutritionnel de l'inflammation chronique dans la PR	23
2. Retentissement de l'inflammation chronique sur l'activité physique dans la PR	24
3. Retentissement métabolique dans la PR	24
3.1. Définition de l'insulinorésistance	24
3.2. L'insulinorésistance dans la PR	25
3.3. Définition du syndrome métabolique	26

Tableau 1 : Différentes définitions du syndrome métabolique	26
3.4. Prévalence du syndrome métabolique dans la PR	27
3.5. Risque cardio-vasculaire dans la PR	28
Justification de ce travail	28
Sujets et méthodes	30
1. Caractéristiques de la maladie	30
2. Les éléments du syndrome métabolique	31
3. Évaluation de l'état nutritionnel	31
4. Évaluation de la dépense énergétique	32
5. Données de l'actimétrie	33
Analyses statistiques	34
Résultats	35
1. Caractéristiques de la maladie et état nutritionnel	35
1.1. Concernant la durée de la maladie	36
1.1.1. Données générales	36
1.1.2. Données de l'actimètre	36
Graphique 1 : Durée de l'activité physique en fonction de la durée de la maladie	37
1.1.3. État nutritionnel	37
1.1.4. Syndrome métabolique	38
Graphique 2 : Fréquence du syndrome métabolique en fonction de la durée de la maladie.. 38	
Graphique 3 : Degré d'insulinorésistance (HOMA) en fonction de la durée de la maladie ...39	
1.2. Concernant l'activité de la maladie DAS 28 VS	40
1.2.1. Données générales	40
1.2.2. Données de l'actimètre	40
1.2.3. État nutritionnel	41
Graphique 4 : Degré d'hypermétabolisme en fonction de l'activité de la maladie	41
1.2.4. Syndrome métabolique	42
Graphique 5 : Degré d'insulinorésistance en fonction de l'activité de la maladie	43

2. Complications nutritionnelles de la polyarthrite rhumatoïde	44
2.1. Le syndrome métabolique chez nos patients	44
2.1.1. Données générales	44
2.1.2. Données de l'actimètre	45
2.1.3. État nutritionnel	45
2.1.4. État métabolique	46
2.2. Concernant l'existence d'une cachexie rhumatoïde	47
2.2.1. Données générales	47
2.2.2. Données de l'actimètre	47
2.2.3. État nutritionnel	48
2.2.4. Syndrome métabolique	49
2.3. Complications nutritionnelles des PR : syndrome métabolique et/ou cachexie rhumatoïde ?	49
2.3.1. Facteurs associés à la présence d'une complication nutritionnelle	50
2.3.1.1. Données générales	50
2.3.1.2. Données de l'actimètre	51
2.3.1.3. État nutritionnel	51
2.3.1.4. Syndrome métabolique	52
2.3.2. Facteur différenciant le syndrome métabolique de la cachexie rhumatoïde ...	53
2.3.2.1. Données générales	53
2.3.2.2. Données de l'actimètre	54
2.3.2.3. État nutritionnel	54
2.3.2.4. Syndrome métabolique	55
Discussion	56
1. Rappel des résultats	56
2. Caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde, et état nutritionnel	56
3. Les complications nutritionnelles de la polyarthrite rhumatoïde	60
4. Intérêts pratiques de notre étude	66
5. Les limites de notre étude	73
6. Conclusion	75
Bibliographie	76
Annexe : Indice fonctionnel HAQ	83
Serment d'Hippocrate	85

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire, chronique, systémique, caractérisée par une polyarthrite symétrique et destructrice conduisant à une incapacité et une augmentation du taux de mortalité par rapport à la population générale. Elle touche principalement les femmes (ratio 3/1) entre 40 et 60 ans, et est associée à un risque de dénutrition, la cachexie rhumatoïde (1).

La cachexie rhumatoïde (CR) est définie par une perte de masse non grasse (Fat Free Mass : FFM) associée à une masse grasse (Fat Mass : FM) stable ou augmentée avec un poids donc un index de masse corporelle (IMC) stable ou augmenté (2).

La FFM comprend la masse cellulaire active compartiment indispensable actif sur le plan métabolique, constitué des muscles squelettiques, des viscères et du système immunitaire.

Le BCM subit une perte protéique liée à l'élévation des cytokines pro-inflammatoire (notamment TNF alpha, IL6, IL1) (3). On note également une augmentation de la dépense énergétique de repos (DER) et une diminution de la dépense énergétique totale (DET) liée à une dépense énergétique liée à l'activité physique (DE-AP) diminuée. La CR est responsable d'une diminution de la capacité fonctionnelle, d'une altération de la qualité de vie et d'une augmentation de la morbidité cardio-vasculaire et de la mortalité (cardio-vasculaire, infections, maladies respiratoires) (4).

PR précoce et état nutritionnel

La PR est une affection hétérogène, il n'y a pas de test biologique ou radiographique suffisamment sensible et spécifique pour affirmer le diagnostic de PR à sa phase aiguë.

Le diagnostic doit être aussi précoce que possible car c'est au stade du début de la maladie que les traitements ont le plus de chance d'être efficaces. Cette « fenêtre d'opportunité thérapeutique » est d'autant plus capitale qu'à ce stade de la maladie, il n'existe aucune déformation ou lésion radiologique.

Le traitement de la PR a fortement évolué ces 25 dernières années, avec l'arrivée des DMARDs, du methotrexate et des biothérapies, qui diminuent l'activité de la maladie et la destruction articulaire et limitent ainsi son handicap (5, 6).

Ces évolutions ont-elles modifié l'état nutritionnel et métabolique des patients atteints de PR ?

À Bordeaux, un premier travail a été réalisé par le Dr Pierreisnard concernant l'effet du Tocilizumab (anti IL6) chez 20 patients souffrant de PR évoluées (avec une médiane de durée de maladie de 13 ans), mettant en évidence (81) :

- avant traitement, un hypermétabolisme chez les patients présentant une PR active avec une prévalence de CR entre 20 et 30 % en fonction des seuils de définition ;
- sous traitement par Tocilizumab, une diminution de la DER, nette à court terme (mais non significative après 3 mois) ;
- mais une élévation significative de la DET et de l'intensité de l'activité physique ;
- pas de variation significative du poids ni de la composition corporelle.

Ces résultats suscitent de nouvelles questions :

1- À quel moment apparaît l'hypermétabolisme chez les patients porteurs de PR ? La prévalence de CR est-elle la même chez des patients souffrant d'une PR plus récente ? Le retentissement nutritionnel, métabolique et sur l'activité physique est-il différent chez les PR récentes ?

2- Chez les patients déjà étudiés dans le travail du Dr Pierreisnard, il existait des différences intéressantes concernant les niveaux de dépense énergétique, en fonction de l'état nutritionnel des patients (existence d'une obésité ou non), et de leur traitement (corticothérapie ou non, méthotrexate ou non) : ces différences sont à la limite du seuil de significativité, et l'accroissement de l'effectif devrait permettre de les consolider.

Nos objectifs

Nous avons donc réalisé une étude transversale au CHU de Bordeaux dans le service de rhumatologie du Professeur Schaeverbeke en collaboration avec le service de nutrition du Professeur Gin.

L'objectif principal est d'étudier l'état nutritionnel et la dépense énergétique dans notre cohorte de patients et d'évaluer les variations en fonction de l'ancienneté et de l'activité de la maladie.

Les objectifs secondaires sont de définir la prévalence de syndrome métabolique, d'insulinorésistance et de cachexie rhumatoïde ainsi que de traitement par corticothérapie ou de méthotrexate dans notre cohorte, et de préciser si ces caractéristiques sont associées à des niveaux de dépenses énergétiques différents.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. C'est une affection polyfactorielle relevant de facteurs psychologiques, endocriniens, environnementaux, génétiques et immunologiques. La prévalence est estimée entre 0,3 et 0,8 % dans la population adulte touchant principalement les femmes (ratio 3/1) entre 40 et 60 ans, elle est 2 à 3 fois plus fréquente chez les parents des sujets atteints. Elle est caractérisée par une polyarthrite symétrique et destructrice conduisant à une incapacité et à une augmentation du taux de mortalité principalement cardio-vasculaire par rapport à la population générale (1).

I. GÉNÉRALITÉS SUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

1. Physiopathologie

Plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la PR : un terrain génétique prédisposé, des facteurs environnementaux (ex : tabac, infections) et des facteurs intrinsèques (ex : hormones). L'origine du conflit immunologique n'est probablement pas dans les articulations mais au niveau des muqueuses du tractus aérodigestif (7).

Lorsque tous ces facteurs sont réunis, ils déclenchent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée affectant tout particulièrement la membrane synoviale. La synoviale est une structure mince habituellement pauci-cellulaire avec une couche bordante. La synoviale rhumatoïde est infiltrée par de nombreuses cellules comprenant principalement des macrophages et des lymphocytes T CD4+, des lymphocytes B qui s'organisent en agrégats lymphoïdes avec parfois des centres germinaux dont la structure rappelle parfois celle d'un ganglion. Cette synoviale rhumatoïde se caractérise également par :

- une prolifération de la couche bordante qui est composée surtout des synoviocytes fibroblastiques et forme « le pannus » ;
- une vascularisation importante suite à la formation de nombreux néo-vaisseaux sanguins (néoangiogénèse).

L'inflammation de la synoviale ou synovite implique de nombreux acteurs cellulaires, extracellulaires et intracellulaires. Après la reconnaissance d'un antigène, les lymphocytes activés migrent dans l'articulation. Le recrutement des cellules circulantes dans la synoviale va entraîner la libération de nombreux médiateurs de l'inflammation responsable de la synovite. Certaines cytokines (TNF, IL-6, IL-1) sont de puissants inducteurs des voies de signalisation impliquées dans la synthèse d'agents pro-inflammatoire, favorisant l'angiogénèse et le recrutement des cellules dans la synoviale. La destruction ostéoarticulaire

est la conséquence de la prolifération pseudo-tumorale de la synoviale et de l'action des cytokines (8).

2. Clinique

Dans 70 % des cas, il s'agit d'une oligo ou polyarthrite distale d'apparition progressive, bilatérale, le plus souvent symétrique, touchant les poignets et une ou plusieurs articulations métacarpophalangiennes (MCP) ou interphalangiennes proximales (IPP), les interphalangiennes distales (IPD) sont habituellement respectées. À la phase de début, on observe fréquemment des métatarsalgies bilatérales. La PR est le plus souvent « nue » c'est-à-dire sans atteinte axiale ou extra-articulaire Les douleurs sont d'horaire inflammatoire avec un réveil nocturne et un dérouillage matinal supérieur à 30 minutes.

Le signe clinique à la palpation est la synovite caractérisée par un gonflement articulaire rénitent.

3. Paraclinique

3.1. Bilan biologique

- Dans 90 % des cas, il existe un syndrome inflammatoire non spécifique, avec augmentation de la VS et/ou de la CRP, son absence s'élimine pas le diagnostic.

- Le facteur rhumatoïde (FR) est un anticorps anti-gammaglobulinique, le plus souvent de la classe des IgM, sa spécificité est très variable. La présence d'un taux significatif au stade précoce est un élément de mauvais pronostic. Mais la présence de facteur rhumatoïde est loin d'être synonyme de PR : le FR n'est ni indispensable ni suffisant pour affirmer le diagnostic. Sa spécificité est de 75 à 85 % et sa sensibilité de 70 à 80 %

- Les anticorps anti peptides citrullinés (anti CCP) sont spécifiques de la PR (95 %) et prédictifs d'une maladie persistante et érosive, ils sont principalement produits par les cellules plasmiques de la membrane synoviale.

- Les anticorps anti-nucléaires doivent être dosés afin d'éliminer une maladie lupique.

3.2. Imagerie

Des radiographies bilatérales et comparatives des mains, des poignets et des pieds sont réalisées en 1^{re} intention afin d'éliminer les diagnostics différentiels et de rechercher des lésions érosives ou un pincement de l'interligne articulaire dont la présence est un facteur de mauvais pronostic. Elles permettront également de suivre l'évolution.

4. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde

La PR est une affection hétérogène, il n'y a pas de test biologique ou radiographique suffisamment sensible et spécifique pour affirmer le diagnostic de PR à sa phase aiguë.

Le diagnostic doit être aussi précoce que possible car c'est au stade du début de la maladie que les traitements ont le plus de chance d'être efficaces. Cette « fenêtre d'opportunité thérapeutique » est d'autant plus capitale qu'à ce stade de la maladie il n'existe aucune déformation ou lésion radiologique (9).

La durée entre le début des symptômes et le diagnostic est un déterminant variable des atteintes articulaires et affecte la chance d'une rémission et de l'évolution au long terme.

Cependant le diagnostic de PR débutante est difficile et repose sur un faisceau d'arguments cliniques et parfois biologiques.

L'élévation des auto-anticorps (FR et anti CCP) et des marqueurs inflammatoires (VS, CRP) peut précéder les manifestations cliniques de plusieurs années témoignant de l'existence d'une phase pré-clinique (7).

Les critères ACR 1987 ont une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 89,3 %, mais sont peu performants pour le diagnostic précoce de PR.

Figure 1 : Critères ACR 1987

1. Raideur matinale (articulaire ou périarticulaire) d'au moins une heure.
2. Arthrite d'au moins trois articulations (atteinte simultanée constatée par un médecin et due à une tuméfaction des tissus mous ou à un épanchement articulaire. Les 14 régions concernées sont les IPP MCP poignets coudes genoux et chevilles).
3. Arthrite des articulations de la main (au moins une région tuméfiée au niveau des IPP MCP ou poignets).
4. Arthrite symétrique (atteinte simultanée et bilatérale des articulations ou groupes d'articulations définis en 2. L'atteinte simultanée des IPP MCP et MTP est acceptable même en l'absence de symétrie parfaite).
5. Nodules rhumatoïdes (nodosités sous-cutanées constatées par un médecin sur des crêtes osseuses ou des surfaces d'extension ou en situation périarticulaire).
6. présence du facteur rhumatoïde
7. Lésions radiologiques typiques sur les clichés des mains et des poignets (démminéralisation en bande évidente ou érosions osseuses).

Une nouvelle classification, à but diagnostique, a donc été mise en place en 2010 afin d'optimiser le diagnostic précoce, d'identifier les formes à haut risque d'atteintes érosives et d'aider à la décision thérapeutique. L'objectif primaire est de minimiser voir de prévenir les séquelles articulaires et d'améliorer l'évolution au long terme.

Elle prend en compte 4 types d'items pondérés :

- nombre d'articulations gonflées ou douloureuses à la pression ou à l'imagerie (IRM, échographie). Les articulations IPD, 1^{re} métatarso-phalangienne et 1^{re} métacarpocarpienne ne sont pas comptabilisées ;
- sérologie : présence de FR et AC anti CCP et titre faible ou élevé (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) ;
- réponse inflammatoire biologique à la phase aiguë : VS et CRP ;
- durée des symptômes : durée maximale évaluée par le patient depuis la première synovite d'une articulation de plus ou moins 6 semaines.

Un total ≥ 6 permet le diagnostic positif de la PR, et l'existence d'atteinte articulaire – telle que des érosions, des nodules – ou d'une raideur matinale n'est plus nécessaire au diagnostic. Si le patient a des érosions radiologiques typiques de PR, il répond également aux critères même si le score n'est pas validé (1).

Figure 2 : Nouveaux critères diagnostics ACR/EULAR 2010

Type d'atteinte articulaire (0-5)	
1 articulation moyenne ou grosse	0
2-10 articulations moyennes ou grosses	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
>10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
Ni FR ni ACPA	0
Au moins un test faiblement positif	2
Au moins un test fortement positif	3
Durée de la synovite (0-1)	
<6 semaines	0
>6 semaines	1
Marqueurs de l'inflammation (0-1)	
Ni CRP ni VS élevée	0
CRP ou VS élevée	1

Il est recommandé d'évaluer l'activité clinique de la PR grâce au score DAS 28. C'est un critère validé, qui tient compte de l'évaluation de la douleur et du nombre de synovites sur les 28 sites articulaires proposés par European League Against Rheumatism (EULAR), de la valeur de la VS ou de la CRP et de l'appréciation globale du patient sur une échelle visuelle analogique de 100 mm.

Il s'agit d'un bon outil sensible permettant de discriminer les stades d'activité faible ($\geq 2,6$ et $< 3,2$), modérée ($\geq 3,2$ et $\leq 5,1$) et sévère ($> 5,1$). On parle de rémission lorsqu'il est $< 2,6$ (10).

Figure 3 : Évaluation de l'activité clinique de la PR : score DAS 28

Calcul

DAS= 0,55 x(Indice artulaire : 28) + 0,284 x(synovites : 28) + 0,33 x log VS + 0,0142 x appréciation globale du patient

	<input type="text"/>	Épaule (M)	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	Coude (M+P)	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	Poignet (M)	<input type="text"/>
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Métacarpo-phalangiennes (P)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
V IV III II I		Interphalangiennes proximales (P)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Genou (M)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
V IV III II I			I II III IV V
	<input type="text"/>		<input type="text"/>

En complément de la surveillance de l'activité, une évaluation fonctionnelle doit être réalisée à l'aide de l'auto-questionnaire HAQ afin de mesurer la capacité à effectuer les gestes de la vie quotidienne reflétant de manière la plus globale l'état de santé du patient (11).

Il existe une corrélation positive entre le DAS 28 et l'HAQ permettant de monitorer la progression de la maladie (12).

5. Prise en charge thérapeutique de la PR

L'objectif principal est la prise en charge extrêmement précoce de la maladie afin d'induire une rémission clinique et de prévenir la dégradation radiographique. La rémission est définie comme un stade avec une activité de la maladie nulle ou faible, elle est durable si elle permet l'arrêt de la destruction articulaire (13).

Ceci doit permettre d'appliquer aux patients les plus évolutifs un traitement plus « intensif » dont l'introduction précoce possible d'une biothérapie et ce très précocement dans l'évolution de la maladie, afin de limiter la dégradation articulaire et le handicap fonctionnel ultérieur.

5.1. Traitement symptomatique

- **Antalgique** : de palier 1 seul ou en association avec un palier 2.
- **AINS** utiles pour leur effet anti-inflammatoire et antalgique, mais dont l'utilisation doit être limitée compte tenu de la toxicité digestive et rénale.
- **Corticothérapie** : effet immédiat, permettant, à partir d'une posologie de 5 mg, un ralentissement du développement ou de la progression de la destruction articulaire avec une diminution des douleurs et des gonflements articulaires. Elle doit être utilisée qu'en alternative ou en complément des autres traitements et en cas de polyarthrite rhumatoïde active invalidante, insuffisamment soulagée par les anti-inflammatoires.

5.2. Traitement de fond

Les traitements de fond sont efficaces sur les signes cliniques et biologiques de la maladie et permettent de stopper la progression radiologique. Leur but essentiel est de réduire la fréquence, la durée, l'intensité des poussées et de réduire globalement l'activité du rhumatisme au mieux jusqu'à l'obtention d'une rémission clinique.

Le choix et l'adaptation des traitements de fond doivent être faits en fonction de :

- l'estimation de la sévérité potentielle de la maladie ;
- le rapport bénéfice/risque compte tenu de l'évolutivité de la maladie ;
- la démonstration d'un effet sur la réduction de la progression des signes radiologiques (les anti-TNF α , léflunomide, méthotrexate et sulfasalazine) ;
- l'existence éventuelle de comorbidités associées.

5.2.1. DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drug)

Ils sont capables de ralentir la progression de la maladie.

L'objectif est de démarrer les DMARDs le plus précocement possible, avant même la mise en évidence d'érosions radiographiques afin de prévenir les atteintes articulaires et l'incapacité.

Un traitement par DMARDs commencé avant 12 semaines du début des symptômes multiplie par 2 les chances de rémission et réduit d'1/3 le taux de destructions articulaires (14,15).

Plus de 60 % des patients présentent des érosions articulaires la 1^{re} année de la maladie (16).

Le méthotrexate (MTX) reste le traitement de référence (gold standard) avec un taux de rémission dans 25 % des cas permettant de modifier l'activité de la maladie et de ralentir la progression radiologique (17).

Il a de multiples mécanismes d'action, les 2 principaux sont :

- effet immunodépresseur : c'est un analogue de l'acide folique, inhibant la dihydrofolate réductase et par conséquent bloquant la synthèse des purines nécessaire à la synthèse de l'ADN et de l'ARN ;
- effet anti-inflammatoire : en inhibant la 5 amino-imidazole-4-carboxamide-ribonucléotide-transformylase, il libère de l'adénose, puissant anti-inflammatoire (18).

5.2.2. Biothérapie

La découverte du rôle des cytokines pro-inflammatoires dans la physiopathologie de la PR a permis le développement de composants biologiques ciblant spécifiquement une de ces cytokines. Ces traitements permettent un contrôle rapide et durable de la maladie avec une prévention de la destruction articulaire.

Dans une revue de la littérature, publiée en 2013, il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur l'efficacité clinique et radiologique entre les différentes classes. (19)

Chez les patients présentant une réponse inadéquate au MTX, la biothérapie en association avec le MTX a une meilleure efficacité clinique et radiologique que le MTX seul (19).

Des recommandations ont été publiées concernant la prise en charge thérapeutique : (5)

1) Le traitement des PR précoces (durée de la maladie < 6 mois) :

- un traitement par monothérapie DMARD devant une PR à faible activité ou à activité modérée ou élevée sans facteur de mauvais pronostic ;
- un traitement par combinaison de DMARD devant une PR à activité modérée avec facteur de mauvais pronostic (atteintes extra-articulaires, la limitation fonctionnelle, le FR ou AC anti CCP positifs et les érosions osseuses radiologiques) ;
- un traitement par anti TNF avec ou sans MTX devant une PR d'activité sévère avec facteur de mauvais pronostic.

2) Le traitement des PR établies (durée de la maladie ≥ 6 mois) :

- un traitement par DMARD en monothérapie en cas de PR à faible activité sans facteur de mauvais pronostic ;
- un traitement par MTX monothérapie ou combinaison de DMARD en cas de PR à faible activité avec facteur de mauvais pronostic ou de PR d'activité modéré/élevée. En cas d'échec, un traitement par biothérapie pourrait être introduit en association ou non avec le MTX.

Au total, l'objectif du traitement est d'obtenir une rémission clinique et biologique (DAS 28 CRP < 2,6). Un traitement par biothérapie est indiqué en association au MTX (0,3 mg/kg) et à la corticothérapie (10 mg/j) à dose optimale si elle n'est pas atteinte.

Il existe principalement 5 classes : les anti-TNF, les anti IL 6, les anti IL 1, les anti CD 20 et inhibiteur de la co-stimulation) :

5.2.2.1. Les anti TNF alpha

TNF alpha, cytokine pro-inflammatoire, est un médiateur dans la cachexie rhumatoïde : il stimule le catabolisme protéique des muscles et diminue la sensibilité des muscles squelettiques aux stimuli anaboliques. Il régule négativement l'expression anabolique des hormones locales et systémiques comme IgF1 et l'insulinémie et induit une anorexie et une inactivité physique favorisant le passage en cachexie (20).

Les anti TNF alpha seraient plus aptes à ralentir la progression radiologique.

Les anti TNF alpha permettent un contrôle rapide et durable de la maladie avec une prévention de la destruction articulaire, une amélioration significative de l'activité de la maladie (DAS 28) et de la capacité physique (HAQ) notamment concernant l'activité physique et la prise protéique (21).

5.2.2.2. Les anti IL6

IL 6 joue un rôle central dans la régulation de l'inflammation, dans la réponse immunitaire et dans la défense de l'hôte. Elle est sécrétée par différents tissus notamment par le tissu adipeux responsable de 35 % du taux circulant mais également par les myocytes, les cellules du système immunitaire (macrophages, monocytes) au niveau des sites inflammatoires, les cellules endothéliales et les fibroblastes. IL 6 est impliquée dans de multiples processus immunologiques comme l'activation des cellules T et la prolifération des cellules B (22).

L'IL6 joue un rôle dans la régulation de l'inflammation puisque son taux s'élève en réponse à l'inflammation puis elle diminue la réponse inflammatoire en supprimant la production de TNF alpha et d'IL1 beta (23).

L'élévation d'IL6 est corrélée positivement à l'obésité et à l'insulino-résistance au niveau du foie et du tissu adipeux chez l'homme (22, 23).

Le Tozicilizumab est un anticorps monoclonal humanisé bloquant spécifiquement l'interaction d'IL6 avec son récepteur, son efficacité est liée à l'inhibition de l'activité pro-inflammatoire. Il a été montré une efficacité clinique avec réduction de l'inflammation systémique et amélioration de la capacité physique (HAQ) et de la qualité de vie (24).

5.2.2.3. Inhibiteur de la co-stimulation

L'abatacept est un immunosuppresseur sélectif agissant par modulation sélective de la co-stimulation des lymphocytes T, en mimant l'action physiologique du CTLA-4. Il permet donc de diminuer la production d'antigène spécifique du TNF alpha, interféron gamma et interleukine 2 par les lymphocytes T (16).

Il améliore, en association avec le methotrexate, l'évolution inflammatoire et structurelle avec une diminution des synovites et des ostéites ainsi qu'une inhibition de la progression des erosions (25).

L'abatacept en association avec du MTX a des résultats comparables, à 24 et 52 semaines, sur la qualité de vie (score HAQ), l'amélioration clinique (ACR 50) et le taux de rémission (DAS 28 < 2,6) chez les patients ayant une réponse inadéquate au MTX, comparé aux autres biothérapies (26).

Depuis les 20 dernières années, la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde a donc considérablement évolué, permettant de contrôler le processus inflammatoire, d'induire une rémission clinique et de prévenir la dégradation radiographique.

Parallèlement, il a été mis en évidence que l'élévation des cytokines pro-inflammatoires dans la PR entraînait une perte protéique avec un risque de dénutrition et de cachexie rhumatoïde (CR), elle-même associée à une augmentation de la morbi-mortalité notamment cardiovasculaire, infectieuse et respiratoire (27).

Ces nouvelles thérapeutiques ont-elles permis d'éviter l'apparition de cachexie rhumatoïde ?
Persiste-t-il un retentissement métabolique et nutritionnel après contrôle du processus inflammatoire ?

II. RETENTISSEMENT NUTRITIONNEL ET MÉTABOLIQUE DE LA PR

1. Retentissement nutritionnel dans la PR

La cachexie rhumatoïde (CR) est définie par une diminution de la Fat Free Mass (FFM : masse non grasse = masse maigre et masse musculaire) avec une stabilité ou une élévation de la Fat Mass (FM) et du poids, l'index de masse corporelle (IMC) peut donc être normal voire augmenté (27).

Elle se différencie de la cachexie classique, retrouvée dans des pathologies chroniques, telles que les cancers, caractérisée par une perte de FFM avec une diminution de la FM, du poids et de l'IMC.

1.1. Définition de la composition corporelle

Dans l'organisme, on différencie la masse non grasse (FFM : Fat Free Mass) et la masse grasse (FM : Fat Mass). La principale composante de la FFM, active sur le plan métabolique, est la masse maigre et plus particulièrement la masse cellulaire corporelle (Body Cell Mass, BCM).

La BCM est constituée du muscle squelettique, de la masse cellulaire viscérale et des cellules du système immunitaire. Elle assure les fonctions physiologiques vitales de l'organisme et représente le support de la réponse métabolique au stress (3).

Parallèlement à l'avancée en âge, la masse maigre a tendance à diminuer avec une augmentation de la masse grasse totale se redistribuant principalement dans la région abdominale (28).

1.2. Mesure de la composition corporelle

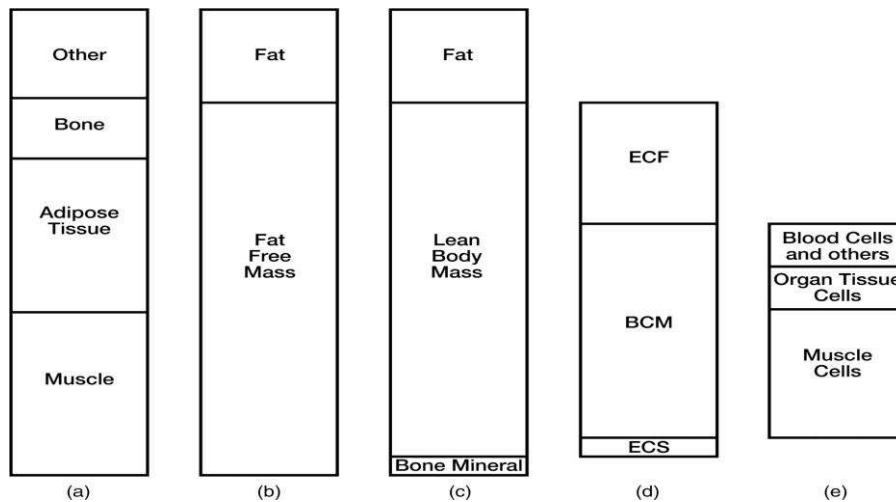
Différentes méthodes sont utilisées :

- Méthodes anthropométriques : IMC, circonférence brachiale, épaisseur tricipitale ;
- Imagerie : TDM, IRM différenciant la masse grasse du tissu squelettique et le tissu adipeux viscéral du tissu adipeux sous cutané ;
- Impédancemétrie : utilisant la résistance au passage au courant alternatif, qui est proportionnelle à l'eau corporelle, elle différencie 2 compartiments : la masse grasse (FM), dont la résistance est plus importante, et la masse non grasse (FFM) ;
- DEXA : absorptiométrie à double faisceaux de rayons X, utilisant l'atténuation du rayonnement en fonction de la composition du tissu ; elle différencie 3

compartiments : masse calcique osseuse et le tissu mou, à savoir la masse grasse et la masse maigre (28).

Figure 4 : Les différents compartiments de l'organisme

- a) TDM/IRM b) impédancemétrie c) DEXA
d) les composants du Lean Body Mass (= masse maigre) e) les composants du BCM



1.3. La cachexie rhumatoïde

La cachexie rhumatoïde est associée à une augmentation de la morbi-mortalité notamment cardio-vasculaire, infectieuse et respiratoire liée à la diminution du BCM mais également à l'augmentation de la FM.

Il est décrit qu'une perte de 5 % du BCM est associée à une augmentation de la morbidité par perte de la force musculaire avec incapacité, altération du métabolisme énergétique et augmentation de la susceptibilité aux infections.

Une perte > 40 % de BCM est prédictive de décès (27).

L'élévation des cytokines inflammatoires, dans la PR, est également responsable d'une altération du métabolisme énergétique et protéique avec réduction de la dépense énergétique totale (DET) et élévation de la dépense énergétique de repos (DER) responsable d'un hypermétabolisme et donc d'une balance énergétique négative.

1.4. Définition de la dépense énergétique

La dépense énergétique totale (DET) dépend de (82) :

- La dépense énergétique de repos (DER) : le matin, à jeun, en neutralité thermique, éveillé. Il s'agit du principal déterminant de la DET. Elle représente la consommation d'énergie nécessaire pour assurer les fonctions vitales de l'organisme. Ces principaux déterminants sont le poids (principalement la masse maigre), l'âge, le sexe, les hormones et le patrimoine génétique.

La DER peut être calculée par l'équation d'Harris et Benedict à partir de l'âge, du sexe, du poids et de la taille ou peut être mesurée à l'aide d'une calorimétrie indirecte en considérant que l'énergie utilisée par l'organisme est égale à l'énergie convertie à partir de l'oxydation des nutriments (lipides, protéines, glucides, alcool), la consommation d'oxygène est le témoin de la dépense énergétique (29).

La DER calculée, à la différence de la DER mesurée, ne prend pas en compte les processus d'hypermétabolisme liés à la PR, entraîne une sous-évaluation de la DER.

En comparant un groupe contrôle avec un groupe souffrant de PR, il existe une différence significative de la DER mesurée par calorimétrie indirecte après ajustement sur l'âge, le sexe et la FFM. Dans le groupe PR, il existe une corrélation positive significative entre la DER et l'âge, la taille, le poids, l'IMC, la FFM et les marqueurs biologiques de l'activité (VS, CRP).

La DER augmente proportionnellement avec la FFM, le poids et l'activité de la maladie.

La FFM, reflet du compartiment métaboliquement actif, est donc un déterminant majeur de DER, qui est négligé dans l'équation d'Harris et Benedict (21).

- La dépense énergétique post-prandiale (DE-PP) par thermogénèse dépendante de la quantité et du type de macronutriments. La prise alimentaire augmente les dépenses énergétiques de l'individu au repos de manière proportionnelle à la quantité d'énergie ingérée.

- La dépense énergétique liée à l'activité physique (DE-AP) dépendante de la durée et de l'intensité de l'activité physique, du poids et modifiée par l'entraînement.

$$\text{Au total, DET (kcal/j) = DER + DE-PP + DE-AP}$$

Dans la PR, l'inflammation chronique est responsable d'une altération du métabolisme énergétique et protéique notamment par l'élévation de cytokines sarcoactives : IL6, TNF

alpha, IL1 beta entraînant une altération de la balance synthèse/dégradation des protéines musculaires.

Il en résulte un hypercatabolisme à l'origine d'une fatigue musculaire, d'une diminution de la dépense énergétique liée à l'activité physique et d'une diminution de la capacité fonctionnelle (3, 31).

1.5. Retentissement nutritionnel de l'inflammation chronique dans la PR (4)

La dégradation des protéines musculaires est notamment liée à la diminution de facteurs anaboliques, tels que l'IgF1 et l'insuline :

- le TNF alpha, principalement, promeut l'insulinorésistance et diminue l'action de l'insuline entraînant une diminution de la masse musculaire squelettique (32).
- les cytokines inflammatoires affectent le taux circulant d'IgF1 par différentes voies :
 - en bloquant la production par le muscle squelettique d'IgF1,
 - par élévation de la production d'IgFBP1 liée à l'hypercatabolisme, l'IgFBP1 est un

régulateur important de l'IgF1 biodisponible.

L'IgF1 est un facteur anabolique important dans le maintien de la masse musculaire et dans l'inhibition de la dégradation protéique, le rapport IgF1/IgFBP1, reflet de l'IgF1 biodisponible, est corrélé positivement à la masse cellulaire active (27, 33).

Il a été mis en évidence, dans les PR, une corrélation significative entre les marqueurs de l'inflammation et ceux de l'activité de la maladie (articulations gonflées / douloureuses, CRP), l'incapacité physique (HAQ) et les paramètres nutritionnels.

Le score HAQ et le nombre d'articulations gonflées sont inversement corrélés à l'albumine. Chez les patients avec une activité élevée (DAS 28 > 5,1), le taux d'albumine est significativement plus bas (34).

Une alimentation adéquate en protéine et en calorie a pour but de maintenir les muscles mais également de prévenir la prise de poids. Étant donné que la DET est diminuée dans la PR avec une tendance à stocker de la masse grasse, il n'y a pas de recommandations d'augmenter les apports énergétiques malgré l'élévation de la DER (2).

La cachexie rhumatoïde peut se développer en présence d'apports protéique et énergétique normaux (34).

Ces modifications métaboliques entraînant une diminution de la masse musculaire, associées aux douleurs, aux gonflements articulaires et à l'altération de la capacité physique, sont responsables d'une diminution de l'activité physique chez les patients souffrant de PR.

2. Retentissement de l'inflammation chronique sur l'activité physique dans la PR

La dépense énergétique totale est plus faible chez les patients avec une PR, principalement due à une DE-AP plus basse. Il a été montré qu'en moyenne les patients avec une PR dépensaient 1034 kJ/jour de moins que le groupe contrôle ce qui compte pour 77 % de la différence de la DET entre les 2 groupes (27).

Il existe une corrélation négative entre l'activité de la maladie (DAS 28, CRP) et l'incapacité physique (HAQ) ainsi qu'une association significative entre la DET et l'âge, l'asthénie et l'activité de la maladie (33).

La sédentarité, plus fréquente chez les patients avec une PR, a une place centrale avec un véritable cercle vicieux en terme de santé et de progression de la maladie, il est donc indispensable de promouvoir l'activité physique.

L'association d'une activité régulière aérobie (marche, vélo) et de renforcement musculaire a pour objectif d'augmenter la capacité aérobie, la force musculaire, la mobilité articulaire et la capacité physique et de diminuer la douleur (2, 31).

Elle est bénéfique à la fois sur la capacité fonctionnelle, le bien-être psychologique et social mais également sur le risque cardio-vasculaire. (35)

En effet, les patients atteints de PR ont une augmentation du risque de maladies cardio-vasculaires, associée aux facteurs de risque traditionnels et à l'augmentation de la masse grasse, du syndrome métabolique (SM) avec insulino-résistance et aux effets de l'inflammation chronique sur l'endothélium (36).

3. Retentissement métabolique dans la PR

3.1. Définition de l'insulino-résistance (37-39)

L'insulino-résistance, définie comme un défaut d'action de l'insuline normalement sécrétée, joue un rôle central dans la régulation de l'homéostasie du glucose.

Il a été montré que chez des sujets de poids normal ($IMC < 27 \text{ kg/m}^2$), ceux présentant une insulino-résistance avaient une tension artérielle systolique et diastolique, des triglycérides et un cholestérol total significativement plus élevés que ceux avec une sensibilité normale à l'insuline. Il est donc important de la mesurer afin d'évaluer le risque cardio-vasculaire, cependant il n'existe pas de formule à partir de données cliniques (38).

Le clamp euglycémique hyperinsulinique est la méthode de référence, cependant elle est complexe et lourde sur le plan de la réalisation pratique.

L'index Homeostasis Model Assessment (HOMA) permet de caractériser les anomalies de la sensibilité et de la sécrétion d'insuline à partir de la concentration de la glycémie et de l'insuline à jeun ($(\text{glycémie à jeun} * \text{insulinémie à jeun})/22.5$) (38).

Il existe une bonne corrélation entre l'index HOMA et le clamp ($r = 0,82$), cependant la reproductibilité est de 10-15 %, son application au niveau individuel doit être prudente (39).

Il permet de faire la part entre un déficit de l'insulinosécrétion des cellules beta et une insulino-résistance sans pour autant quantifier précisément l'insulino-résistance et la définition d'un seuil reste difficile (37).

3.2. L'insulino-résistance dans la PR (32, 40)

TNF alpha promeut l'insulino-résistance en induisant la phosphorylation de la sérine au lieu de la tyrosine d'IRS 1 et en inhibant la phosphorylation d'AKT, IRS 1 et AKT qui font partie de la cascade de signalisation entraînée par la fixation de l'insuline sur son récepteur (41).

Chez les patients atteints de PR, l'insulino-résistance avec l'index HOMA est corrélée positivement significativement à IL6, TNF alpha, CRP, VS, aux calcifications coronariennes et à l'activité de la maladie (DAS 28), cette corrélation persiste après ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC et l'utilisation de corticoïdes (32,40).

Cliniquement, l'insulino-résistance se traduit de façon caractéristique chez un sujet jeune par un acanthosis nigricans lié à la fixation d'insuline en excès sur les récepteurs à IgF1 des kératinocytes et de façon plus constante par le syndrome métabolique.

3.3. Définition du syndrome métabolique (42)

L'association entre un métabolisme glucidique perturbé, un surpoids ou une distribution abdominale des graisses, une dyslipidémie et une hypertension artérielle a conduit au concept de syndrome métabolique, souvent connu sous le terme de syndrome d'insulinorésistance (43).

Sa physiopathologie n'est pas encore totalement connue mais l'insulinorésistance joue un rôle central associée aux facteurs environnementaux (diététique, activité physique) et aux facteurs génétiques. L'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme compensatoire prédisposent les patients à une HTA, une dyslipidémie et un diabète de type 2 responsables d'une augmentation du risque cardio-vasculaire (42).

De nombreuses définitions ont été proposées reprenant toutes le tour de taille, l'hypertension artérielle, le taux de glycémie, de HDL cholestérol et de triglycérides avec des variations concernant les seuils choisis, notamment celui du tour de taille.

Tableau 1 : Différentes définitions du syndrome métabolique

Paramètres	WHO 1999	NCEP ATPIII 2005	IDF 2005
Obligatoire	HOMA > 25 th percentile, GAJ ≥ 1,10g/l ou DT2		≥ 94 cm homme ≥ 88 cm femme
Nombre d'anomalies	≥ 2 de :	≥ 3 de :	≥ 2 de :
Glycémie (mg/dl)		≥ 1 g/l ou traitement	≥ 1 g/l ou traitement
HDL cholestérol	< 0,35 homme < 0,40 femme	< 0,40 homme < 0,50 femme ou traitement hypolipémiant	< 0,40 homme < 0,50 femme ou traitement hypolipémiant
Triglycéride	ou ≥ 1,50g/l	≥ 1,50g/l ou traitement	≥ 1,50g/l ou traitement
HTA	≥ 140/90mmHg ou traitement anti HTA	≥ 140/90mmHg ou traitement anti HTA	≥ 130/85mmHg ou traitement anti HTA
Tour de taille	≥ 94 cm homme ≥ 88 cm femme	≥ 102 cm homme ≥ 88 cm femme	

L'absence de consensus dans la définition du syndrome métabolique rend le dépistage plus compliqué, la définition ATPIII, basé sur le nombre d'anomalies, permet un diagnostic plus pratique (ne nécessitant pas de réaliser un dosage d'insuline) mais moins précis que celui de

l'OMS, tandis que la prévalence du syndrome métabolique semble être moins importante selon les critères de l'OMS. La définition de l>IDF, nécessitant une élévation du tour de taille, est plus focalisée sur l'obésité abdominale. (42)

À noter que ces 3 définitions incluent le DT2 alors qu'un des objectifs de la définition du syndrome métabolique est d'identifier les patients à risque de développer un DT2 (44).

Le syndrome métabolique (défini par NCEP) dans la population générale augmente le risque d'évènements cardio-vasculaires de 1,76 et de diabète de 3,5 dans l'étude Woscops portant sur plus de 6 000 patients et ce risque augmente avec le nombre de critères présents (≥ 4 , risque multiplié par 3,7 pour les évènements cardio-vasculaires et 24 pour le diabète), et persiste après ajustement sur les facteurs de risque conventionnel pour les évènements cardio-vasculaires (45).

3.4. Prévalence du syndrome métabolique dans la PR (42, 45, 47)

Il existe une plus grande prévalence de syndrome métabolique (SM, défini par la classification OMS) chez les patients avec PR par rapport à la population générale (44).

Dans l'étude de Da Cunha et al., on rapporte une prévalence de SM (définition NCEP) de 39% dans le groupe PR vs 19 % dans le groupe contrôle ($p = 0,001$) avec un tour de taille, une tension artérielle et une glycémie à jeun plus élevée dans le groupe PR, le risque d'avoir un SM est multiplié par 1,87 ($p = 0,001$) (47).

Dans l'étude de Chung *et al.*, la prévalence de SM (définition NCEP) est de 30 % dans le groupe PR vs 10 % dans le groupe contrôle, l'association entre PR et SM étant indépendante de l'âge, du sexe et de l'IMC.

L'inflammation est associée à l'obésité à l'élévation des triglycérides et la baisse du HDL cholestérol aussi bien qu'à la dysfonction endothéliale, favorisant donc l'hypertension artérielle. L'activité de la maladie (DAS 28) est significativement plus élevée chez les patients atteints d'une PR en présence d'un SM (46).

Cependant, certains auteurs contredisent ces résultats, ne retrouvant pas de différence de prévalence de syndrome métabolique entre le groupe PR et le groupe contrôle (44 % vs 41 %, $p = 0,5$) (48).

Dans la PR, la forte prévalence des facteurs de risque traditionnel cardio-vasculaire et le processus inflammatoire systémique joue un rôle important dans la pathogénicité de

l'athérosclérose coronarienne et extra-coronarienne, à l'origine d'une augmentation du risque cardio-vasculaire (49).

3.5. Risque cardio-vasculaire dans la PR

La prévalence des infarctus du myocarde est augmentée chez les patients atteints de PR après ajustement sur l'âge et le sexe (OR 3,40 IC 95 % 1,25-9,22) et après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabac, l'IMC, le diabète et l'hypertension artérielle (OR 3,17 IC 95 % 1,16-8,68) (50). Il existe une augmentation significative des calcifications des artères coronaires chez les patients atteints de PR par rapport aux patients contrôles, après ajustement sur l'âge et le sexe (OR 2,73, p = 0,005) et après ajustement sur l'ethnie, le tabac, l'HTA, l'IMC, la créatinémie, le cholestérol, les triglycérides, la Lp(a), le diabète, l'homocystéinémie et les antécédents familiaux de maladies coronaires (OR 3,42, p = 0,002) (46)(51).

L'association entre le SM et les calcifications coronariennes n'est pas significative après ajustement sur la VS, CRP et l'activité de la maladie, témoignant du rôle de l'inflammation.

L'inflammation associée au SM est donc un mécanisme contribuant à augmenter l'athérosclérose des artères coronaires dans la PR (46).

JUSTIFICATION DE CE TRAVAIL

La PR est une maladie inflammatoire chronique, systémique, caractérisée par une polyarthrite symétrique et destructrice conduisant à une incapacité et à une augmentation du taux de mortalité par rapport à la population générale.

La cachexie rhumatoïde est définie par la perte de masse non grasse associée à une masse grasse stable ou augmentée, et est favorisée par l'élévation des cytokines inflammatoires entraînant une perte protéique.

Elle est responsable d'une diminution de la capacité fonctionnelle et d'une augmentation de la morbidité-mortalité notamment cardio-vasculaire.

Le traitement de la PR a fortement évolué ces 25 dernières années avec l'arrivée des DMARDs, du méthotrexate et des biothérapies, qui permettent, surtout lorsque le diagnostic est précoce, au stade où il n'existe aucune déformation ou lésion radiologique, de diminuer l'activité de la maladie, de contrôler le processus inflammatoire systémique et d'induire une rémission clinique.

De nouvelles questions se posent :

– Ces nouvelles thérapeutiques ont-elles permis d'éviter l'apparition de cachexie rhumatoïde ?

- Persiste-t-il un retentissement nutritionnel et métabolique après contrôle du processus inflammatoire de la maladie ?
- Le contrôle de la maladie permet-il de diminuer l'insulinorésistance et la prévalence du syndrome métabolique ?

L'objectif principal de notre étude est d'étudier l'état nutritionnel et la dépense énergétique dans notre cohorte de patients et d'évaluer les variations en fonction de l'ancienneté et de l'activité de la maladie.

Les objectifs secondaires sont de définir la prévalence de syndrome métabolique, d'insulinorésistance et de cachexie rhumatoïde ainsi que de traitement par corticothérapie ou de méthotrexate dans notre cohorte, et de préciser si ces caractéristiques sont associées à des niveaux de dépenses énergétiques différents.

SUJETS ET MÉTHODES

Les inclusions ont été réalisées chez des patients de 18 à 75 ans atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) :

- par le Dr Pierresnard, de février 2010 à mai 2012 : N = 20, PR d'activité modéré à sévère, de durée moyenne de 13 +/- 9,5 ans, lors de l'introduction d'une biothérapie ;
- par moi-même, de novembre 2013 à mars 2014 : N = 37, PR de durée < 10 ans afin d'établir le rôle de la durée de la maladie sur l'état nutritionnel et métabolique des patients.

L'étude s'est déroulée dans le service de rhumatologie du Professeur Schaeffer au CHU de Bordeaux en collaboration avec le Professeur Rigalleau du service de nutrition-diabétologie.

1. Caractéristiques de la maladie

Plusieurs données ont été recueillies concernant la PR :

- La durée de la maladie
- L'ensemble des éléments permettant de :
 - mesurer l'activité de la maladie par le score DAS 28 VS : nombres d'articulations gonflées et douloureuses, évaluation de la douleur par le patient avec l'échelle visuelle analogique (EVA) et dosage de la VS ;
 - déterminer le score d'incapacité fonctionnelle spécifique de la polyarthrite rhumatoïde, HAQ. Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à « 3 » correspond à une incapacité maximale.

L'évaluation porte sur la semaine écoulée et sur 8 domaines d'activité étudiant 20 activités de la vie quotidienne. Quatre types de réponses sont possibles : cotation de 0 à 3 (sans aucune difficulté, avec quelque difficulté, avec beaucoup de difficulté, incapable de le faire) (11).

- Le traitement actuel : une corticothérapie avec la dose, un DMARDs et/ou une biothérapie (anti TNF alpha, anti IL6, modulateur lymphocytaire).

2. Les éléments du syndrome métabolique

L'existence d'un syndrome métabolique a pu être évaluée selon les critères de l'International Diabetes Federation (IDF) repris par l'HAS en 2011 :

1 critère obligatoire : tour de taille (TT) > 80cm chez la femme et > 94cm chez l'homme

+ 2 critères :

- glycémie à jeun $\geq 1\text{g/l}$ ou traitement par anti diabétique oraux
- TG $\geq 1.5\text{g/l}$ ou traitement hypolipémiant
- HDL $\leq 0.4\text{g/l}$ chez l'homme et $\leq 0.5\text{g/l}$ chez la femme ou traitement hypolipémiant
- TA $\geq 130/85\text{mmHg}$ ou traitement anti HTA.

Une glycémie ainsi qu'une insulïnémie à jeun ont été mesurées permettant de calculer le marqueur d'insulinorésistance, HOMA grâce à la formule (Insulïnémie (mUi/L) x Glycémie (mmol/l)) / 22,5 (37).

3. Évaluation de l'état nutritionnel

Chaque patient a pu bénéficier d'une DEXA permettant de mesurer la composition corporelle avec la Fat Mass (FM) et la Fat Free Mass (FFM) (masse calcique osseuse + masse maigre), puis en les rapportant à la taille² de calculer le ratio Fat Mass Index (FM/taille²) et Free Fat Mass Index (FFM/taille²).

Les rapports de la FM et de la FFM sur la taille² sont utilisés de manière préférentielle par rapport à la valeur absolue de la FM et de la FFM car ils sont moins dépendants de l'âge et prennent en compte la taille du patient (28).

Ils permettent de définir la **cachexie rhumatoïde** à partir des tableaux de référence en fonction de l'âge et du sexe selon deux principaux critères : FFMI < 10th et FMI > 25th percentile (33,52).

4. Évaluation de la dépense énergétique (29, 82)

Une calorimétrie indirecte a été réalisée afin de mesurer la dépense énergétique de repos (DER) pendant 30 minutes, à jeun et en état de neutralité thermique.



On considère que l'énergie utilisée par l'organisme est égale à l'énergie convertie à partir de l'oxydation des nutriments (lipides, protéines, glucides, alcool).

La consommation d'oxygène est le témoin de la dépense énergétique :

Nutriment + Oxygène (O₂) = Chaleur + Dioxyde de carbone (CO₂) + eau (H₂O)

Les analyseurs d'O₂ et le CO₂ sont calibrés grâce à l'utilisation de gaz de référence dont la composition est connue. La machine permet de mesurer la consommation d'O₂ et la production de CO₂ et calcule le quotient respiratoire (QR) indiquant le rapport des glucides oxydés par rapport aux lipides oxydés :

$$QR = \text{production de CO}_2 / \text{consommation O}_2 = V\text{CO}_2/V\text{O}_2.$$

La DER est calculée grâce à l'équation de WEIR : (Ferrannini, 1988)

$$\text{DER (kcal/min)} = 3.941 \times \text{VO}_2 \text{ (L/min)} + 1.106 \times \text{VCO}_2 \text{ (L/min)}$$

$$\text{DER (kcal/j)} = \text{DER (kcal/min)} \times 1440$$

Le degré d'hypermétabolisme est évalué par le rapport de la DER mesurée par calorimétrie sur la FFM mesurée par DEXA.

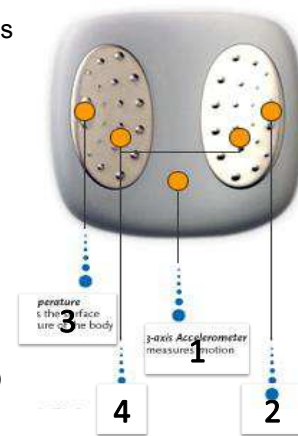
5. Données de l'actimétrie

Un SenseWear Armband (SWA) a été porté au dos du bras au niveau du triceps pour une durée totale de 3 jours afin de combiner différentes mesures (53) :

- le mouvement avec un capteur mesurant l'activité ;
- les flux de chaleurs avec un capteur mesurant les flux dissipés à travers le corps permettant de reconnaître les différents types d'activités ;
- la température de la peau ;
- la réponse galvanique de la peau avec un capteur mesurant l'impédance de la peau reflétant la quantité d'eau contenue dans la peau.



- Brassard, moniteur portable sans fil
- Mesures fiables (a)
- 4 capteurs intégrés qui permettent l'identification corporelle:
 - Mouvement (1)
 - Flux de chaleur (2)
 - Température de la peau (3)
 - Réponse galvanique de la peau (4)



Cet appareil, grâce à des algorithmes utilisant les caractéristiques individuelles démographiques (âge, sexe, taille et poids), permet donc de mesurer la dépense énergétique totale (DET) et active (DEA) journalière, la moyenne du nombre de pas journalière, la durée moyenne journalière d'activité physique > 3 METS et la moyenne journalière en MET.

Le niveau d'activité physique est évalué en MET ou équivalent métabolique, le MET est défini comme le rapport de l'activité sur la demande du métabolisme de base :

- Une activité faible est < 3 MET

≥ 1 MET : aucune activité ou de très faible intensité : regarder la télévision, écrire, conduire, tricoter

≥ 2 MET : activité de faible intensité : marcher ou faire du vélo lentement, faire la cuisine, le ménage, jouer d'un instrument de musique

≥ 3 MET : activité d'intensité modérée : marcher ou faire du vélo de manière active, laver les fenêtres, faire du bowling, du canoë

- Une activité modérée est entre 3-6 MET
- Une activité intense est > 6MET

Il permet de mieux quantifier les activités physiques de faible intensité et de courte durée par rapport au podomètre et à l'accéléromètre.

Il a été validé afin d'estimer la dépense énergétique au cours des activités de la vie quotidienne, même si elle a tendance à être surestimée (54).

ANALYSES STATISTIQUES

1. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne +/- écart-type, les variables discontinues en pourcentage.

Nous avons comparé les patients en les répartissant pour la durée de maladie en 3 tertiles : ≤ 3 ans, de 4 à 8 ans et ≥ 9 ans.

Pour l'activité de la maladie, nous avons catégorisé en 3 groupes de patients, selon le score DAS 28-VS, qui permet une évaluation clinique du patient, il s'agit d'un outil sensible discriminant les stades d'activité : faible $\geq 2,6$ et $< 3,2$, modérée $\geq 3,2$ et $\leq 5,1$ et sévère $> 5,1$.

2. Une comparaison a été réalisée par analyse de variance (ANOVA) pour les moyennes et de Chi 2 pour les effectifs. Les différences ont été considérées comme significative si $p < 0,05$.

3. Nous avons étudié :

- les relations entre les variables explicatives continues (durée et activité de la maladie) et les paramètres nutritionnels (composition corporelle, dépense énergétique, données d'actimétrie) par régression linéaire ;
- les facteurs associés au syndrome métabolique et à la cachexie rhumatoïde par régression logistique binaire.

RÉSULTATS

L'étude a porté sur 57 patients, dont 73 % de femmes, atteints de PR avec un âge moyen de 57,6 +/- 10,2 ans, une durée moyenne de maladie de 3,8 +/- 3,0 ans et une activité moyenne de la maladie DAS 28 VS de 3,0 +/- 1,4.

56,9 % étaient sous corticothérapie et 70 % sous méthotrexate.

POPULATION ETUDIEE	
% femme	73%
Age (ans)	57,6 +/- 10,2
Durée de la maladie (ans)	3,8 +/- 3,0
Activité de la maladie DAS 28 VS	3,0 +/- 1,4
Traitement par corticothérapie	57%
Traitement par methotrexate	70%

1. Caractéristiques de la maladie et état nutritionnel

Notre principale question était : l'état nutritionnel et métabolique des patients est-il conditionné par la durée, et/ou par l'activité de la maladie ?

Nous avons donc comparé les patients en les répartissant :

- pour la durée de maladie en 3 tertiles : ≤ 3 ans, de 4 à 8 ans et ≥ 9 ans
- pour l'activité de la maladie : selon le score DAS 28-VS, qui permet une évaluation clinique du patient, il s'agit d'un outil sensible discriminant les stades d'activité : faible $\geq 2,6$ et $< 3,2$, modérée $\geq 3,2$ et $\leq 5,1$ et sévère $> 5,1$.

Ensuite, pour les variables pour lesquelles cette 1^{re} comparaison montrait une différence ($p < 0,05$), ou au moins suggérant une différence ($0,05 < p < 0,20$), et lorsque cela paraissait pertinent, nous avons recherché une association entre la durée puis l'activité de la maladie et ces variables, par régression linéaire univariée d'abord, puis multivariée, afin d'ajuster nos résultats, à l'âge notamment, et à d'autres paramètres lorsque c'était pertinent.

1.1. Concernant la durée de la maladie

1.1.1. Données générales

Durée		≤ 3ans	4-8 ans	≥ 9ans
N = 57		21	20	16
Durée de la maladie (an)		1,4 +/- 0,8	5,6 +/- 1,5	16,4 +/- 7,9
Age	NS	56,0 +/- 10,6	56,8 +/- 12,0	59,4 +/- 10,7
% femmes	NS	76%	75%	87%
DAS 28 VS	NS p=0,08	3,7 +/- 1,7	3,4 +/- 1,6	4,7 +/- 2,1
HAQ	NS p=0,20	0,71 +/- 0,65	0,65 +/- 0,56	1,03 +/- 0,79
Corticothérapie	NS	52%	60%	69%
Méthotrexate	NS p=0,10	76%	80%	50%

Il n'y a pas de différence d'âge ni de pourcentage de femmes entre les différents groupes.

Les PR les plus anciennes tendent à être plus actives (p = 0,08).

Elles tendent à être moins souvent traitées par méthotrexate.

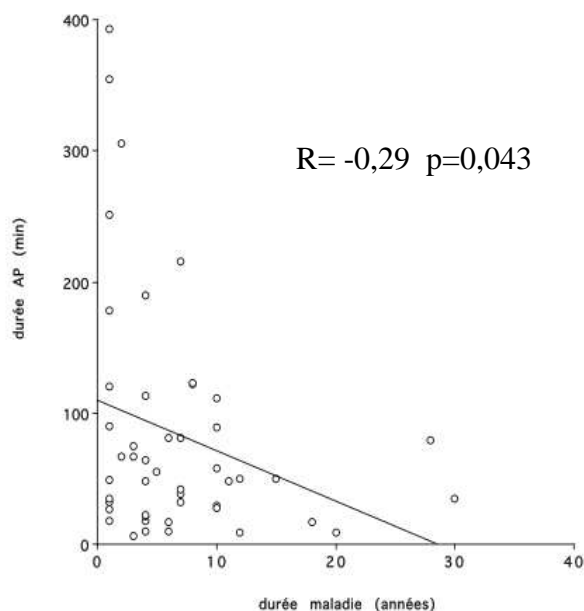
1.1.2. Données de l'actimètre

Durée		≤ 3ans	4-8 ans	≥ 9ans
DET (cal/j)	NS	2232 +/- 609	2182 +/- 352	2140 +/- 423
DEA (cal/j)	NS p=0,06	524 +/- 573	281 +/- 256	209 +/- 150
Durée activité (min)	p=0,02 1-> 3 p=0,029	129 +/- 123	68 +/- 59	47 +/- 31
Nb de pas	NS	8808 +/- 3704	8163 +/- 4546	7241 +/- 3555
MET	p=0,007 1->2 p= 0,016 1->3 p=0,022	1,57 +/- 0,38	1,28 +/- 0,26	1,27 +/- 0,16
Durée de sommeil	NS	431 +/- 96	400 +/- 89	415 +/- 79

Les patients souffrant de PR plus récente (≤ 3 ans) sont plus actifs avec une durée d'activité physique (p = 0,02) et un nombre de METs (p = 0,007) plus élevés.

Comme le montre la figure suivante, la durée quotidienne de l'activité physique diminue avec la durée de la maladie ($R = -0,29$; $p = 0,043$).

Graphique 1 : Durée de l'activité physique en fonction de la durée de la maladie



1.1.3. État nutritionnel

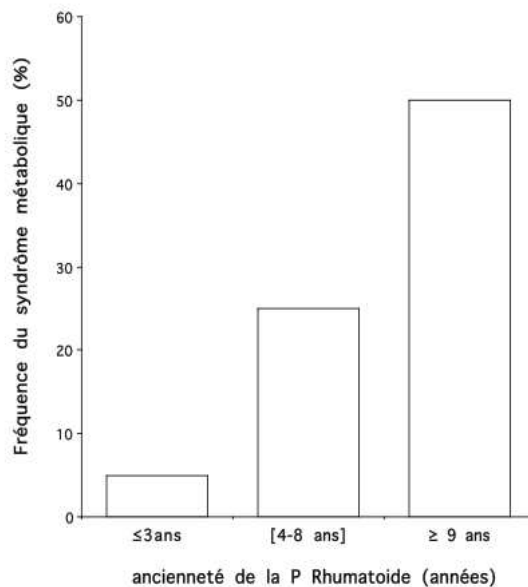
Durée		≤ 3ans	4-8 ans	≥ 9ans
DER (cal/j)	NS $p=0,15$	1404 +/- 267	1503 +/- 203	1567 +/- 285
QR	NS	0,81 +/- 0,05	0,79 +/- 0,05	0,79 +/- 0,05
FFM (kg)	NS	43,6 +/- 10,7	47,5 +/- 10,0	45,0 +/- 11,0
FFMI (kg/m²)	NS	16,2 +/- 3,31	17,4 +/- 2,4	16,8 +/- 2,9
DER/FFM	NS $p=0,20$	32,8 +/- 5,0	32,3 +/- 4,6	35,0 +/- 4,4
% CR	NS	15%	15%	30%

Cependant il n'y a pas d'association significative entre la durée de la maladie et la composition corporelle.

1.1.4. Syndrome métabolique

Durée		≤ 3ans	4-8 ans	≥ 9ans
% SM	p=0,007	45%	25%	50%
IMC (kg/m ²)	NS p=0,16	24,0 +/- 6,8	27,8 +/- 6,8	27,0 +/- 5,6
Tour de Taille	NS p=0,06	80,7 +/- 17,0	93,3 +/- 19,0	91,0 +/- 15,0
TG (g/l)	NS p=0,13	0,98 +/- 0,62	1,30 +/- 0,60	1,35 +/- 0,63
HDL (g/l)	NS p=0,07	0,65 +/- 0,12	0,64 +/- 0,09	0,57 +/- 0,12
GAJ (g/l)	p=0,02 1->2 p=0,015	0,73 +/- 0,11	0,85 +/- 0,13	0,83 +/- 0,14
% HTA	p=0,003	14%	35%	69%
LDL (g/l)	NS p=0,06	1,44 +/- 0,38	1,52 +/- 0,49	1,21 +/- 0,26
statine	NS p=0,09	5%	25%	32%
HOMA	p=0,000 1->3 p=0,008 2->3 p=0,000	1,0 +/- 1,0	3,5 +/- 3,6	7,7 +/- 6,0

Graphique 2 : Fréquence du syndrome métabolique en fonction de la durée de la maladie

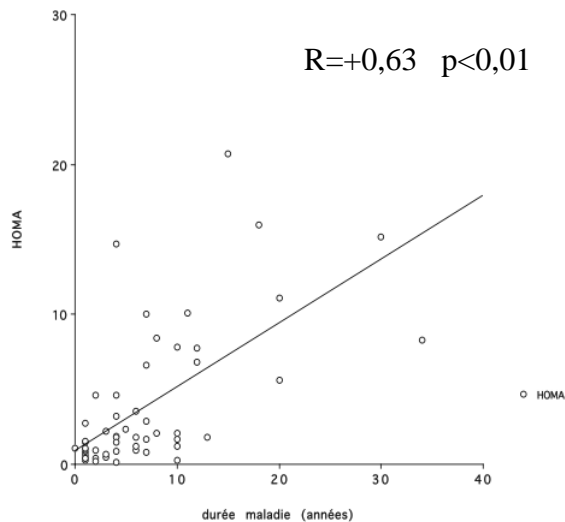


Le syndrome métabolique (SM) est d'autant plus fréquent que la durée de la maladie est élevée (50 % à ≥ 9 ans vs 25 % à 4-8 ans vs 4,8 % ≤ 3 ans, p = 0,007) avec une élévation de

plusieurs de ses paramètres, tels que la glycémie ($p = 0,02$), le marqueur d'insulinorésistance, HOMA ($p = 0,000$) et l'hypertension artérielle ($p = 0,003$).

L'index HOMA est positivement corrélé ($R = +0,63$, $p < 0,001$) à la durée de la maladie, comme illustré par le graphique 3.

Graphique 3 : Degré d'insulinorésistance (HOMA) en fonction de la durée de la maladie



Les autres marqueurs du syndrome métabolique (le tour de taille, taux de triglycérides et HDL cholestérol) sont également plus élevés mais non significativement.

En analysant la durée de maladie comme variable continue, elle est **associée négativement à la durée d'activité physique ($R = -0,29$, $p = 0,043$) mais également au nombre de MET ($R = -0,31$, $p = 0,03$)**, association persistante après ajustement sur l'âge ($R = -0,40$, $p = 0,016$).

De même, il existe une **association positive significative** entre la durée de la maladie et **- le syndrome métabolique ($p = 0,014$, $\exp(B) = 1,14$)** persistant après ajustement sur l'IMC (associé aussi au SM) et sur l'âge (qui lui n'est pas associé significativement au SM) ;

- l'index d'insulinorésistance HOMA ($R = +0,63$, $p = 0,000$) persistant après ajustement sur l'âge, le tour de taille et l'IMC.

1.2. Concernant l'activité de la maladie DAS 28 VS

1.2.1. Données générales

DAS 28 VS		< 3,2	3,2-5,1	> 5,1
N=57		20	23	14
Durée de la maladie (an)	NS	6,2+/- 6,1	6,8 +/- 8,1	8,8 +/- 8,4
Age (an)	NS	56,4 +/- 10,8	59,8 +/- 10,1	55,2 +/- 11,7
% Femme		65%	78%	100%
HAQ	p=0,0003 0-> 1 p=0,0002 0-> 2 p=0,0012	0,71 +/- 0,65	0,65 +/- 0,56	1,03 +/- 0,79
Corticothérapie	p=0,02	35%	69%	78%
Méthotrexate	NS p=0,16	80%	74%	50%

Comme attendu, les maladies les plus actives sont les plus invalidantes.

L'incapacité, mesurée par le questionnaire HAQ, est positivement corrélée ($R = +0,43$, $p < 0,001$) à l'activité de la maladie.

De plus, les PR les plus sévères sont plus fréquemment traitées par corticothérapie ($p = 0,02$), la dose de corticoïdes est corrélée à l'activité de la maladie ($R = +0,33$, $p = 0,012$).

1.2.2. Données de l'actimètre

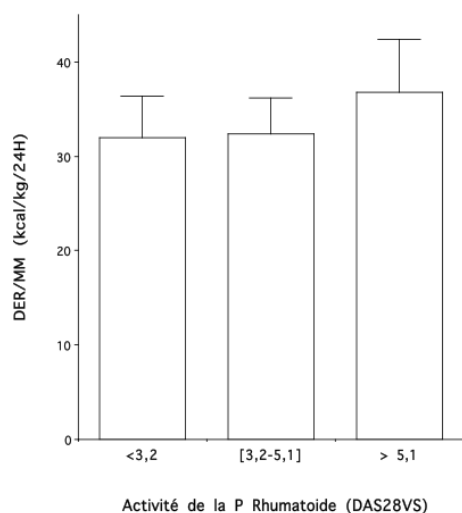
DAS 28 VS		< 3,2	3,2-5,1	> 5,1
DET (cal/j)	NS	2233 +/- 443	2141 +/- 552	2099 +/- 265
DEA (cal/j)	NS	346 +/- 283	418 +/- 585	212 +/- 135
Durée activité (min)	NS	86,1 +/- 75,4	100,0 +/- 122,9	53,9 +/- 38,2
Nb de pas	NS	8589 +/- 3692	8390 +/- 4986	6877 +/- 2829
MET	NS	1,4 +/- 0,3	1,4 +/- 0,4	1,3 +/- 0,3

Les patientes, dont la maladie est la plus active, ont des durées d'activité physique plus faibles, marchent moins, leur dépense énergétique liée à l'activité physique est plus faible, mais aucune de ces différences n'est significative : il faut noter la dispersion importante des résultats d'actimétrie.

1.2.3. État nutritionnel

DAS 28 VS		< 3,2	3,2-5,1	> 5,1
DER (cal/j)	NS	1485 +/- 193	1456 +/- 304	1541 +/- 259
QR	p=0,05 2->3 p= 0,04 1->3 p=0,02	0,81 +/- 0,50	0,81 +/- 0,50	0,78 +/- 0,01
FFM (kg)	NS	47,2 +/- 9,2	45,8 +/- 12,4	42,7 +/- 9,8
FFMI (kg/m ²)	NS	17,0 +/- 2,2	16,8 +/- 3,3	16,6 +/- 3,1
DER/FFM	p=0,03 1-> 3 p= 0,02 2-> 3 p= 0,02	32,0 +/- 4,4	32,4 +/- 3,8	36,8 +/- 5,6
% CR	NS	10%	26%	15%

Graphique 4 : Degré d'hypermétabolisme en fonction de l'activité de la maladie



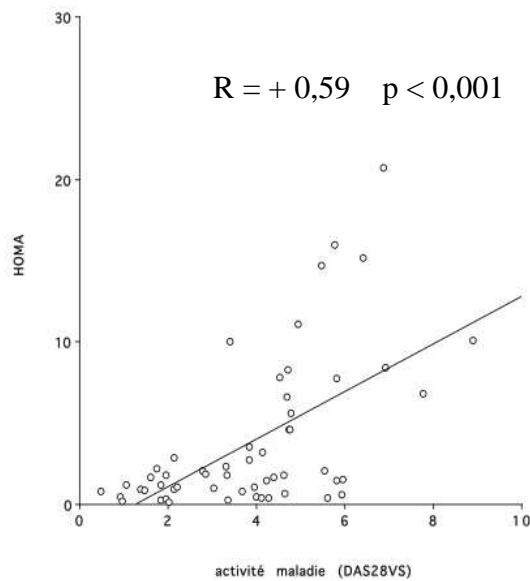
Plus l'activité de la maladie est élevée, plus la FFM et FFMI sont basses et plus on note un hypermétabolisme (DER/FFM) ($p = 0,03$) avec une augmentation de l'oxydation des lipides (QR diminué, $p = 0,046$) qui suggèrent l'orientation métabolique vers une perte de poids.

1.2.4. Syndrome métabolique

DAS 28 VS		< 3,2	3,2-5,1	> 5,1
% SM	NS	35%	17%	21%
% MG	NS $p=0,07$	32,1 +/- 8,2	34,1 +/- 7,9	40,8 +/- 12,6
IMC (kg/m ²)	NS	26 +/- 5,8	25,8 +/- 6,7	27,3 +/- 7,8
Tour de Taille	NS	88,8 +/- 12,3	87,0 +/- 19,0	89,5 +/- 20,8
TG (g/l)	NS	1,21 +/- 0,70	1,31 +/- 0,65	0,98 +/- 0,48
HDL (g/l)	NS	0,64 +/- 0,13	0,64 +/- 0,10	0,58 +/- 0,10
GAJ (g/l)	NS	0,79 +/- 0,13	0,80 +/- 0,14	0,83 +/- 0,13
% HTA	NS	35%	39%	35%
LDL (g/l)	NS $p=0,16$	1,52 +/- 0,41	1,42 +/- 0,38	1,23 +/- 0,44
statine	NS $p=0,075$	30%	22%	0%
HOMA	$p=0,002$ 1-> 2 $p=0,01$ 1-> 3 $p=0,02$	1,2 +/- 0,8	3,5 +/- 3,3	8,1 +/- 6,8

Il existe une association positive entre l'activité de la maladie et l'insulinorésistance (HOMA) ($p = 0,002$) avec une tendance à une adiposité (% MG) plus importante chez les patients dont la maladie est la plus active ($p = 0,07$).

Graphique 5 : Degré d'insulinorésistance en fonction de l'activité de la maladie



En analysant **l'activité de la maladie comme variable continue, elle est associée positivement :**

- à **l'hypermétabolisme (DER/FFM) (R = + 0,36, p=0,006)**

- **au HOMA (R = +0,59, p < 0,001)**, persistant également lorsqu'on intègre en plus la durée de la maladie (p = 0,010).

L'activité de la maladie tend à être associée **négativement au quotient respiratoire (R = - 0,20, p = 0,12)**.

Les résultats très nets de cette 1^{re} analyse retrouvent une association positive entre la durée de la maladie et la prévalence du syndrome métabolique (SM).

Mais le syndrome métabolique n'est pas la seule complication nutritionnelle de la polyarthrite rhumatoïde, il y a aussi la cachexie rhumatoïde.

En suivant le même raisonnement que précédemment, nous avons donc étudié ces deux complications :

- dans un premier temps séparément ;

- puis dans un deuxième temps en les associant car notre 1^{re} analyse nous a montré d'importantes caractéristiques communes à ces deux complications nutritionnelles, pourtant en apparence opposées ;

- enfin, nous avons recherché quelles caractéristiques différenciaient les patients atteints de syndrome métabolique de ceux atteints de cachexie, en comparant directement ces deux groupes et en excluant les rares patients (n = 2) qui présentaient à la fois SM et CR.

Les patients des différents groupes ont été comparés par analyse de variance (ANOVA) pour les moyennes et de Chi 2 pour les effectifs.

Ensuite, nous avons recherché les facteurs associés au syndrome métabolique, à la cachexie rhumatoïde puis aux complications nutritionnelles (SM et/ou CR), par régression logistique binaire.

2. Complications nutritionnelles de la polyarthrite rhumatoïde

Nous n'avons pas mis en évidence de lien significatif entre le syndrome métabolique (SM) et la cachexie rhumatoïde (CR) : 14 patients présentaient un SM, 10 une CR, et 2 patients seulement avaient les deux complications à la fois (p = 0,71 par Chi-2).

2.1. Le syndrome métabolique chez nos patients

2.1.1. Données générales

Sd Métabolique		Absent	Présent
N=57		43 (75%)	14 (25%)
Durée (an)	p= 0,002	5,4 +/- 6,0	12,3 +/- 9,0
DAS 28 VS	NS	3,9 +/- 1,9	3,8 +/- 1,9
Age (an)	NS p = 0,09	56,1 +/- 11,2	61,7 +/- 8
% Femmes	NS	79%	79%
HAQ	NS	0,75 +/- 0,71	0,88 +/- 0,54
Corticothérapie	NS p= 0,12	54%	79%
Méthotrexate	NS	72%	64%

Le syndrome métabolique concerne 24 % (14/57) de la population étudiée, des patients qui tendent à être plus âgés, et qui ont une maladie deux fois plus ancienne (p = 0,002).

Il n'y a pas d'association entre la présence d'un SM et l'activité de la maladie.

La corticothérapie tend à être plus fréquente chez les patients avec SM (p = 0,12).

2.1.2. Données de l'actimètre

Sd Métabolique		Absent	Présent
DET (cal/j)	NS	2172 +/- 465	2238 +/- 482
DEA (cal/j)	NS	386 +/- 438	222 +/- 197
Durée activité (min)	NS p=0,09	96 +/- 97	46 +/- 39
Nb de pas	NS	8472 +/- 4109	7125 +/- 3532
MET	p=0,03	1,4 +/- 0,3	1,2 +/- 0,2

Les patients présentant un SM ont une activité physique plus faible avec une baisse de moitié de la durée de l'activité (46 vs 96 min) et, significativement, du nombre de METs ($p = 0,03$).

2.1.3. État nutritionnel

Sd Métabolique		Absent	Présent
DER (cal/j)	NS p=0,10	1453 +/- 243	1583 +/- 278
QR	NS p=0,18	0,79 +/- 0,05	0,82 +/- 0,04
FFM (kg)	NS p=0,08	44,1 +/- 10,1	49,8 +/- 11,6
FFMI (kg/m ²)	p=0,017	16,3 +/- 2,7	18,4 +/- 2,8
DER/FFM	NS	33,6 +/- 5,1	32,3 +/- 3,6
% CR	NS	21 %	14 %

Dans le groupe avec SM, il n'y a pas plus de cachexie (14,3 % vs 21,4 %, $p = 0,71$), au contraire la Fat Free Mass Index (FFMI) est plus élevée ($p = 0,017$), il n'y a pas de différence concernant la dépense énergétique de repos (DER).

2.1.4. État métabolique

Sd Métabolique		Absent	Présent
IMC (kg/m ²)	p=0,005	24,8 +/- 5,6	30,5 +/- 7,7
% MG	NS	34,1 +/- 9,7	37,3 +/- 9,6
Tour de Taille	p=0,001	83 +/- 16	101 +/- 17
TG (g/l)	p=0,007	1,07 +/- 0,55	1,58 +/- 0,71
HDL (g/l)	NS	0,63 +/- 0,11	0,62 +/- 0,14
GAJ (g/l)	p=0,000	0,76 +/- 0,10	0,92 +/- 0,16
% HTA	p=0,000	19%	93%
LDL (g/l)	NS	1,43 +/- 0,40	1,35 +/- 0,44
Statine	p=0,000	7%	57%
insulinémie (uUi/ml)	NS	7,0 +/- 7,6	9,0 +/- 4,4
HOMA	p= 0,018	2,9 +/- 3,6	6,5 +/- 6,7

Comme attendu, le SM est associé à un Index de Masse Corporelle (IMC) plus élevé de manière significative ($p = 0,005$) et à une plus grande insulino-résistance, marquée par le HOMA ($p = 0,018$).

Les différents composants du SM lui sont bien sûr associés (tour de taille $p = 0,001$, TG $p = 0,007$, GAJ $p < 0,001$, HTA $p < 0,001$).

En étudiant pour les données d'intérêt, la relation entre SM et durée de la maladie par régression logistique, leur association persiste après ajustement sur l'âge, l'IMC et le traitement par corticothérapie.

La régression logistique multivariée (âge, durée de la maladie, IMC, nombre de METs et traitement par corticothérapie), montre que **les 2 variables associées au SM sont la durée de la maladie ($p = 0,007$ $\exp(B) = 1,146$) et l'IMC ($p = 0,012$, $\exp(B) = 1,149$).**

2.2. Concernant l'existence d'une cachexie rhumatoïde

2.2.1. Données générales

Cachexie Rhumatoïde		Absente	Présente
N=56		46	10
Durée maladie (an)	p=0,012	6,0 +/- 5,7	12,5 +/- 11,9
DAS 28 VS	NS	3,7 +/- 1,9	4,4 +/- 1,2
Age (an)	NS	57 +/- 11	59 +/- 12
% Femme	NS	74%	100%
HAQ	NS	0,77 +/- 0,64	0,91 +/- 0,85
Corticothérapie	NS p=0,13	54 %	80 %
Méthotrexate	NS p=0,13	74 %	50 %

La cachexie rhumatoïde, définie par Engvall comme FFMI < 10th et FMI > 25th, touche 17,8 % (10/56) de la population étudiée quel que soit l'âge.

Elle concerne des maladies plus anciennes (p = 0,012).

L'âge des patients, l'activité de la maladie et le score d'incapacité fonctionnelle ne diffèrent pas significativement entre les 2 groupes.

Dans le groupe CR, les patients tendent à être plus fréquemment traités par corticoïde (80 % vs 54 %, p = 0,13) et moins souvent par méthotrexate (50 % vs 74 %, p = 0,13).

2.2.2. Données de l'actimètre

Cachexie Rhumatoïde		Absente	Présente
DET (cal/j)	p=0,003	2273 +/- 446	1757 +/- 301
DEA (cal/j)	NS	374 +/- 418	203 +/- 235
Durée activité (min)	NS	89 +/- 93	56 +/- 61
Nb de pas	NS p=0,12	8531 +/- 4045	6153 +/- 3141
MET	NS	1,4 +/- 0,3	1,3 +/- 0,2
Durée de sommeil (min)	NS	408 +/- 89	448 +/- 77

Les niveaux d'activité physique sont plus faibles en cas de cachexie rhumatoïde, mais les différences n'atteignent pas la significativité, sauf pour la dépense énergétique totale (DET) ($p = 0,003$).

2.2.3. État nutritionnel

Cachexie Rhumatoïde		Absente	Présente
DER (cal/j)	$p=0,03$	1520 +/- 257	1328 +/- 193
QR	NS	0,80 +/- 0,05	0,79 +/- 0,07
DER/FFM	$p=0,007$	32,5 +/- 4,5	36,9 +/- 4,5
FFM (kg)	$p=0,001$	47,7 +/- 10,7	35,9 +/- 1,5
FFMI (kg/m ²)	$p=0,000$	17,5 +/- 2,8	13,9 +/- 0,5

La DER est plus faible dans le groupe souffrant de CR ($p = 0,03$), mais la Fat Free Mass (FFM) et la Fat Free Mass Index (FFMI) sont plus basses, en accord avec la définition de la cachexie (respectivement $p = 0,001$ et $p = 0,000$).

De ce fait, les patients présentant une cachexie rhumatoïde ont un hypermétabolisme avec une élévation de 10 % du rapport DER/FFM ($p = 0,007$).

2.2.4. Syndrome métabolique

Cachexie Rhumatoïde		Absente	Présente
% SM	NS	26%	20%
% MG	p=0,03	33,6 +/- 8,8	41,1 +/- 11,6
IMC (kg/m ²)	p=0,03	27,1 +/-7,0	22,2 +/- 1,8
Tour de Taille	NS p=0,056	90,4 +/- 19,1	78,3 +/- 8,5
TG (g/l)	NS	1,18 +/- 0,60	1,20 +/- 0,60
HDL (g/l)	NS	0,63 +/- 0,11	0,65 +/- 0,17
GAJ (g/l)	NS	0,80 +/- 0,14	0,82 +/- 0,09
% HTA	NS p=0,10	34%	60%
LDL (g/l)	NS	1,41 +/- 0,40	1,34 +/- 0,48
statine	NS	20%	20%
HOMA	NS	3,46 +/- 4,48	5,52 +/- 5,54

En accord avec la définition de la cachexie rhumatoïde, les patients atteints de CR ont un pourcentage de masse grasse plus élevé (p = 0,03) avec un IMC plus bas (p = 0,03).

Par régression logistique binaire, nous avons recherché les variables associées à la cachexie rhumatoïde avec un 1^{er} modèle intégrant la DER/FFM, la durée de la maladie, la corticothérapie et le traitement par méthotrexate, puis nous avons retiré les facteurs non significatifs (corticothérapie et méthotrexate) permettant d'obtenir le meilleur modèle, **la variable associée à la cachexie rhumatoïde est la DER/FFM (p = 0,025 exp(B) = 1,217)** avec une tendance concernant la durée de la maladie (p = 0,063, exp(B) = 1,092).

2.3. Complications nutritionnelles des PR : syndrome métabolique et/ou cachexie rhumatoïde ?

La cachexie rhumatoïde et le syndrome métabolique sont les 2 complications nutritionnelles qui touchent les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. À première vue, elles paraissent s'opposer, mais notre analyse nous a montré qu'en fait ce n'est pas forcément le cas :

- les deux définitions ne s'excluent pas,
- deux de nos patients ont effectivement à la fois un SM et une CR,

- notre analyse séparée de deux complications nous a conduit à mettre en évidence qu'elles étaient associées à certains paramètres communs, notamment : durée de la maladie, insulino-résistance (HOMA), défaut d'activité physique.

Il nous a donc paru légitime de compléter notre analyse en regroupant ces patients afin :

- de les comparer, avec le même raisonnement que précédemment, aux patients indemnes de complication nutritionnelle, par analyse de variance (ANOVA) pour les moyennes et de Chi 2 pour les effectifs ;
- d'étudier les facteurs qui leur étaient associés par régression logistique multivariée.

2.3.1. Facteurs associés à la présence d'une complication nutritionnelle

2.3.1.1. Données générales

		pas de SM ni CR	SM et/ou CR
N		34	22
Age	NS p=0,15	56 +/- 11	60 +/- 10
% Femme	NS	73%	86%
Durée de la maladie (an)	p=0,000	4,5 +/- 3,6	11,3 +/- 9,8
DAS 28	NS	3,7 +/- 2,0	4,0 +/- 1,6
HAQ	NS	0,71 +/- 0,66	0,93 +/- 0,68
Corticothérapie	p=0,03	47%	77%
Méthotrexate	NS	73%	63%

Les PR plus anciennes présentent plus de complications nutritionnelles ($p < 0,001$).

Il n'y a pas d'association entre la présence d'une complication nutritionnelle et l'activité de la maladie.

Les patients atteints de CR et/ou de SM sont plus fréquemment traités par corticoïdes ($p = 0,03$).

2.3.1.2. Données de l'actimètre

		pas de SM ni CR	SM et/ou CR
DET (cal/j)	NS p=0,12	2269 +/- 441	2060 +/- 484
DEA (cal/j)	NS p=0,058	431 +/- 462	211 +/- 212
Durée activité (min)	p=0,027	106 +/- 101	49 +/- 48
Nb de pas	p=0,024	9154 +/- 4091	6545 +/- 3307
MET	p=0,008	1,47 +/- 0,34	1,23 +/- 0,22
Durée de sommeil	NS	414 +/- 96	415 +/- 76

Les malades présentant des complications nutritionnelles sont moins actifs, les paramètres – durée d'activité physique, nombre de pas et MET – sont significativement plus bas (respectivement $p = 0,027$, $p = 0,024$ et $p = 0,008$) avec une dépense énergétique totale et active qui tend à être plus faible (respectivement $p = 0,12$ et $p = 0,058$).

2.3.1.3. État nutritionnel

		pas de SM ni CR	SM et/ou CR
DER (cal/j)	NS	1485 +/- 245	1488 +/- 278
QR	NS	0,80 +/- 0,04	0,81 +/- 0,06
FFM (kg)	NS	46,1 +/- 10,3	44,7 +/- 11,4
FFMI (kg/m²)	NS	16,9 +/- 2,7	16,7 +/- 3,2
DER/FFM	NS	32,8 +/- 4,9	33,9 +/- 4,6

Il n'y a pas d'association significative entre l'existence d'une complication nutritionnelle et la composition corporelle.

2.3.1.4. Syndrome métabolique

		pas de SM ni CR	SM et/ou CR
IMC (kg/m ²)	NS	25,4 +/- 6,2	27,5 +/- 7,4
% MG	p=0,006	32,1 +/- 7,9	39,3 +/- 10,8
Tour de Taille	NS p=0,12	85,2 +/- 17,2	92,9 +/- 19,1
TG (g/l)	p=0,015	1,02 +/- 0,54	1,43 +/- 0,67
HDL (g/l)	NS	0,64 +/- 0,09	0,62 +/- 0,14
GAJ (g/l)	p=0,001	0,76 +/- 0,11	0,88 +/- 0,14
% HTA	p=0,000	9%	82%
LDL (g/l)	NS	1,44 +/- 0,37	1,34 +/- 0,47
% statine	p=0,002	6%	41%
insulinémie (uUi/ml)	NS	7,24 +/- 8,34	7,97 +/- 4,33
HOMA	p=0,01	2,5 +/- 2,9	5,8 +/- 6,1

L'adiposité (% masse grasse, $p = 0,006$), la glycémie à jeun ($p = 0,001$), l'insulinorésistance (HOMA, $p = 0,01$) sont plus marquées et les traitements par antihypertenseur ($p < 0,001$) ou hypolipémiant ($p = 0,002$) plus fréquents en cas de complications nutritionnelles.

Facteurs communs au syndrome métabolique et à la cachexie rhumatoïde

Nous avons réalisé une régression binaire logistique multivariée avec un 1^{er} modèle reprenant les variables pour lesquelles la comparaison montrait une différence significative ($p < 0,05$), et potentiellement pertinente, entre les patients présentant au moins une complication nutritionnelle et ceux qui en étaient indemnes : la durée de la maladie, le défaut d'activité physique mesuré en METs, l'insulinorésistance (HOMA) et la corticothérapie.

Pour des raisons évidentes, nous avons aussi intégré dans notre analyse initiale l'âge, même si la valeur plus élevée des patients avec complication nutritionnelle n'atteignait pas la significativité ($p = 0,15$).

Nous avons ensuite retiré pas à pas les facteurs qui perdaient leur significativité en analyse multivariée, et le meilleur modèle auquel nous avons abouti montre que **les 2 variables**

associées à la présence d'une complication nutritionnelle sont le manque d'activité physique en MET ($p = 0,009$ $\exp(B) = 0,030$), et la corticothérapie ($p = 0,046$ $\exp(B) = 4,08$). On note que ces deux variables sont potentiellement modifiables.

Enfin nous avons restreint notre analyse à la comparaison des patients présentant un SM vs une CR isolé (en excluant les deux patients qui partageaient ces deux complications), pour mettre en évidence ce qui les différençiaient.

2.3.2. Facteur différenciant le syndrome métabolique de la cachexie rhumatoïde

2.3.2.1. Données générales

		1 : SM	2 : CR
N = 20		12	8
Durée de la maladie (an)	NS	10,4 +/- 8,2	9,6 +/- 11,3
Age	NS	61,2 +/- 8,6	57,6 +/- 13,4
% femmes	NS $p=0,12$	75%	100%
DAS 28 VS	NS	3,7 +/- 1,9	4,5 +/- 1,2
HAQ	NS	0,95 +/- 0,54	1,01 +/- 0,91
Corticothérapie	NS	75 %	75 %
Methotrexate	NS	75 %	62 %

Il n'y a pas de différence de durée ou d'activité de la maladie en fonction du type de complication nutritionnelle.

L'utilisation de corticoïdes ou du méthotrexate n'est pas différente dans les 2 groupes.

2.3.2.2. Données de l'actimètre

		1 : SM	2 : CR
DET (cal/j)	p=0,022	2281 +/- 481	1754 +/- 325
DEA (cal/j)	NS	217 +/- 206	192 +/- 250
Durée activité (min)	NS	44 +/- 40	53 +/- 65
Nb de pas	NS	6830 +/- 3546	5549 +/- 2849
MET	NS	1,20 +/- 0,24	1,27 +/- 0,21
Durée de sommeil (min)	NS p=0,14	392 +/- 69	448 +/- 83

Il n'y a pas de différence de niveaux d'activité physique entre les 2 groupes mais les patients cachectiques ont une dépense énergétique totale (DET) plus faible ($p = 0,022$) et tendent à dormir plus ($p = 0,14$).

2.3.2.3. État nutritionnel

		1 : SM	2 : CR
DER (cal/j)	p=0,016	1621 +/- 274	1321 +/- 198
QR	NS p=0,20	0,82 +/- 0,05	0,72 +/- 0,07
FFM (kg)	p=0,001	52,1 +/- 10,9	35,8 +/- 10,3
FFMI (kg/m²)	p=0,000	19,1 +/- 2,5	13,7 +/- 0,5
DER/FFM	p=0,008	31,5 +/- 2,9	36,8 +/- 4,9

La DER est plus faible dans le groupe souffrant de CR ($p = 0,016$) mais la Fat Free Mass (FFM) et Fat Free Mass Index (FFMI) sont plus basses en accord avec la définition de la cachexie ($p = 0,001$ et $p < 0,001$).

Les patients cachectiques sont plus hypermétaboliques que les patients avec un syndrome métabolique ($p = 0,008$).

2.3.2.4. Syndrome métabolique

		1 : SM	2 : CR
IMC (kg/m²)	p=0,002	31,9 +/- 7,3	22,3 +/- 2,0
% MG	NS	37,9 +/- 10,3	42,9 +/- 12,3
Tour de Taille	p=0,001	105,1 +/- 16,8	77,4 +/- 9,4
TG (g/l)	NS p=0,14	1,62 +/- 0,71	1,16 +/- 0,53
HDL (g/l)	NS	0,59 +/- 0,12	0,61 +/- 0,16
GAJ (g/l)	NS p=0,057	0,92 +/- 0,17	0,79 +/- 0,40
% HTA	p=0,02	100 %	62 %
LDL (g/l)	NS	1,34 +/- 0,47	1,31 +/- 0,53
% statine	p=0,04	58 %	12 %
insulinémie (uUi/ml)	NS p=0,17	9,1 +/- 4,6	6,2 +/- 3,8
HOMA	NS	6,1 +/- 6,8	4,8 +/- 5,5

Comme attendu, les patients avec un SM ont un Index de Masse Corporelle (IMC) et un tour de taille plus élevés que les patients cachectiques (respectivement $p = 0,002$ et $p = 0,001$), ils sont également plus fréquemment sous anti hypertenseur et hypolipémiants (respectivement $p = 0,02$ et $p = 0,04$).

La glycémie à jeun et les triglycérides tendent à être plus élevés dans le groupe SM ($p = 0,057$ et $p = 0,14$).

Le principal facteur, qui différencie le syndrome métabolique et la cachexie rhumatoïde, est l'hypermétabolisme avec un DER/FFM significativement plus élevé dans la cachexie rhumatoïde ($p = 0,008$).

DISCUSSION

1. Rappel des résultats

Dans notre étude portant sur 57 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), nous avons mis en évidence que la durée de la maladie était associée à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique, et à une activité physique plus faible. Plus la maladie était active, plus l'insulinorésistance et la Dépense Énergétique de Repos rapportée à la masse non grasse (FFM) étaient élevées.

Les deux principales complications nutritionnelles de la maladie sont le syndrome métabolique (SM) et la cachexie rhumatoïde (CR). Les variables associées au SM étaient la durée de la maladie et l'index de masse corporelle (IMC), les patients concernés étaient plus sédentaires. Les patients cachectiques présentaient un hypermétabolisme et aussi une tendance à la sédentarité. Globalement, le manque d'activité physique et la corticothérapie étaient associés à la présence d'une complication nutritionnelle.

Le principal facteur différenciant les patients porteurs d'un SM et d'une CR était l'hypermétabolisme, avec une Dépense Énergétique rapportée à la masse maigre (DER/FFM) plus élevée dans la CR.

2. Caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde, et état nutritionnel

- La durée de la maladie

Dans notre étude regroupant 57 patients avec une durée moyenne de la maladie de 3,8 +/- 3,0 ans (médiane de 4 ans (1,5-10)), nous avons montré qu'elle était associée à l'insulinorésistance reflétée par l'indice HOMA et au syndrome métabolique, 5 fois plus fréquent après 4 ans et 10 fois plus fréquent après 9 ans de maladie.

Dans la littérature, plusieurs études n'ont pas mis en évidence cette association, notamment dans les études cas-témoin de Crowon *et al.* (55) et Da Cunha *et al.* (47) (respectivement $p=0.18$ et $p=0.90$). Toms *et al.* (56) ont même montré l'association inverse avec une prévalence du syndrome métabolique plus élevée chez les PR récentes ($p=0.008$). Mais dans ces études, les populations manquaient de PR récentes puisque la médiane de durée de maladie était de 7 ans (4.1-12.8) dans l'étude de Crowson *et al.* (55) et de 10 ans (4-18) dans celle de Toms *et al.* (56).

La principale étude montrant une association entre le syndrome métabolique et la durée de la maladie est celle de Chung *et al.* (46) en 2008, retrouvant une prévalence plus élevée de SM dans le groupe de PR anciennes (66 patients, médiane à 20 ans) par rapport au groupe de PR récentes (88 patients, médiane à 2 ans) : 42 % vs 30 % (p = 0,03).

Après ajustement sur l'âge, le sexe et la prise de corticoïdes, elle a aussi mis en évidence une corrélation positive entre la durée de la maladie et l'index d'insulinorésistance HOMA (p = 0,02).

Nous avons retrouvé une prévalence de syndrome métabolique plus faible de 4.8 % dans notre sous-groupe de patients de durée moyenne de la maladie de 1.4 +/- 0.8 ans comparée à celle de 30 % retrouvée par Chung *et al.* (46) dans son groupe de PR récentes de médiane de durée de la maladie de 2 ans. Cette différence peut être expliquée par le choix de critères différents. Ils ont utilisé les critères NCEP ATP III puisque sa population était américaine et nous ceux de l'International Diabète Fédération (IDF) puisque la nôtre était européenne. Ce résultat est logique, la fréquence du SM étant deux fois plus faible en Europe qu'aux États-Unis, et la définition IDF a été bien discriminante chez nos patients.

Contrairement aux critères de l'International Diabète Fédération (IDF) que nous avons utilisés, l'existence d'une augmentation de l'adiposité abdominale n'est pas un critère obligatoire et les valeurs seuils de tour de taille sont plus élevées (102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme vs 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme) dans la définition NCEP ATP III.

Le syndrome métabolique étant le marqueur de l'insulinorésistance et le tour de taille étant caractéristique du syndrome métabolique et corrélé à l'insulinorésistance (57), nous avons choisi la définition de l'IDF dans laquelle l'adiposité abdominale était une condition nécessaire.

Notre étude est une des premières à avoir utilisé un actimètre permettant de recueillir les différents composants de l'activité physique : la dépense énergétique totale et active, la durée d'activité physique, le nombre de pas et de METs quotidiens.

En effet, de nombreuses études ont estimé la dépense énergétique liée à l'activité physique par des questionnaires, non coûteux et facilement exploitables ; cependant leur validité est limitée avec une surestimation de l'activité physique et une sous estimation de la sédentarité.

Almeida *et al.* (53) ont montré chez 53 patientes PR, l'efficacité de l'actimètre pour quantifier l'activité physique, notamment de faible intensité sous estimée par l'accéléromètre, mais également les activités non structurées et intermittentes.

En 2013, Tierney *et al.* (54) ont validé, chez 14 patients PR, l'utilisation de l'actimètre dans la mesure de l'activité physique.

Cependant il s'agit d'études non contrôlées, portant sur un faible effectif de patients et ne recherchant pas l'existence d'association entre l'activité physique et les caractéristiques de maladie (durée, activité) ou les complications nutritionnelles.

Nous avons mis en évidence que plus la maladie était ancienne, plus la durée d'activité physique et le nombre de METs étaient faibles.

Henchoz *et al.* (35) ont publié la principale étude s'intéressant à l'activité physique chez 115 patients PR de durée médiane de maladie de 9,3 ans. En comparant un groupe de patients « sédentaires » à un groupe de patients « actifs », ils n'ont pas retrouvé de différence significative en fonction de la durée de la maladie ($p = 0.736$).

Cependant il a défini le niveau d'activité physique uniquement à partir d'un seul questionnaire d'activité physique (Physical Activity Frequency Questionnaire) rempli par le patient.

Notre résultat, obtenu par une méthode objective, et validée chez les patients porteurs de PR (54), est clairement une réduction d'activité physique, significative sur plusieurs indicateurs (niveau en MET, et durée d'activité physique en minutes). Cette réduction, même si elle n'avait pas été décrite jusqu'ici, paraît logique chez des patients dont la maladie plus ancienne tend aussi à être plus « active » (score DAS28VS) et invalidante (Score HAQ). On notera que cette association persiste après ajustement à l'âge des patients. Bien sûr on va devoir se poser la question du rôle potentiel de cette sédentarité dans le développement du syndrome métabolique : en dehors de la PR, la sédentarité est considérée comme un facteur causal du SM, au moins dans la population européenne (58).

- L'activité de la maladie

Dans notre étude, l'activité moyenne de la maladie (DAS 28 VS de 3,0 +/- 1,4) était associée positivement au marqueur d'insulinorésistance HOMA.

Chung *et al.* ont aussi mis en évidence une association entre des marqueurs d'activité de la maladie (IL 6, TNF alpha, VS, CRP) et le marqueur d'insulinorésistance HOMA, persistant après ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC et l'utilisation de corticoïdes ($p = 0,03$), mais ils ont retrouvé également une association positive entre les marqueurs de l'inflammation (VS, CRP) et l'existence d'un syndrome métabolique (respectivement $p = 0,04$ et $p = 0,01$) (32).

Cette association est confirmée également par Toms *et al.* (56) avec la VS ($p = 0,006$) et par Da Cunha *et al.* avec le score d'activité de la maladie, DAS 28 ($p = 0,01$).

Crowson et al. n'ont pas montré que le SM était associé à la CRP (p = 0,85), cependant ils ont retrouvé une association significative avec les articulations gonflées, témoin clinique de l'activité de la maladie (p = 0,02) (55).

L'inflammation potentialise, par deux principaux mécanismes, l'insulinorésistance et la maladie métabolique.

Elle altère les voies de signalisation de l'insuline notamment par inhibition de la phosphorylation des protéines IRS, entraînant donc une atteinte des substrats nutritionnels des adipocytes, hépatocytes et myocytes squelettiques.

De plus, les médiateurs inflammatoires sécrétés recrutent les leucocytes circulants responsables d'un stress tissulaire à la fois localement mais aussi de manière systémique augmentant la signalisation inflammatoire et l'insulinorésistance (59).

Le contrôle du processus inflammatoire pourrait donc la diminuer.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent le facteur de transcription NF κB, promoteur de l'insulinorésistance ; le salsalate (AINS) a donc été utilisé dans une étude cas-contrôle chez des patients diabétiques de type 2 avec un contrôle insuffisant de la maladie (HbA1c 7 à 9,5 %). Goldfine et al. ont montré chez les 71 patients traités, une diminution significative de l'hémoglobine glycosylée (p = 0,009) et de la glycémie à jeun pouvant être expliquée par une augmentation de la concentration d'adiponectine (p < 0,001) (et d'insuline (p = 0,01)) (60).

De plus dans la polyarthrite rhumatoïde, on connaît le rôle central du TNFα dans le processus inflammatoire : il a été montré, dans une cohorte de 61 patients ayant une PR avec une activité sévère (> 5,1) et une insulinorésistance importante (HOMA > 2), une amélioration significative de l'insulinorésistance (p < 0,001), de l'insulinosensibilité (p < 0,001) et du fonctionnement des cellules beta (p = 0,001) sans corrélation avec l'amélioration de l'activité de la maladie sous traitement par anti TNFα depuis 12 semaines (41).

Nous avons montré que plus la maladie était active, plus l'hypermétabolisme (DER/FFM) était important.

Dans une étude cas-témoin pionnière de 23 patients, Roubenoff et al. (61) ont retrouvé une association significative entre des indicateurs de l'activité de la maladie : dosage des cytokines pro-inflammatoire (IL 1, TNF alpha), et une dépense énergétique de repos (DER) élevée (p < 0,001), mais ils n'ont pas montré d'association avec une baisse de la masse

cellulaire corporelle ; Arshad *et al.* ont confirmé ces résultats avec cette fois-ci IL6 dans une étude cas-témoin de 14 patients PR (62).

Dans une étude prospective longitudinale, Binymin *et al.* ont rapporté que les 16 patients PR présentant une activité de la maladie élevée (DAS 28 VS moyen de 6,39 +/- 0,8) avaient une masse non grasse (FFM) significativement plus basse ($p = 0,04$) et un hypermétabolisme (DER/FFM) ($p = 0,02$) comparés à des sujets contrôles ajustés sur l'âge et le sexe. Cet hypermétabolisme baissait un peu (NS) avec la baisse d'activité de la maladie sous traitement. Notre travail est donc le 1^{er} qui établit une relation significative entre cet hypermétabolisme, et l'activité de la PR évaluée par le score DAS28VS, score de référence clinique : $r = +0,36$, $p = 0,006$ (63).

Mais nous avons aussi mis en évidence que les maladies actives avaient un quotient respiratoire (QR) plus bas témoignant d'une oxydation préférentielle des lipides.

Il s'agit donc d'un résultat original, les 2 paramètres (DER/FFM élevée et QR bas) indiquent que, chez les PR actives, le métabolisme est tourné vers l'amaigrissement, en accord avec les autres études ((36,61–63).

En effet, Arshad *et al.* ont mis en évidence une diminution accélérée de la masse non grasse durant les périodes d'activité de la maladie et Binymin *et al.* ont montré que le contrôle de l'activité de la maladie permettait une prise de poids ($p = 0,01$) avec une diminution de la masse grasse ($p = 0,04$) et une tendance à l'augmentation de la masse non grasse ($p = 0,11$) (62,63).

Cependant, alors que la mesure de la DER avait été réalisée par calorimétrie indirecte, aucune de ces études n'a montré, dans ces résultats, de variations du quotient respiratoire.

3. Les complications nutritionnelles de la polyarthrite rhumatoïde

- Introduction

Les 2 principales complications nutritionnelles de la polyarthrite rhumatoïde sont le syndrome métabolique et la cachexie rhumatoïde avec comme principal responsable l'inflammation systémique, elles sont responsables d'une augmentation de la morbi-mortalité (2,44,51).

À 1^{re} vue, elles paraissent s'opposer :

- le syndrome métabolique est un marqueur d'insulinorésistance, associé à une adiposité abdominale élevée et prédictif du risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2. L'inflammation est responsable d'une atteinte des voies de signalisation de l'insuline, à l'origine d'une insulinorésistance (59);

- la cachexie rhumatoïde est définie par une diminution de la masse non grasse avec une stabilité ou une élévation de la masse grasse et du poids (donc compatible avec le tour de taille élevé caractéristique du syndrome métabolique), secondaire à l'effet des cytokines pro-inflammatoires responsable d'un hypercatabolisme protéique et d'un hypermétabolisme (61). Ces 2 complications nutritionnelles n'ont donc à priori pas les mêmes caractéristiques, plusieurs auteurs ont cependant évoqué qu'elles puissent avoir des liens, complexes : Elkan et al. ont suggéré une augmentation non significative du syndrome métabolique chez les patients atteints de cachexie rhumatoïde soulignant les relations complexes entre masse grasse, masse maigre et insulino-résistance dans la polyarthrite rhumatoïde (64). Une de leurs hypothèses serait que l'insulino-résistance, induite par l'inflammation, créerait un état métabolique responsable de la perte musculaire par altération de la fonction anabolique de l'insuline (4,64). On notera que ce type d'association paradoxale, entre le syndrome métabolique et des états pouvant se rapprocher de la dénutrition, a aussi été rapporté dans d'autres pathologies chroniques.

Notamment dans le diabète de type 2, Park et al. ont montré après 6 ans de suivi une perte accélérée de la masse musculaire squelettique ($p < 0,001$) et une augmentation de la masse grasse ($p < 0,001$) chez des patients diabétiques âgés (70 à 79 ans) comparés aux sujets du groupe contrôle (65).

De plus, dans une revue de la littérature, Shoji *et al.* ont rapporté, dans la maladie rénale chronique avancée, l'existence de nombreuses anomalies métaboliques (hypertension artérielle, dyslipidémie, insulino-résistance) dans un contexte de malnutrition augmentant la mortalité cardio-vasculaire (66).

Notre analyse a mis en évidence que la présence de l'un n'excluait pas celle de l'autre puisque 2 patients de notre cohorte avaient à la fois un SM et une CR et que leur existence était associée à la corticothérapie et au manque d'activité physique.

Il nous a donc paru légitime de discuter d'abord séparément les caractéristiques des patients présentant un SM et une CR, mais aussi d'étudier ensuite ce qui réunissait, et enfin ce qui distinguait, ces deux complications nutritionnelles de la PR.

- Le syndrome métabolique

Notre étude a retrouvé une prévalence du SM de 24 % défini par les critères de l'International Diabetes Federation (IDF) (57).

Dans la littérature, la prévalence du SM varie en fonction des critères utilisés afin de le définir, c'est ce qui est montré dans l'étude de Toms *et al.* chez 400 PR, celle-ci était 2 fois

plus importante avec la définition de l'IDF ou du NCEP ATP III comparée à celle du WHO (40 % vs 20 %) (56). La principale différence entre les définitions WHO et l'IDF/NCEP ATP III est la nécessité de l'existence d'une insulino-résistance, d'une hyperglycémie à jeun ou d'un diabète de type 2 dans la définition WHO rendant le diagnostic plus compliqué sur le plan pratique alors qu'il est clairement démontré que le tour de taille, facilement mesurable, est corrélé à l'insulino-résistance (57).

Il a été mis en évidence, dans des études cas-témoins, que la prévalence du SM était plus élevée chez les patients PR : dans une étude portant sur 283 patients PR et 226 contrôles, Da Cunha *et al.* trouvaient une différence significative de la prévalence du SM (défini par NCEP) entre les 2 groupes 39,2 % vs 19,5 % ($p < 0,001$) avec une augmentation de la prévalence d'élévation du tour de taille, de la glycémie à jeun et de la tension artérielle (47).

Cette association entre PR et SM a également été retrouvée dans des maladies récentes de moins de 3 ans (67) et dans une cohorte de patients sans antécédents de maladies cardiovasculaires (33 % vs 25 %, $p = 0,002$) (55).

Cependant toutes les études ne sont pas significatives puisque Karvounaris *et al.* ont mis en évidence une différence non significative de la prévalence (44 % dans une cohorte de 200 PR vs 41 % chez 400 contrôles, $p = 0,5$) (48). Mais la prévalence de SM dans le groupe contrôle était deux fois plus élevée par rapport à celle retrouvée dans les principales études avec une prévalence d'obésité abdominale et d'hypertension artérielle élevée (respectivement 83 % et 78 %).

Dans notre étude, le SM était associé, après régression logistique multivariée, à la durée de la maladie et à l'index de masse corporelle (IMC) mais pas à l'activité de la maladie. [Nous allons voir que ce dernier résultat négatif est probablement lié à notre effectif plus faible.](#)

_____ Karvounaris *et al.* et Da Cunha *et al.* ont retrouvé que l'IMC était plus élevé chez les patients avec un SM (respectivement $p = 0,001$ et $p < 0,001$), mais également une association avec l'activité de la maladie (48,55). Karvounaris *et al.* (200 PR et 400 contrôle) ont montré que l'activité était plus élevée dans le groupe SM ($p = 0,016$) avec une corrélation entre le taux de VS, de CRP, le score DAS 28 VS et le nombre de composants du SM (48).

Da Cunha *et al.* ont confirmé cette association de manière indépendante de l'âge, du sexe et de la durée de la maladie (OR 1,87, IC 95 % 1,08-3,24, $p = 0,03$) avec comme résultante un score d'incapacité physique (HAQ) élevé ($p = 0,01$) (47).

Crowson *et al.*, chez 232 PR indemnes d'atteinte cardiovasculaire, et Toms *et al.*, chez 400 PR, ont retrouvé une association du SM avec HAQ (respectivement $p < 0,001$ et $p = 0,036$) un des marqueurs de l'activité, cependant elle n'était pas significative concernant le score globale clinico-biologique DAS 28 VS prenant en compte à la fois le nombre d'articulations gonflées et douloureuses, la VS et l'évaluation globale par le patient (55,56).

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre l'activité de la maladie et la prévalence du syndrome métabolique, mais nous avons tout de même retrouvé cette association avec son marqueur, l'insulinorésistance HOMA. L'absence d'association est donc probablement expliquée par un manque de puissance dans notre étude puisque nous avons étudié 57 patients alors que les études antérieures en incluaient plus de 200. Mais aucun de ces travaux antérieurs ne comportait de mesure objective de la dépense énergétique au repos et à l'activité, ni d'analyse de composition corporelle : les liens entre SM, CR et dépense énergétique qui nous intéressent n'ont donc pas pu être étudiés par ces auteurs.

Nous avons mis en évidence que les patients présentant un SM étaient moins actifs avec un nombre de METs significativement plus faible et une durée d'activité physique quotidienne tendant à être plus basse.

La mesure objective de l'activité physique chez nos patients représente la principale originalité de notre étude, l'association entre une diminution de l'activité physique et l'existence d'un SM chez des patients PR n'avait, à notre connaissance, pas été étudiée.

Mais elle a déjà été recherchée dans la population générale lors de nombreuses études.

Dans une méta-analyse regroupant 5 études incluant un total de 22 023 patients avec 5 084 patients atteints de syndrome métabolique, Huang *et al.* ont mis en évidence que les patients avec une activité physique modérée (OR = 0,89, IC 95 % 0,82-0,96, $p = 0,003$) ou élevée (OR = 0,58, IC 95 % 0,38-0,89, $p = 0,012$) avaient un risque plus faible de syndrome métabolique que ceux avec une activité faible. L'analyse en sous-groupe a montré qu'une activité physique élevée pourrait réduire le risque de SM chez les femmes (OR = 0,20, IC 95 % 0,08-0,49, $p < 0,001$) et chez les hommes (OR = 0,59, IC 95 % 0,43-0,82, $p < 0,002$) (58).

- Concernant la cachexie rhumatoïde

Roubenoff est l'un des premiers auteurs à s'être intéressé à la cachexie rhumatoïde, dans une étude cas-témoin, il a décrit une diminution de la masse cellulaire corporelle (BCM) de 13 % ($p < 0,001$) chez les patients atteints de PR (23 patients, durée de la maladie 12,3 +/- 8,4).

La masse cellulaire corporelle est le principal composant de la masse non grasse et est indispensable sur le plan métabolique puisqu'elle assure 95 % de son activité (61).

Les principales études confirment une diminution de l'ordre de 13-15 % de la masse cellulaire corporelle, ce qui correspond à 1/3 de la masse non grasse (FFM) nécessaire à la survie de l'organisme (2,4). La cachexie rhumatoïde est responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité, ses conséquences cardio-vasculaires restent cependant controversées. (68)

Nous avons retrouvé une prévalence de 17,8 % de cachexie rhumatoïde définie par une modification de la composition corporelle avec un index masse non grasse ($FFMI = FFM/taille^2$) < 10th percentile et un index de masse grasse ($FMI = FM/taille^2$) > 25th percentile (33)). Les PR étaient plus anciennes dans le groupe cachexie rhumatoïde.

Nous avons choisi d'utiliser la définition d'Engvall afin de privilégier l'identification des patients cachectiques présentant une masse non grasse plus basse (< 10th percentile) plutôt que celle d'Elkan *et al.* qui ont choisi un seuil plus élevé (< 25th percentile) (69).

Les premières études réalisées dans la littérature retrouvent une prévalence de plus de 2/3 de patients cachectiques mais la définition se limitait à une diminution de la masse cellulaire corporelle (BCM).

Depuis la mise en place d'une définition plus précise associant une diminution de la masse non grasse à une augmentation de la masse grasse ($FFMI < 10^{th}$ percentile et $FMI > 25^{th}$ percentile), la prévalence a été revue à la baisse : Elkan *et al.* ont retrouvé une prévalence de 18,7 % chez 80 PR (de durée médiane de 6 ans) avec une corrélation entre la diminution de la FFM (64) et la durée de la maladie ($p = 0,027$) et Engvall *et al.* de 38 % chez 60 PR plus anciennes (durée médiane de 13 ans) (33).

Dans ces 2 études, ils ont mis en évidence une corrélation entre la diminution de la FFM et les marqueurs de l'activité de la maladie, la VS ($p = 0,011$) (64) et le score globale DAS 28 ($p = 0,001$) (33).

Même si nous n'avons pas retrouvé cette association entre la diminution de la FFM et l'activité de la maladie, nous avons montré, ce qui nous paraît original, que la CR était associée à un hypermétabolisme (DER/FFM) induit par l'inflammation systémique notamment par les cytokines ($TNF\alpha$, $IL1\beta$) témoignant de l'activité de la maladie (61).

En effet, les études publiées ont décrit l'hypermétabolisme dans la polyarthrite rhumatoïde de manière globale mais pas spécifiquement dans la cachexie rhumatoïde.

Un des éléments intéressants de notre étude est la mesure de l'activité physique par actimètre, nos patients cachectiques étaient moins actifs avec une DET plus basse et une tendance à un nombre de pas quotidiens plus faible.

Aucune des études précédemment citées ne s'est intéressée à l'activité physique de ces patients cachectiques, ils n'ont regardé que s'il existait une association entre la CR et le score HAQ, mesurant l'incapacité fonctionnelle, rempli par le patient, donc subjectif comparé aux mesures objectives de l'actimètre.

L'activité de la maladie, par l'intermédiaire des cytokines pro-inflammatoires, va être responsable de douleurs articulaires, d'une diminution des hormones anaboliques (IgF1 et insuline), d'un catabolisme protéique et d'un hypermétabolisme à l'origine de la cachexie rhumatoïde.

La résultante sera donc une diminution de la masse puis de la force musculaire avec altération de la fonction physique et développement d'une incapacité, avec un véritable cercle vicieux entre l'absence d'activité physique et l'amyotrophie qui ne cesse de s'aggraver (31).

- Points communs du syndrome métabolique et de la cachexie rhumatoïde

Deux de nos patients présentaient à la fois un syndrome métabolique et une cachexie rhumatoïde ; nous n'avons pas constaté d'association significative (ni d'exclusion) entre ces deux complications nutritionnelles, mais leur présence était significativement liée à l'insulinorésistance (HOMA), et notre analyse a permis d'isoler leur relation significative avec deux facteurs potentiellement modifiables : le manque d'activité physique et la corticothérapie.

Peu d'études dans la littérature se sont intéressées dans une même cohorte à ces deux profils. Elkan *et al.* ont montré, dans une cohorte de 80 patients PR, une prévalence de CR de 18,7 % (définition Engvall) : 18 % chez les femmes et 40 % chez les hommes avec respectivement une prévalence élevée d'obésité viscérale (tour de taille > 80 cm chez la femme et > 94 cm chez l'homme) de 57 % et 89 %, et de syndrome métabolique de 20 % et de 63 % selon la définition de l'IDF. La prévalence de syndrome métabolique chez les patients atteints de cachexie rhumatoïde était de 20 %, ce que l'on a retrouvé également dans notre étude. (64)

Cependant il ne s'est pas intéressé de manière objective à la mesure de l'activité physique et l'association entre l'existence de complications nutritionnelles et la corticothérapie n'a pas été recherchée.

- Facteur différenciant la cachexie rhumatoïde du syndrome métabolique

Même si SM et CR ont des points communs, il est troublant que la PR puisse entraîner des complications nutritionnelles aussi différentes. Il est bien sûr tentant d'évoquer que des apports alimentaires différents pourraient expliquer que certains patients grossissent et présentent un SM, alors que d'autres se cachectisent. Nous verrons qu'en fait la littérature apporte peu d'argument pour cette hypothèse. Notre travail nous a permis de rechercher quelles caractéristiques des dépenses énergétiques différenciaient ces deux types de patients.

Nous avons montré que le principal facteur différenciant la cachexie rhumatoïde du syndrome métabolique était l'hypermétabolisme avec un DER/FFM significativement plus élevé dans la cachexie rhumatoïde.

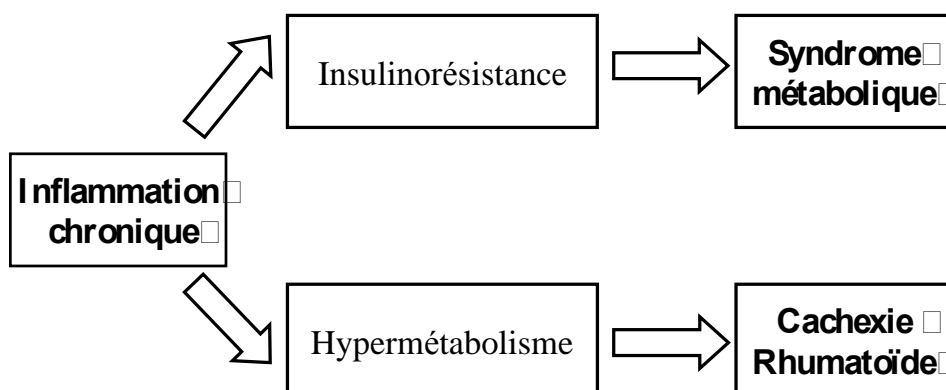
En effet, le processus inflammatoire, par l'intermédiaire des cytokines pro-inflammatoires, notamment TNF α et IL1 β , est responsable du développement de la cachexie rhumatoïde par altération du métabolisme énergétique et protéique (2,61).

Elles augmentent le processus catabolique entraînant une balance énergétique et protéique négative à l'origine d'une diminution de la masse cellulaire corporelle (BCM) et donc de la masse non grasse (FFM).

Il a été montré que le taux de destruction protéique était directement associé à la production de TNF alpha (70) et qu'il existait une diminution de la masse cellulaire corporelle de 13 % ($p < 0,001$) chez 23 patients PR comparés à des sujets sains. (61).

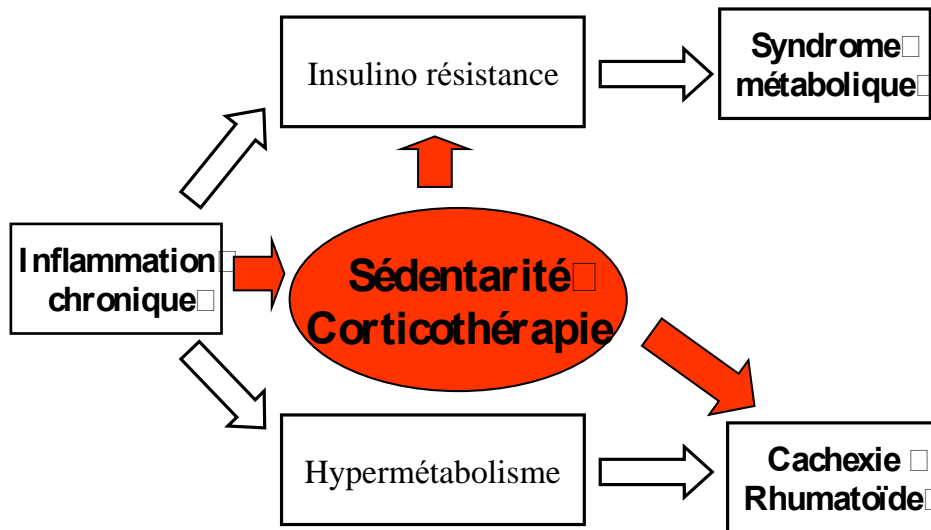
Dans cette même étude, Roubenoff *et al.* ont mis en évidence que la production de cytokines était associée à l'augmentation de la dépense énergétique de repos ($p < 0,001$) et que celle-ci était augmentée de 12 % ($p < 0,008$) chez les patients atteints de PR comparés à des sujets sains, persistant après ajustement sur le BCM, ce qui témoignait donc d'un hypermétabolisme (61).

4. Intérêts pratiques de notre étude



Nous avons donc montré que :

- plus la maladie était active, plus l'insulinorésistance, reflétée par l'indice HOMA, était élevée. Le syndrome métabolique était associé à une plus grande insulinorésistance ;
- l'activité de la maladie était associée à une élévation du rapport de la Dépense Energétique de Repos rapportée à la masse non grasse (DER/FFM). Les patients cachectiques présentaient un hypermétabolisme.



L'inflammation est responsable d'une augmentation des douleurs et des gonflements articulaires entraînant une diminution de l'activité physique et rendant nécessaire l'utilisation de corticoïdes afin de contrôler la maladie.

Nous avons montré dans notre étude que la sédentarité et la corticothérapie étaient les variables associées à l'existence d'une complication nutritionnelle, le syndrome métabolique et/ou la cachexie rhumatoïde, ce qui paraît intéressant puisqu'il s'agit de variables modifiables.

- Promouvoir l'activité physique ?

Les complications nutritionnelles de la polyarthrite rhumatoïde : le syndrome métabolique et la cachexie rhumatoïde sont associés à une augmentation de la morbi-mortalité, notamment cardiovasculaire (2,44,51).

Le risque d'infarctus du myocarde, ou d'Accident Vasculaire Cérébral, est multiplié par deux chez les patients atteints de PR (respectivement OR 2,10 IC 95 % (1,52-1,89) et OR 1,91 IC

95 % (1,73-2,12) (71) et leur risque de diabète de type 2 est multiplié par 1,5 (OR 1,5 IC 95 % (1,4-1,5) (72).

L'originalité de notre étude est d'avoir mesuré de manière précise et objective les principaux paramètres de l'activité physique, grâce à l'actimètre, chez nos patients.

Cet appareil a été validé dans la polyarthrite rhumatoïde (54) mais aucune étude concernant l'état nutritionnel de ces patients ne l'a utilisé pour l'instant.

Nous avons mis en évidence que les complications nutritionnelles étaient associées à un manque d'activité physique avec une diminution des différents paramètres mesurés : la durée d'activité physique quotidienne, le nombre de pas et de METs.

Dans une étude cas-témoin (20 PR vs 20 contrôle), Roubenoff *et al.* ont mis en évidence que la Dépense Énergétique Totale (DET) et la Dépense Énergétique liée à l'Activité Physique (DE-AP), mesurées par eau doublement marqué, étaient plus basse (respectivement $p < 0,02$ et $p < 0,04$) chez les patientes PR comparativement aux sujets témoins, la DE-AP était responsable de 77 % de la différence de la DET entre les 2 groupes (73).

Henchoz *et al.*, dans une étude cas-contrôle (110 PR vs 440 contrôle) avec une mesure subjective de l'activité physique des 7 derniers jours à l'aide d'un auto-questionnaire (Physical Activity Frequency Questionnaire), ont montré que les patients PR dépensaient en moyenne 100 kcal (environ 4 % de la dépense énergétique totale) de moins par jour (35).

La DET était associée à l'âge, à l'activité de la maladie ($r = -0,22$, $p = 0,032$) et à l'asthénie, mais pas à la durée de la maladie, au score d'incapacité fonctionnelle HAQ ou à la douleur, ces facteurs pourraient donc contribuer à la perte de fonction mais pas de manière prédominante.

La PR entraîne des douleurs articulaires sévères et bien trop souvent les patients ont la croyance que l'activité physique ne ferait qu'empirer leurs douleurs. Mais son absence participe à la diminution de la masse musculaire contribuant au développement d'une incapacité physique, de la cachexie rhumatoïde et d'une altération de la qualité de vie (31).

La cachexie rhumatoïde étant caractérisée par une diminution de la masse maigre et notamment de la masse musculaire, des programmes d'activité physique ont été mis en place, avec pour principal objectif d'augmenter la masse musculaire afin d'améliorer la performance physique et de diminuer la morbi-mortalité dans la polyarthrite rhumatoïde. Le principal

programme utilisé est le PRT (Progressive Resistance Training), programme de résistance progressive de haute intensité (74).

Une étude sur une cohorte de 10 patients PR a mis en évidence qu'un programme progressif d'entraînement physique (PRT) pendant 12 semaines permettait d'augmenter la masse non grasse (FFM) ($p = 0,004$), la masse musculaire squelettique des bras ($p = 0,001$) et des jambes ($p = 0,005$) et de diminuer le pourcentage de masse grasse (-1,1 %, $p = 0,047$). L'augmentation de la FFM était associée à une augmentation de la réserve protéique de l'organisme estimée ($p = 0,044$), suggérant que le programme pourrait annuler le catabolisme protéique et stimuler la trophicité musculaire (20).

Lemmey *et al.* ont comparé, chez 28 patients PR, un programme PRT durant 24 semaines avec entraînement bi-hebdomadaire réalisé chez 13 patients et des exercices de mouvements à domicile chez 15 patients (74). Il a mis en évidence une augmentation significative de la masse maigre et de la masse musculaire ($p < 0,01$) avec une diminution non significative de la masse grasse de 2,5 kg. Le programme améliorait la force physique de 119 % et le temps de marche de 17 %. Dans l'autre groupe, il n'était pas mis en évidence de variations de la composition corporelle ou de la fonction physique.

Les modifications de masse maigre et de masse musculaire étaient associées à des modifications de la fonction physique, notamment du score de marche (respectivement $r = -0,613$, $p < 0,0001$ et $r = -0,634$, $p < 0,0001$) (74).

Jong *et al.* ont montré qu'un programme d'activité physique de haute intensité durant 2 ans n'augmentait pas le taux d'atteinte articulaire radiologique au niveau des mains et des pieds chez 136 patients PR comparés à 145 patients PR suivant un programme d'activité physique standard (75).

Ces observations suggèrent que l'effet anabolique de l'activité physique pourrait surmonter le catabolisme protéique permettant donc de réduire la destruction musculaire entraînant une augmentation de sa masse sans entraîner d'atteinte articulaire (3).

Une activité physique régulière et encadrée peut donc avoir un impact sur la composition corporelle des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde.

Le bénéfice d'une activité physique sur le syndrome métabolique dans la polyarthrite rhumatoïde n'a pas été étudié, en revanche, dans la population générale, de nombreuses études s'y sont intéressées.

Huang *et al.* ont rapporté qu'une activité physique modérée ou élevée était associée à une diminution du risque ultérieur de syndrome métabolique (respectivement OR 0,89 $p = 0,003$

et OR 0,58 p = 0,012), par augmentation de la dépense énergétique et réduction de la masse grasse et de la tension artérielle (58).

- Limiter la corticothérapie ?

Comme attendu, chez nos patients les polyarthrites rhumatoïdes sévères étaient plus fréquemment traitées par corticothérapie et la dose de corticoïdes était corrélée à l'activité de la maladie.

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la corticothérapie est prescrite pour des courtes durées afin d'induire, grâce à son action anti-inflammatoire, une réduction rapide de l'activité de la maladie en attendant le contrôle par les traitements de fond.

Sa prise à long terme est controversée, liée à ses effets secondaires incluant la dyslipidémie, l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, l'hypertension artérielle et l'obésité centrale pouvant participer au développement du syndrome métabolique (SM) et de l'athérosclérose donc à l'augmentation du risque cardiovasculaire (76).

Si l'on prend comme modèle le syndrome de Cushing caractérisé par une augmentation de la sécrétion de cortisol systémique (ce qui a l'avantage de pouvoir analyser l'état nutritionnel de patients qui n'ont pas d'inflammation systémique), il est décrit comme étant l'archétype du syndrome métabolique (77). En effet, la prévalence dans le syndrome de Cushing de diabète de type 2 est estimée entre 20-47 %, d'hypertension artérielle à plus de 70 % et d'élévation des triglycérides à 20 %. 2/3 des patients atteints de ce syndrome ont au moins 3 critères du syndrome métabolique.

Leur composition corporelle est modifiée avec une élévation de 30 % du pourcentage de masse grasse, avec une plus grande adiposité viscérale, et une diminution de 15 % de la masse maigre (70,77), ce qui peut évidemment favoriser une cachexie, mais celle-ci n'est pas décrite dans cette pathologie qui ne comporte pas d'inflammation (la recherche bibliographique informatique « Cushing's syndrom-cachexia » ne trouve que 9 références, non pertinentes si l'on excepte la mention de quelques hypercorticismes paranéoplasiques).

Il a été montré que la masse maigre était corrélée aux marqueurs du turn-over protéique, et qu'un excès de glucocorticoïdes entraînait une augmentation de l'oxydation protéique, responsable d'une perte protéique, indépendamment des différences de masse grasse et de masse maigre retrouvées dans le syndrome de Cushing (70).

Le tissu adipeux viscéral est différent dans le syndrome de Cushing avec une diminution de l'activité de l'AMP kinase responsable d'une augmentation des processus anabolique avec synthèse d'acides gras et d'une diminution des processus catabolique avec diminution de la glycolyse et de l'oxydation des acides gras, responsable donc d'une augmentation de la synthèse des acides gras dans le tissu adipeux.

Enfin, l'excès de glucocorticoïdes altère l'insulinosensibilité au niveau des muscles squelettiques et du tissu adipeux par effet direct sur la voie de signalisation de l'insuline (transport et oxydation du glucose) et par effet indirect sur le métabolisme lipidique et protéique (77).

Les modifications de la composition corporelle et de l'insulinorésistance, mis en évidence dans le syndrome de Cushing, pourraient donc expliquer le rôle de la corticothérapie dans le développement des complications nutritionnelles dans la PR.

Dans notre étude, avec le manque d'activité physique, la corticothérapie était la seconde variable associée à la présence d'une complication nutritionnelle : syndrome métabolique et/ou cachexie rhumatoïde.

L'insulinorésistance était plus élevée dans le groupe traité par corticoïdes ($p = 0,018$), avec une hypertension artérielle et un tour de taille tendant à être plus élevés (respectivement $p = 0,09$ et $p = 0,20$).

[Dans la littérature, peu d'études se sont intéressées à l'effet des glucocorticoïdes sur les complications nutritionnelles dans la PR.](#) Toms *et al.* ont mis en évidence, chez 400 patients PR, qu'une utilisation à long terme de corticoïdes (> 6 mois) augmentait la prévalence d'hypertriglycémie et d'hypertension artérielle mais n'était pas associée au syndrome métabolique, on peut donc se poser la question suivante : l'effet bénéfique de la suppression de l'impact de l'inflammation sur le SM dépasserait-il l'effet nuisible des corticoïdes ?

Cependant, il a montré que le risque de syndrome métabolique tendait à être plus élevé en cas d'exposition prolongée (> 6mois) à des doses de corticoïdes élevés > 7,5 mg/j (OR 1,64 IC 95 % (0,92-2,92), $p = 0,094$) et qu'il était augmenté par rapport à une exposition prolongée à plus faible dose (OR 1,13 IC 95 % (0,62-2,04)) (56).

L'absence d'association avec une hyperglycémie suggère que, par leur effet anti-inflammatoire, les corticoïdes contrebalanceraient l'altération du métabolisme glucidique induit par les cytokines (TNF alpha).

Roubenoff *et al.* ont étudié, chez 9 patients en poussée de PR, l'impact de 3 jours de traitement par corticoïdes intraveineux à forte dose sur le métabolisme de l'azote (78).

Il a mis en évidence une diminution significative de la balance négative en azote durant le traitement ($p < 0,001$) mais aussi à la fin de celui-ci ($p < 0,01$), malgré une augmentation des apports énergétiques et en azote et un contrôle du processus inflammatoire. Il a donc montré que les corticoïdes avaient un effet catabolique sur le métabolisme azoté, pouvant participer à l'accélération de la déplétion de la masse maigre chez les patients PR.

La corticothérapie en augmentant la masse grasse et en diminuant la masse musculaire pourrait donc participer au développement de la cachexie rhumatoïde, mais nous ne l'avons pas mis en évidence de façon significative dans notre étude : 80 % de nos patients porteurs de CR prenaient une corticothérapie vs 54 % en l'absence de CR ($p = 0,13$). Le fait d'avoir confondu les deux complications nutritionnelles nous a permis de mettre en relief le rôle des corticoïdes. Cette démarche peut être discutée sur un plan strictement scientifique, elle nous paraît pertinente sur le plan clinique.

L'utilisation de corticoïdes doit donc être limitée à de courtes périodes et à de faibles doses afin de diminuer son impact nutritionnel et métabolique chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

- Préférer un traitement par méthotrexate ?

Nous avons montré qu'un traitement par méthotrexate était associé à une insulino-résistance plus basse ($p = 0,047$).

Toms *et al.* n'ont pas mis en évidence cette association, cependant ils ont montré que l'utilisation de méthotrexate était associée à un taux plus bas de glycémies à jeun, de triglycérides (respectivement $p < 0,001$), un taux plus élevé de HDL cholestérol ($p < 0,001$) et à une réduction du risque de syndrome métabolique (OR = 0,517, IC 95 % 0,33-0,81, $p = 0,004$) (79). Il s'agirait donc, selon l'auteur, d'un effet protecteur d'origine spécifique, lié selon lui à l'élévation de l'adénosine extra-cellulaire connue pour son effet anti-inflammatoire et sur le métabolisme glucidique et lipidique et à l'effet indirect de la supplémentation en acide folique, diminuant le taux plasmatique d'homocystéine (qui est associé au syndrome métabolique), et améliorant l'insulino-résistance.

Cependant Da Cunha *et al.*, dans une étude cas-témoin, ne mettent pas en évidence de différence significative de traitement par méthotrexate en fonction de l'existence d'un syndrome métabolique ($p = 0,4$) (47).

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre l'utilisation de méthotrexate et l'existence d'une cachexie rhumatoïde, cependant les études antérieures ne l'ont pas non plus recherchée.

- Effets des anti-TNF α sur les complications nutritionnelles ?

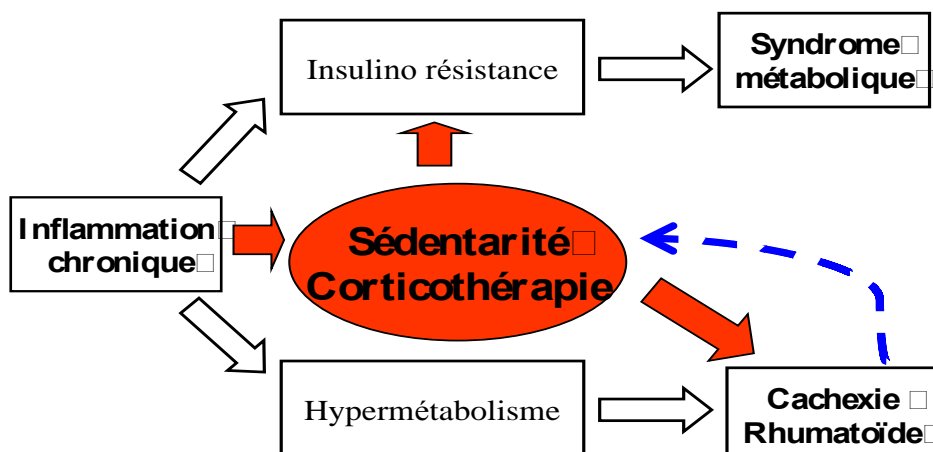
Le TNF α joue un rôle central dans la physiopathologie inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde, et est responsable du développement de la cachexie rhumatoïde par altération du métabolisme énergétique et protéique (61).

Dans une étude comparant un traitement pendant 24 semaines par anti TNF α à du méthotrexate chez des 26 patients souffrant de PR récente (< 6 mois), Marcora *et al.* n'ont pas montré de différence significative sur la composition corporelle. Cependant, la seconde analyse portant sur 6 patients de chaque groupe ayant pris du poids durant le suivi a montré un effet significatif ($p = 0,004$) de l'anti TNF α sur la composition du poids gagné : 44 % était de la masse non grasse (FFM) dans le groupe anti TNF α comparé à 14 % dans le groupe méthotrexate suggérant que l'anti TNF α était capable de restaurer une réponse anabolique indépendamment du contrôle inflammatoire (20).

5. Les limites de notre étude

- Étude transversale

Notre étude a comme principale limite d'être une étude transversale descriptive et nous devons être prudents dans notre interprétation de causalité.



Cependant, il n'a pas été montré, dans la littérature, que le syndrome métabolique ou la cachexie rhumatoïde pouvait participer au développement ou à l'aggravation de l'inflammation systémique.

À noter tout de même que la cachexie rhumatoïde peut favoriser la sédentarité en diminuant la masse musculaire, donc la force musculaire entraînant un cercle vicieux d'auto-aggravation.

On pourrait tout de même évoquer le rôle des apports alimentaires énergétiques et protéiques qui ne figure pas sur ce graphique, une des hypothèses serait qu'une alimentation pauvre en protéine participerait à une faible masse maigre et donc au développement de la cachexie rhumatoïde. Cette question est importante et nous ne l'avons pas abordée dans notre travail, cependant on notera que la littérature apporte peu d'argument dans ce sens.

- L'absence d'enquête alimentaire

Cependant, les principales études s'y étant intéressées ne retrouvent pas de différences de ces apports lorsqu'on compare des patients PR et des sujets sains (2,3,61).

Roubenoff *et al.* ont suggéré qu'il ne fallait pas augmenter les apports énergétiques puisque cela aggraverait l'augmentation de Dépense Énergétique de Repos.

De nombreux régimes (végétarien) ou supplémentation en acides gras ou protéines ont été tentés par le passé, mais aucun d'eux n'a montré de réelle efficacité (2).

Elkan *et al.* n'ont pas trouvé de modification de la composition corporelle grâce à une alimentation méditerranéenne ou végétarienne même si la composition en acides gras polyinsaturés était plus élevée du tissu adipeux (64).

À noter qu'Hayashi *et al.* ont montré dans une cohorte de 37 patients, à l'aide du questionnaire FFQ (Food Frequency Questionnaire), qu'un apport en acides gras monoinsaturés et polyinsaturés en oméga 3 (contenus dans l'huile de poisson) était corrélé à une activité de la maladie plus faible par suppression de l'activité inflammatoire, permettant parallèlement une prévention de l'athérosclérose (80).

Le développement de complications nutritionnelles ne semble donc pas être lié aux apports énergétiques et protéiques.

6. Conclusion

Nous avons donc étudié le rôle de la dépense énergétique dans les complications nutritionnelles de la polyarthrite rhumatoïde : le syndrome métabolique et la cachexie rhumatoïde, favorisées par le processus inflammatoire systémique.

L'évaluation de la composition corporelle et de l'état nutritionnel est intéressante, permettant le diagnostic de cachexie rhumatoïde.

L'originalité de notre travail a reposé sur la mesure objective de [la dépense énergétique au repos et à l'activité physique](#) de nos patients, permettant de montrer que les 2 complications nutritionnelles étaient associées à un manque d'activité physique, la promotion de celle-ci est donc sûrement utile. Le traitement par corticoïdes doit être limité en dose et en temps afin de limiter leur développement.

Bibliographie

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* sept 2010;62(9):2569- 2581.
2. Rall LC, Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatol Oxf Engl.* oct 2004;43(10):1219- 1223.
3. Summers GD, Deighton CM, Rennie MJ, Booth AH. Rheumatoid cachexia: a clinical perspective. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2008;47(8):1124- 1131.
4. Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: a complication of rheumatoid arthritis moves into the 21st century. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):108.
5. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* mai 2012;64(5):625- 639.
6. Upchurch KS, Kay J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* déc 2012;51 Suppl 6:vi28- 36.
7. Schaeffer T, Truchetet M-É, Richez C. When and where does rheumatoid arthritis begin? *Jt Bone Spine Rev Rhum.* déc 2012;79(6):550- 554.
8. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 25 sept 2010;376(9746):1094- 1108.
9. Allaart CF, Huizinga TWJ. Treatment strategies in recent onset rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* mai 2011;23(3):241- 244.
10. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res.* mai 2012;64(5):640- 647.
11. Guillemin F, Brainçon S, Pourel J. [Measurement of the functional capacity in rheumatoid polyarthritis: a French adaptation of the Health Assessment Questionnaire (HAQ)]. *Rev Rhum Mal Ostéo-Articul.* juin 1991;58(6):459- 465.
12. Boyd TA, Bonner A, Thorne C, Boire G, Hitchon C, Haraoui BP, et al. The Relationship Between Function and Disease Activity as Measured by the HAQ and DAS28 Varies Over Time and by Rheumatoid Factor Status in Early Inflammatory Arthritis (EIA). Results from the CATCH Cohort. *Open Rheumatol J.* 2013;7:58- 63.
13. Svensson B, Andersson MLE, Bala S-V, Forslind K, Hafström I, BARFOT study group. Long-term sustained remission in a cohort study of patients with rheumatoid arthritis: choice of remission criteria. *BMJ Open.* 2013;3(9):e003554.

14. Barnabe C, Xiong J, Pope JE, Boire G, Hitchon C, Haraoui B, et al. Factors associated with time to diagnosis in early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 30 août 2013;
15. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* janv 2007;66(1):34- 45.
16. Wells AF, Westhovens R, Reed DM, Fanti L, Becker J-C, Covucci A, et al. Abatacept plus methotrexate provides incremental clinical benefits versus methotrexate alone in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis who achieve radiographic nonprogression. *J Rheumatol.* nov 2011;38(11):2362- 2368.
17. Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis-early diagnosis and disease management. *Dtsch Ärztebl Int.* juill 2013;110(27-28):477- 484.
18. Bannwarth B, Labat L, Moride Y, Schaeferbeke T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs.* janv 1994;47(1):25- 50.
19. Pierreisnard A, Issa N, Barnette T, Richez C, Schaeferbeke T. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naïve or inadequately responsive to methotrexate. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* juill 2013;80(4):386- 392.
20. Marcora SM, Chester KR, Mittal G, Lemmey AB, Maddison PJ. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr.* déc 2006;84(6):1463- 1472.
21. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Douglas KMJ, Koutedakis Y, Nevill AM, Panoulas VF, et al. Blockade of tumour necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: effects on components of rheumatoid cachexia. *Rheumatol Oxf Engl.* déc 2007;46(12):1824- 1827.
22. Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* janv 2008;9(1):20- 29.
23. Glund S, Krook A. Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol Oxf Engl.* janv 2008;192(1):37- 48.
24. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* nov 2008;67(11):1516- 1523.
25. Conaghan PG, Durez P, Alten RE, Burmester G-R, Tak PP, Klareskog L, et al. Impact of intravenous abatacept on synovitis, osteitis and structural damage in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: the ASSET randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* août 2013;72(8):1287- 1294.
26. Guyot P, Taylor P, Christensen R, Pericleous L, Poncet C, Lebmeier M, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active

- rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R204.
27. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol.* sept 2002;85(1):89- 99.
 28. Coin A, Sergi G, Minicuci N, Giannini S, Barbiero E, Manzato E, et al. Fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20-80 year-old Italian population. *Clin Nutr Edinb Scotl.* févr 2008;27(1):87- 94.
 29. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism.* mars 1988;37(3):287- 301.
 30. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, Koutedakis Y, Nevill AM, Douglas KMJ, et al. New resting energy expenditure prediction equations for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* avr 2008;47(4):500- 506.
 31. Cooney JK, Law R-J, Matschke V, Lemmey AB, Moore JP, Ahmad Y, et al. Benefits of exercise in rheumatoid arthritis. *J Aging Res.* 2011;2011:681640.
 32. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.* juill 2008;58(7):2105- 2112.
 33. Engvall I-L, Elkan A-C, Tengstrand B, Cederholm T, Brismar K, Hafstrom I. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand J Rheumatol.* oct 2008;37(5):321- 328.
 34. Targońska-Stepniak B, Majdan M. Associations between parameters of nutritional status and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med Wewnętrznej.* avr 2011;121(4):122- 128.
 35. Henchoz Y, Bastardot F, Guessous I, Theler J-M, Dudler J, Vollenweider P, et al. Physical activity and energy expenditure in rheumatoid arthritis patients and matched controls. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2012;51(8):1500- 1507.
 36. Elkan A-C, Engvall I-L, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *Eur J Nutr.* août 2009;48(5):315- 322.
 37. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* juill 1985;28(7):412- 419.
 38. Rabasa-Lhoret R, Laville M. [How to measure insulin sensitivity in clinical practice?]. *Diabetes Metab.* avr 2001;27(2 Pt 2):201- 208.

39. Bastard JP, Rabasa-Lhoret R, Maachi M, Ducluzeau PH, Andreelli F, Vidal H, et al. What kind of simple fasting index should be used to estimate insulin sensitivity in humans? *Diabetes Metab.* juin 2003;29(3):285- 288.
40. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* sept 2006;54(9):2765- 2775.
41. Stagakis I, Bertsias G, Karvounaris S, Kavousanaki M, Virla D, Raptopoulou A, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R141.
42. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M, American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* sept 2005;28(9):2289- 2304.
43. Laaksonen DE, Lakka H-M, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 1 déc 2002;156(11):1070- 1077.
44. Ferraz-Amaro I, González-Juanatey C, López-Mejias R, Riancho-Zarrabeitia L, González-Gay MA. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:710928.
45. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DSJ, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 29 juill 2003;108(4):414- 419.
46. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* févr 2008;196(2):756- 763.
47. Da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JCT, Fuchs SC, Arlindo EM, Melo IMF, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol.* mai 2012;41(3):186- 191.
48. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, Spanakis EK, Bertsias GK, Kritikos HD, et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis.* janv 2007;66(1):28- 33.
49. Da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JCT, Xavier RM. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Rev Bras Reumatol.* juin 2011;51(3):260- 268.
50. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* févr 2005;52(2):402- 411.

51. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum.* oct 2005;52(10):3045- 3053.
52. Schutz Y, Kyle UUG, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* juill 2002;26(7):953- 960.
53. Almeida GJM, Wasko MCM, Jeong K, Moore CG, Piva SR. Physical activity measured by the SenseWear Armband in women with rheumatoid arthritis. *Phys Ther.* sept 2011;91(9):1367- 1376.
54. Tierney M, Fraser A, Purtill H, Kennedy N. Study to determine the criterion validity of the SenseWear Armband as a measure of physical activity in people with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* juin 2013;65(6):888- 895.
55. Crowson CS, Myasoedova E, Davis JM, Matteson EL, Roger VL, Therneau TM, et al. Increased Prevalence of Metabolic Syndrome Associated with Rheumatoid Arthritis in Patients Without Clinical Cardiovascular Disease. *J Rheumatol.* janv 2011;38(1):29- 35.
56. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KMJ, Griffiths HR, Kitas GD. Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(6):R145.
57. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 24 sept 2005;366(9491):1059- 1062.
58. Huang Y, Liu X. Leisure-time physical activity and the risk of metabolic syndrome: meta-analysis. *Eur J Med Res.* 23 avr 2014;19(1):22.
59. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science.* 11 janv 2013;339(6116):172- 177.
60. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, Pyle L, Staten MA, Shoelson SE, et al. The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 16 mars 2010;152(6):346- 357.
61. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, Kehayias JJ, Zhuang H, Dawson-Hughes B, et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest.* juin 1994;93(6):2379- 2386.
62. Arshad A, Rashid R, Benjamin K. The effect of disease activity on fat-free mass and resting energy expenditure in patients with rheumatoid arthritis versus noninflammatory arthropathies/soft tissue rheumatism. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc.* 2007;17(6):470- 475.
63. Binymin K, Herrick A, Carlson G, Hopkins S. The effect of disease activity on body composition and resting energy expenditure in patients with rheumatoid arthritis. *J Inflamm Res.* 2011;4:61- 66.

64. Elkan A-C, Håkansson N, Frostegård J, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R37.
65. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, de Rekeneire N, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* nov 2009;32(11):1993- 1997.
66. Shoji T, Nishizawa Y. Chronic kidney disease as a metabolic syndrome with malnutrition--need for strict control of risk factors. *Intern Med Tokyo Jpn.* mars 2005;44(3):179- 187.
67. Dao H-H, Do Q-T, Sakamoto J. Increased frequency of metabolic syndrome among Vietnamese women with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):R218.
68. Summers GD, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol.* août 2010;6(8):445- 451.
69. Elkan A-C, Engvall I-L, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *Eur J Nutr.* août 2009;48(5):315- 322.
70. Burt MG, Gibney J, Ho KKY. Protein metabolism in glucocorticoid excess: study in Cushing's syndrome and the effect of treatment. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* mai 2007;292(5):E1426- 1432.
71. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis.* avr 2010;103(4):253- 261.
72. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis.* déc 2010;69(12):2114- 2117.
73. Roubenoff R, Walsmith J, Lundgren N, Snyderman L, Dolnikowski GJ, Roberts S. Low physical activity reduces total energy expenditure in women with rheumatoid arthritis: implications for dietary intake recommendations. *Am J Clin Nutr.* oct 2002;76(4):774- 779.
74. Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, Wilson S, Casanova F, Maddison PJ. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 15 déc 2009;61(12):1726- 1734.
75. De Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Runday KH, Lems WF, et al. Long term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* nov 2004;63(11):1399- 1405.

76. Pasquali R, Vicennati V. Steroids and the metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* avr 2008;109(3-5):258- 265.
77. Chanson P, Salenave S. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:96- 101.
78. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, Stevens MB. Catabolic effects of high-dose corticosteroids persist despite therapeutic benefit in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr.* déc 1990;52(6):1113- 1117.
79. Toms TE, Panoulas VF, John H, Douglas KMJ, Kitas GD. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R110.
80. Hayashi H, Satoi K, Sato-Mito N, Kaburagi T, Yoshino H, Higaki M, et al. Nutritional status in relation to adipokines and oxidative stress is associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* déc 2012;28(11-12):1109- 1114.
81. Pierreisnard A, Gin H, Schaeverbeke T, Barnetche T, Gonzalez C, Richez C, Poursac N, Rigalleau V. Effets métaboliques d'un inhibiteur du récepteur de l'interleukine 6 dans la polyarthrite rhumatoïde. Communication affichée, Journées francophones de nutrition, Reims 7-9/12/2011
82. Fagour C, Cherifi B, Gonzalez C, Maury A, Gin H, Rigalleau V. How to measure energy expenditure in clinical practice? vol. 7: 525-532 *Medecine et Maladie Métabolique* 2013

INDICE FONCTIONNEL : HAQ

(Health Assessment Questionnaire)

Veuillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillement, soins corporels				
Etes-vous capable de :				
- Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
- Vous laver les cheveux ?				
Se lever				
Etes-vous capable de :				
- vous lever d'une chaise				
- vous mettre au lit et vous lever du lit				
Les repas				
Etes-vous capable de :				
- couper votre viande				
- porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
- ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
La marche				
Etes-vous capable de :				
- marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
- monter 5 marches ?				
Hygiène				
Etes-vous capable de :				
- vous laver et vous sécher entièrement ?				
- prendre un bain ?				
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
Attraper				
Etes-vous capable de :				
- prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
Préhension				
Etes-vous capable de :				
- ouvrir une porte de voiture ?				
- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
- ouvrir et fermer un robinet ?				
Autres activités				
Etes-vous capable de :				
- faire vos courses ?				
- monter et descendre de voiture ?				
- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.				

Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :

Canne	Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche...)
Déambulateur	Ustensiles spécialement adaptés
Béquilles	Chaise spécialement adaptée
Fauteuil roulant	
Autres, préciser.....	Autres, préciser.....
Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :	
S'habiller et se préparer	Manger
Se lever	marcher
Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :	
Siège de WC surélevé	Poignée ou barre de baignoire
Siège de baignoire	Instrument à long manche pour attraper les objets
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	Instrument à long manche
Autres, préciser.....	
Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :	
Hygiène	Saisir et ouvrir des objets
Atteindre et attraper	Courses et tâches ménagères

Méthode de calcul :

A chaque question est allouée la note suivante :

0 = sans aucune difficulté

1 = avec quelque difficulté

2 = avec beaucoup de difficulté

3 = incapable de le faire

La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Dépenses énergétiques et complications nutritionnelles de la polyarthrite rhumatoïde : syndrome métabolique, cachexie rhumatoïde.

Introduction Les modifications de la dépense énergétique décrites au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) sont-elles liées à la durée de la maladie, à son activité ? Jouent-elles un rôle dans ses complications nutritionnelles: syndrome métabolique (SM) et cachexie rhumatoïde (CR)?

Sujets et méthodes

Chez 57 patients porteurs de PR, l'activité inflammatoire (score DAS28VS), l'insulino-résistance (indice HOMA), la composition corporelle (DEXA), la dépense énergétique (calorimétrie indirecte) et le niveau d'activité physique (actimétrie) ont été analysés. Le SM a été défini selon les critères de l'International Diabetes Federation et la CR par un index de masse non grasse <10th percentile et de masse grasse >25th percentile. Les comparaisons ont été effectuées par analyse de variance et Chi², et les associations analysées par régressions linéaires ou binaires.

Résultats

Nous avons étudié 57 PR (73% de femmes, âge 57±10 ans) avec une durée de maladie de 3,8±3,0 ans et une activité DAS28VS de 3,0± 1,4. La durée de la maladie était associée au SM : 5% avant 4 années, 25% entre 4 et 9 années, 50% des patients ensuite (p=0,014), avec une élévation du HOMA (p<0,001) et une activité physique plus faible (p=0,03). Pour les maladies les plus actives (DAS28VS>5,1 ; n=14), le HOMA (p<0,001) et la Dépense Énergétique de Repos (DER) rapportée à la masse maigre (DER/FFM) étaient plus élevés (p<0,05). Les prévalences du SM et de la CR étaient respectivement de 24% et 18%, deux patients cumulaient les 2 complications. Par régression logistique, le niveau d'activité physique en METs (exp(B)=0.03, p=0,03) et la corticothérapie (exp (B)=4.08, p=0,046) étaient associés aux complications nutritionnelles, et l'hypermétabolisme les différenciait (DER/FFM : SM : 31,5±2,9 kcal/kgFFM ; CR : 36,8±4.9; p=0,008).

Conclusion

Le défaut d'activité physique et la corticothérapie favorisent les complications nutritionnelles dans la polyarthrite rhumatoïde, suggérant la possibilité d'interventions.

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde, cachexie rhumatoïde, syndrome métabolique, hypercatabolisme, dépense énergétique de repos, activité physique, glucocorticoïde.

Energy expenditure and nutritional complications in rheumatoid arthritis : metabolic syndrome, rheumatoid cachexia

Objectives

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, inflammatory disease during which modifications of energy expenditure were described. Are these alterations connected with the duration and/or the disease activity?

Do they have a part in the appearance of nutritional complications, such as metabolic syndrome (MS) and rheumatoid cachexia (RC)?

Methods

Among PR patients (n=57), with variability of activity and duration, the inflammatory activity was assessed by Disease Activity Score 28 VS. The body composition was analysed by DEXA, the energy expenditure was measured by indirect calorimetry and their physical activity by actimetry. The SM was defined according to the International Diabetes Federation criteria and the CR as fat free mass index (FFMI) < 10th percentile and fat mass index (FMI) > 25th percentile.

Comparisons were tested by ANOVA for the means and Chi 2 for the effectives.

The results were considered significant at $p < 0,05$, and we have investigated a possible association by linear regression.

Results

The study included 57 PR (73% women, mean age 57 +/- 10 years) with mean disease duration 3,8 +/- 3,0 and disease activity DAS 28 VS 3,0 +/- 1,4.

The disease duration was associated with the SM ($p=0,014$), the insulin resistance HOMA ($p < 0,001$) and with a physical activity METs lower ($p=0,03$). Patients with high disease activity had a higher insulin resistance ($p < 0,001$) and resting energy expenditure (REE) reported to the FFM (REE/FFM).

MS and RC prevalence were 24% and 17,8%, the lack of physical activity ($p=0,03$) and the corticotherapy ($p=0,046$) were associated with them, the hypermetabolism differentiated them with a higher ratio REE/FFM in the RC ($p=0,008$).

Conclusion

Our data showed that the sedentariness and the corticotherapy furthered the nutritional complications in the rheumatoid arthritis, suggesting the potential for interventions.