



HAL
open science

Évaluation de la mesure de la graisse viscérale abdominale dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde et spondyloarthropathies)

Camille Souffir

► **To cite this version:**

Camille Souffir. Évaluation de la mesure de la graisse viscérale abdominale dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde et spondyloarthropathies). Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01659797

HAL Id: dumas-01659797

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01659797v1>

Submitted on 8 Dec 2017

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.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 90

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation de la mesure de la graisse viscérale abdominale
dans les rhumatismes inflammatoires chroniques
(polyarthrite rhumatoïde et spondyloarthropathies)

Présentée et soutenue publiquement
le 23 juin 2016

Par

Camille SOUFFIR

Née le 2 septembre 1986 à Paris (75)

Dirigée par Mme. Le Docteur Karine BRIOT, PH

Jury :

M. Le Professeur Christian ROUX, PU-PH,Président

M. Le Professeur Jérémie SELLAM, PU-PH

M. Le Professeur Hang-Korng EA, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

À Monsieur le Professeur Christian Roux

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Soyez assuré de mon plus profond respect. Merci de m'avoir permis de réaliser mon Master 2 dans votre équipe, et de m'avoir donné goût à la recherche clinique. Je vous suis très reconnaissante de vos enseignements et de votre immense disponibilité.

À Madame le Docteur Karine Briot

Merci de me faire l'honneur d'être ma directrice de thèse. Merci de m'avoir proposé ce sujet, qui a évolué au fil des années de mon internat, et de m'avoir guidée tout au long de ce travail (et des autres). Merci pour tes conseils avisés et ta disponibilité.

À Monsieur le Professeur Jérémie Sellam

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

À Monsieur le Professeur Hang-Korng Ea

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

À mes maîtres d'internat en rhumatologie,

Professeur Breban

Professeur Dougados

Professeur Bardin

Professeur Orcel

Professeur Berenbaum

Aux services de rhumatologie d'Ambroise Paré, de Cochin B, de Lariboisière et de Saint Antoine. Aux services de Médecine Interne de Bichat, de Neurologie de Delafontaine, de Rééducation Orthopédique de Corentin Celton et de Maladies Infectieuses de Saint Antoine.

Aux rhumatologues, chefs de clinique et séniors, qui m'ont enseigné la rhumatologie et notamment : Ariane Leboime, Anne-Sophie Quemeneur, Anne Blanchais, Anna Molto, Séverine Neveu, Xavier Ayrat, Aline Frazier, Thomas Funck-Brentano, Sandra Desouches, Emeline Gaigneux, Lucie Lemeunier, Karine Louati.

À Monsieur le Docteur Sami Kolta, pour son aide dans la réalisation de ce projet.

À Madame le Pr Maria-Antonietta D'Agostino, merci d'avoir été ma tutrice de DES.

À tous mes cointernes, mes collègues de M2, et surtout à ceux devenus amis : la TP family (Edouard, Guillaume, Julie, Pierre, Viridiana), Marine, Solange, Fanny, Pauline, Camille, Clémence, Sara, Carole, Aurore, Augustin, Hélène, Lucile, Pauline.

A mes amis, et notamment mes amis de médecine, depuis longtemps et pour toujours : Cécile, Cyril, Déborah, Lucie, Sidney.

A la team « yacht week ».

A Max, pour ta patience et ton soutien indéfectible.

A mes grands-parents, à toute ma famille, en particulier à Simone, ma marraine.

A mon parrain, Yves.

Enfin et surtout :

A mes parents, les meilleurs parents du monde,

Merci pour votre amour, votre soutien sans faille tout au long de ces années, votre bienveillance.

Merci d'avoir toujours été là pour moi.

Je vous dois tout.

Je vous dédie cette thèse avec tout mon amour.

Je vous aime.

Liste des abréviations

CV	Cardio-Vasculaire
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
SpA	Spondyloarthropathies
DMARDs	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
HR	Hazard Ratio
IC95	Intervalle de Confiance à 95%
HTA	Hypertension Artérielle
IDM	Infarctus Du Myocarde
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
SMR	Standardized Mortality Ratio
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
IMC	Indice de Masse Corporelle
SAT	Subcutaneous Adipose Tissue, graisse sous-cutanée
VAT	Visceral Adipose Tissue, graisse viscérale
PAI-1	Inhibiteur de l'Activateur du Plasminogène 1
IL6	Interleukine 6
TNF α	Tumor Necrosing Factor α
DXA	Dual X-ray Absorptiometry, absorptiométrie biphotonique aux rayons X
MG	Masse Grasse
MM	Masse Maigre
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
BIA	Bioelectrical Impedance Analysis, Impédancemétrie

HAQ	Health Assessment Questionnaire
SF36	36 item Short Form Health Survey
SPPB	Short Physical Performance Battery
IL1 β	Interleukine 1 β
DMO	Densité Minérale Osseuse
OPUS	Osteoporosis and Ultrasound study
DAS28	Disease Activity Score 28
CRP	C-Reactive Protein, Protéine C-réactive
FR	Facteur Rhumatoïde
DESIR	Devenir des Spondyloarthropathies Indifférenciées Récentes
COMOSpA	COMOrbidities in SpA
COMORA	COMOrbidities in Rheumatoid Arthritis
EVA	Echelle Visuelle Analogique
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis
HDL cholesterol	High Density Lipoprotein cholesterol
LDL cholesterol	Low Density Lipoprotein cholesterol

Index des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des patients des 2 groupes à l'inclusion

Tableau 2 : Analyse uni et multivariée des caractéristiques de la PR déterminants de la VAT

Tableau 3 : Analyse uni et multivariée du lien entre caractéristiques des témoins et VAT

Tableau 4 : Analyse uni et multivariée du lien entre facteurs de risque cardiovasculaire et la mesure de la VAT

Tableau 5 : Variations de VAT, SAT et ratio VAT/SAT selon le groupe de biothérapie

Tableau 6 : Etude des déterminants de la variation de VAT

Tableau 7 : Caractéristiques des cohortes DESIR et COMOSpA

Tableau 8 : Composition corporelle des patients de DESIR et COMOSPA à l'inclusion

Tableau 9 : Composition corporelle des patients de DESIR au cours du suivi

Tableau 10 : Résultats des modèles de régression linéaire entre la VAT et les variables citées dans COMOSpA

Tableau 11 : Résultats des modèles de régression linéaire entre la VAT et les variables citées dans DESIR à baseline

Tableau 12 : Résultats des modèles de régression linéaire entre la variation de VAT (Δ VAT) et les variables citées dans DESIR au cours du suivi

Index des figures

Figure 1 : Rhumatismes inflammatoires et risque CV

Figure 2 : Les 5 niveaux de définition de composition corporelle selon Wang

Figure 3 : Schéma de la graisse abdominale : sous-cutanée (SAT) et viscérale (VAT)

Figure 4 : L'adipocyte, une cellule endocrine

Figure 5 : Mesure du pli cutané

Figure 6 : Appareil d'impédancemétrie

Figure 7 : Résultats de composition corporelle obtenus avec la DXA

Figure 8 : Etude de la graisse abdominale, viscérale et sous-cutanée, au scanner

Figure 9 : Mesure de la graisse abdominale par DXA

Figure 10 : Positionnement de la région d'intérêt pour le calcul de la VAT et de la SAT

Figure 11 : Boxplot des aires de VAT, SAT et du ratio VAT/SAT des PR et des témoins

Figure 12 : Prévalence des facteurs de risque CV dans la population de PR de l'étude

Table des matières

I.	INTRODUCTION	11
A.	LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ET LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE	11
1.	Polyarthrite rhumatoïde	11
a)	Généralités.....	11
b)	Risque cardiovasculaire.....	12
c)	Mécanismes	12
2.	Spondyloarthropathies	13
a)	Généralités.....	13
b)	Risque cardiovasculaire.....	13
c)	Mécanismes	14
B.	MESURE DE LA COMPOSITION CORPORELLE ET DE LA GRAISSE ABDOMINALE	
	VISCERALE	16
1.	Rappel sur la composition corporelle	16
2.	Définitions des anomalies de composition corporelle.....	17
3.	Intérêt de la graisse abdominale	18
4.	Méthodes de mesure	20
a)	Composition corporelle	20
b)	Répartition de la graisse abdominale	24
5.	Anomalies de la composition corporelle et de la graisse viscérale abdominale dans les	
	rhumatismes inflammatoires	26
a)	Chez les PR	26
b)	Chez les SpA.....	28
C.	SYNTHESE	30
II.	ETUDE DE LA GRAISSE VISCERALE ABDOMINALE CHEZ DES	
	PATIENTS AVEC POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	31
A.	INTRODUCTION	31
B.	MATERIEL ET METHODE	31
1.	Patients de l'étude.....	31
a)	PR.....	31

b)	Témoins	32
2.	Recueil de données	32
a)	Données cliniques	32
b)	Mesure de la Composition corporelle et graisse abdominale en DXA	34
3.	Analyses statistiques.....	36
C.	RESULTATS.....	36
1.	Etude transversale.....	36
a)	Descriptif de la population	36
b)	VAT et étude des variables associées.....	37
c)	Etude du lien entre les mesures de la graisse abdominale viscérale (VAT) et les facteurs de risque cardio-vasculaires	39
2.	Etude rétrolective.....	40
a)	Descriptif de la population	40
b)	Variations des paramètres au cours du suivi	41
c)	Groupes de biothérapie.....	41
d)	Etude des déterminants des variations	41
D.	DISCUSSION	42

III. ETUDE DE L'INTERET DE L'EVALUATION DE LA GRAISSE VISCERALE ABDOMINALE CHEZ PATIENTS AVEC UNE SPONDYLOARTHRITE (SPA)..... 46

A.	INTRODUCTION	46
B.	MATERIEL ET METHODES	47
1.	Patients de l'étude.....	47
a)	Cohorte DESIR	47
b)	Cohorte COMOSpA	47
2.	Recueil de données	48
a)	Données cliniques disponibles	48
b)	Composition corporelle en DXA.....	48
3.	Analyses statistiques.....	49
C.	RESULTATS.....	50
1.	Descriptif des 2 populations	50
2.	Comparaison de la graisse abdominale viscérale entre les 2 populations	52
3.	Evolution au cours du suivi dans DESIR	52
4.	Etude des variables associées à une valeur de VAT élevée et aux variations de VAT	53

5.	Analyses de sous-groupe dans DESIR	55
D.	DISCUSSION	56
IV.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	59
V.	REFERENCES	61
VI.	ANNEXES	72
A.	ANNEXE 1 : ARTICLE SOUMIS A JOINT BONE SPINE	72
B.	ANNEXE 2 : RESUME EULAR 2016 (THU0396)	80

I. Introduction

A. Les rhumatismes inflammatoires et le risque cardiovasculaire

Il est à présent reconnu qu'il existe une augmentation du risque cardiovasculaire (CV) dans les rhumatismes inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les spondyloarthropathies (SpA). L'intérêt pour les comorbidités CV des rhumatismes inflammatoires est croissant et leur prise en charge prend actuellement une place centrale dans les soins (1).

1. Polyarthrite rhumatoïde

a) Généralités

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent en France. Elle atteint principalement les petites et moyennes articulations, créant une destruction articulaire. Les modalités diagnostiques et thérapeutiques sont actuellement bien établies et les traitements actuels ont considérablement amélioré le pronostic des patients. En effet, les Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) et les biothérapies permettent une rémission de la pathologie articulaire et une diminution des formes destructrices et invalidantes de la maladie. Ainsi, ce sont à présent les comorbidités qui restent un enjeu clef de la prise en charge des patients atteints de PR, et notamment les comorbidités infectieuses, néoplasiques, osseuses, gastro-intestinales, psychiatriques et CV (2).

b) Risque cardiovasculaire

Le risque cardiovasculaire est augmenté chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, avec une prévalence plus élevée des événements CV et de la mortalité CV, en comparaison avec la population générale (3–5). Cette augmentation est décrite malgré une prise en charge adaptée des facteurs de risque CV (6). Deux méta-analyses ont montré une augmentation de 48% des maladies CV et de 50% de la mortalité CV chez les patients PR comparés aux témoins non-PR (7,8). Parmi les PR, les plus à risque d'événements coronariens semblent être les PR avec atteinte extra-articulaire, avec un Hazard Ratio (HR) à 3,25 (Intervalle de confiance à 95% (IC95) 1,59-6,64) après ajustement sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, la séropositivité et le caractère érosif, dans l'étude de Turesson (9).

c) Mécanismes

Ce risque cardiovasculaire accru peut être expliqué par l'inflammation, qui est un composant démontré du développement des maladies CV, indépendamment des facteurs de risques CV traditionnels (10–12). L'association entre inflammation chronique et athérosclérose a été établie (13,14) et peut être due à l'effet de l'inflammation sur la paroi vasculaire, conduisant à une dysfonction endothéliale (15). Il a d'ailleurs été montré que les comorbidités cardiovasculaires étaient particulièrement corrélées à l'activité de la PR (16).

De plus, plusieurs corrélations entre des polymorphismes génétiques et l'augmentation du risque CV dans la PR ont été évoquées (17–19).

L'augmentation des maladies CV peut également être expliquée par la prévalence plus élevée des facteurs de risque CV classiques chez les PR (20–24). L'étude de 3920 patients de la cohorte COMORA (COMOrbidities in Rheumatoid Arthritis) a mis en évidence des

prévalences élevées des facteurs de risque CV : 43% de score de Framingham élevé, 40% d'hypertension artérielle (HTA), 32% de dyslipidémie, 20% de tabagisme, 14% de diabète et 6% d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral (AVC)) (25).

2. Spondyloarthropathies

a) Généralités

Les spondyloarthropathies sont une autre forme de rhumatisme inflammatoire chronique, touchant le squelette axial, périphérique, et les enthèses. La prévalence est plus faible que la PR. Tout comme dans la PR, les modalités diagnostiques et thérapeutiques sont bien définies, et les traitements actuels par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et biothérapies permettent un bon contrôle de la maladie. Cependant, dans cette pathologie aussi la prise en charge des comorbidités reste un enjeu de taille, et notamment des comorbidités osseuses, gastro-intestinales, infectieuses, CV et néoplasiques, qui sont actuellement mal prises en charge (26).

b) Risque cardiovasculaire

Il existe une augmentation du risque CV au cours des SpA même si l'on retrouve moins d'études à ce sujet dans la littérature que pour la PR. Plusieurs essais et revues ont constaté une augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez les SpA (27–31), et dans certaines études, les maladies CV sont la première cause de décès chez les SpA, bien que l'excès de risque soit faible : on observe des Standardized Mortality Ratio (SMR) de 1,2 à 1,6 selon les

cohortes. Une étude suédoise récente a montré une surmortalité des SpA par rapport aux témoins avec une association entre l'existence d'une maladie CV et le décès (HR 1,99, IC95 1,58-2,49) (32). Une autre étude, canadienne, portant sur 21 473 SpA et 86 606 témoins a montré une mortalité cardiovasculaire supérieure chez les SpA avec un HR ajusté à 1,36 (IC95 1,13-1,65) (33).

Les données sont plus nombreuses sur la morbidité CV. Dans l'étude suédoise sus-citée (32), la prévalence des maladies CV était plus élevée dans les SpA (34,7%) que chez les témoins (30,6%). Une méta-analyse de 2015 portant sur plus de 15000 patients et plus d'un million de témoins a montré un sur-risque d'IDM (Odds ratio (OR) 1,60, IC95 1,32–1,93) et d'AVC (OR 1,50, IC95 1,39–1,62) (31), contrairement à l'étude d'Essers où la différence ne persistait plus après ajustement sur la consommation d'AINS (34). Parmi les SpA, le rhumatisme psoriasique et les SpA avec progression radiographique semblent les plus à risque d'événement CV (35,36).

c) Mécanismes

Cette augmentation du risque CV peut être rapportée, comme dans la PR, à l'inflammation chronique qui est largement incriminée dans la littérature (37). Il semble exister une relation entre le syndrome inflammatoire biologique, l'athérome infra-clinique et l'excès de risque CV dans les SpA (38). Des taux élevés d'homocystéine, un facteur de risque CV reconnu, ont été décrits chez les patients atteints de SpA (39).

On observe également une forte prévalence des facteurs de risque CV traditionnels confirmée dans plusieurs études (40,41). Dans la cohorte ASAS-COMOSPA, les facteurs de risque les plus fréquents étaient l'hypertension (34%), le tabagisme (29%) et l'hypercholestérolémie (27%) (26).

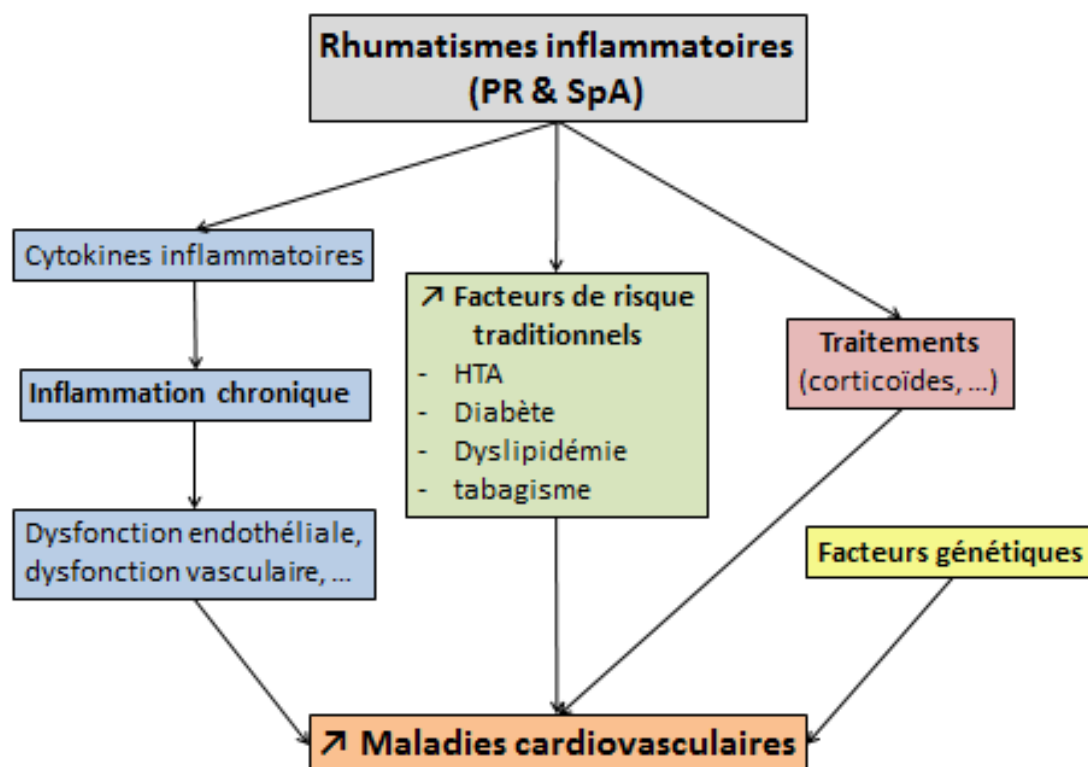


Figure 1 : Rhumatismes inflammatoires et risque CV

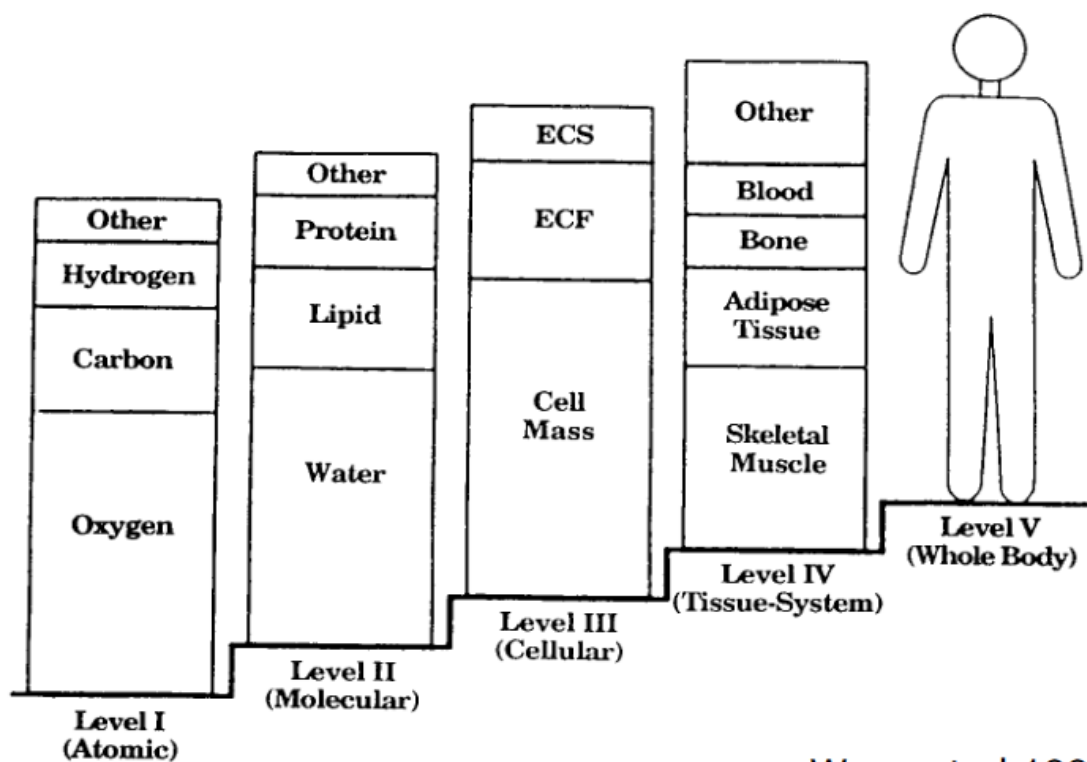
Des modifications de la composition corporelle (masse maigre et grasse, répartition de la masse abdominale grasse) ont été rapportées au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques en rapport avec l'inflammation et les traitements (corticothérapie) et peuvent contribuer au risque cardiovasculaire.

B. Mesure de la composition corporelle et de la graisse abdominale viscérale

1. Rappel sur la composition corporelle

La composition corporelle peut être décrite selon un modèle à 5 niveaux décrit en figure 2 : atomique, moléculaire, cellulaire, tissulaire et corporel (42). C'est la composition tissulaire que l'on utilise en clinique et qui nous intéresse dans les rhumatismes inflammatoires. Elle définit le poids corporel total comme correspond à la somme des différents tissus composant l'organisme.

On distingue ainsi le tissu musculaire, le tissu adipeux, le tissu osseux, le sang et les autres tissus (conjonctif, nerveux, etc.). Au sein du tissu adipeux, on distingue la graisse abdominale, elle-même comprenant la graisse sous-cutanée et la graisse viscérale (43).



Wang et al 1992

Figure 2 : Les 5 niveaux de définition de composition corporelle selon Wang (42)

L'analyse de la composition corporelle est aussi bien utilisée dans l'évaluation de la dénutrition que du surpoids et de l'obésité, dans l'étude de la croissance, du vieillissement, dans certaines pathologies chroniques (cachexie du VIH, néoplasies, etc.) (44–46) et maladies inflammatoires chroniques (PR, etc.).

2. Définitions des anomalies de composition corporelle

L'analyse de la composition corporelle permet de distinguer plusieurs situations pathologiques :

- L'*obésité* : strictement définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30kg/m^2 , mais correspondant à une augmentation de la masse grasse si l'on analyse la composition corporelle.
- La *cachexie* : diminution de la masse maigre avec ou sans diminution de la masse grasse.
- La *sarcopénie* : « syndrome associant une diminution progressive et généralisée de la masse musculaire, de la force musculaire, et des fonctions musculo-squelettiques, qui peut être à l'origine d'incapacités fonctionnelles, de diminution de la qualité de vie et d'une augmentation de la mortalité » (47).
- La *cachexie avec obésité* : entité associant un excès de masse grasse, conduisant à l'obésité, et une diminution de la masse maigre, définissant la cachexie.
- La *sarcopénie avec obésité* : entité associant un excès de masse grasse, conduisant à l'obésité, et une diminution de la masse, de la force et de la fonction musculaires.

La plupart des anomalies de la composition corporelle peuvent être observées chez des sujets de poids normal ou obèses. C'est l'augmentation de la masse grasse et en particulier de la graisse viscérale abdominale qui fait actuellement l'objet du plus grand intérêt en pathologie.

3. Intérêt de la graisse abdominale

La distribution de la graisse corporelle est en fait plus importante que la mesure totale de la masse grasse concernant le risque CV. La graisse viscérale abdominale ne constitue qu'une faible part de la masse grasse, puisque la majorité de la graisse est sous-cutanée (80% chez les hommes, 90% chez les femmes), mais semble jouer un rôle plus important que le reste du tissu adipeux. En effet, le tissu graisseux comporte 2 compartiments avec des caractéristiques métaboliques différentes : la graisse sous-cutanée (Sub-cutaneous Adipose Tissue, SAT), et la graisse viscérale abdominale (Visceral Adipose Tissue, VAT).

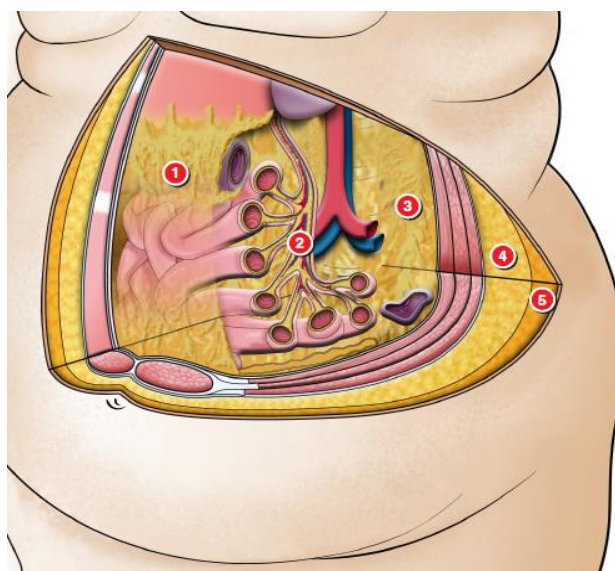


Figure 3 : schéma de la graisse abdominale : sous-cutanée (SAT) et viscérale (VAT)

La VAT est un facteur de risque CV reconnu (48–53), associé aux autres facteurs de risque CV et aux maladies CV. Fox avait montré, dans une étude portant sur 3001 participants de la cohorte Framingham Heart Study (48), une association entre la VAT et la pression artérielle, la glycémie, les triglycérides, le HDL-cholestérol, le diabète et le syndrome métabolique (tous les $p < 0,01$). Cette association persistait après ajustement sur l'IMC et le tour de taille.

Rosito, dans la même cohorte, a confirmé l'association avec les facteurs de risque CV et a également montré une association avec les calcifications artérielles (49).

La VAT semble même associée à la mortalité toute cause confondue chez les hommes (54).

Le tissu adipeux, et plus particulièrement la VAT, est un tissu métaboliquement actif, qui libère des molécules bioactives et des hormones, regroupées sous le terme d'adipocytokines : la leptine, l'angiotensinogène, l'angiotensine II, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), l'adiponectine, la résistine, l'interleukine 6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et les prostaglandines (55,56). La majorité de ces substances jouent un rôle dans la physiopathologie de l'obésité (57), de l'HTA, des complications thrombotiques, métaboliques et cardiovasculaires, des réactions inflammatoires et des atteintes du système immunitaire.

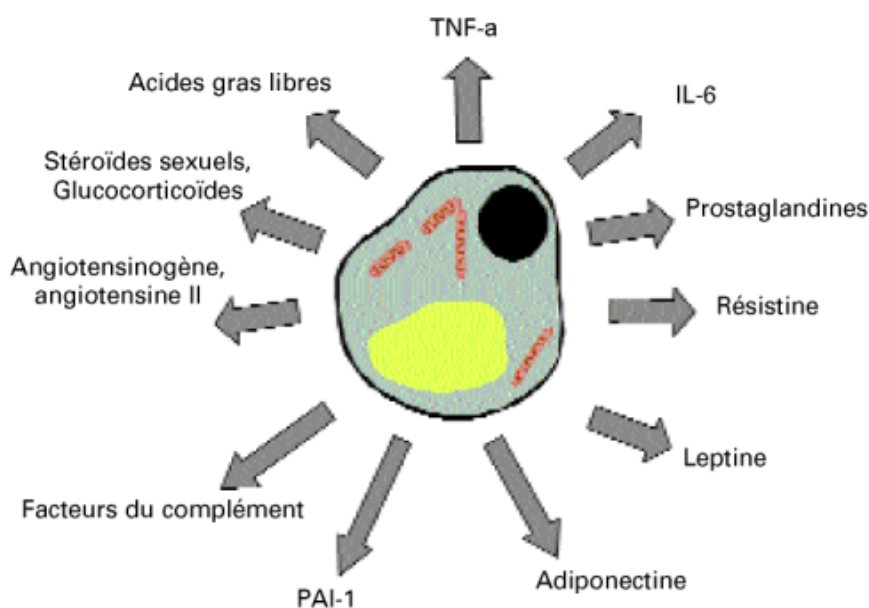


Figure 4 : L'adipocyte, une cellule endocrine (58)

La SAT est moins associée aux maladies CV et semble même avoir un effet protecteur chez les femmes (59).

4. Méthodes de mesure

a) Composition corporelle

Mesures anthropométriques

Le poids, la taille, l'IMC et le tour de taille sont les mesures anthropométriques les plus utilisées dans la pratique clinique quotidienne. Leur mesure est précise et reproductible mais ce ne sont pas des données spécifiques.

L'IMC, qui correspond au poids (en kg) divisé par la taille (en m) élevée au carré, est corrélé à la masse grasse, mais elle varie avec l'âge, le sexe et l'origine ethnique : à même IMC, les femmes ont environ 12% de masse grasse en plus que les hommes, et le taux de masse grasse augmente avec l'âge chez les 2 sexes.

Le périmètre abdominal mesuré en plan horizontal à hauteur des crêtes iliaques, est également corrélé à la masse grasse et à la morbi-mortalité.

La mesure du pli cutané est une mesure anthropologique bien moins précise et reproductible, et n'a donc que peu de place dans la pratique clinique.

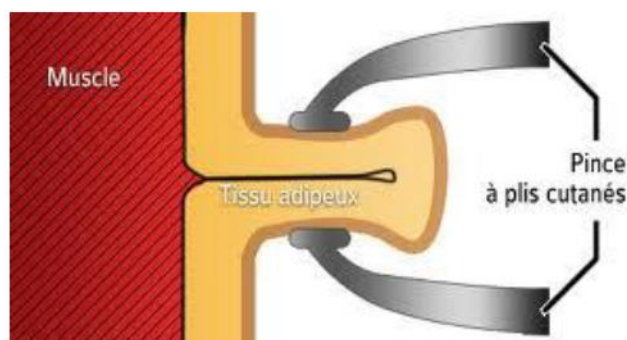


Figure 5 : Mesure du pli cutané (60)

Cependant, l'ensemble de ces mesures ne permettent pas de distinguer les différents tissus et sont donc insuffisantes pour évaluer la composition corporelle (60).

Impédancemétrie

L'impédancemétrie est une mesure de la résistance au passage d'un courant électrique. La mesure de l'impédance se fait à l'aide d'électrodes placées précisément sur les membres supérieurs, le sujet étant debout sur une plateforme. Des formules permettent alors de convertir l'impédance qui mesure l'eau corporelle en une estimation de la masse grasse (61). La technique est simple, non invasive et reproductible. Cependant, elle ne permet pas d'analyser tous les compartiments, et notamment pas la distinction entre graisse abdominale et sous-cutanée.

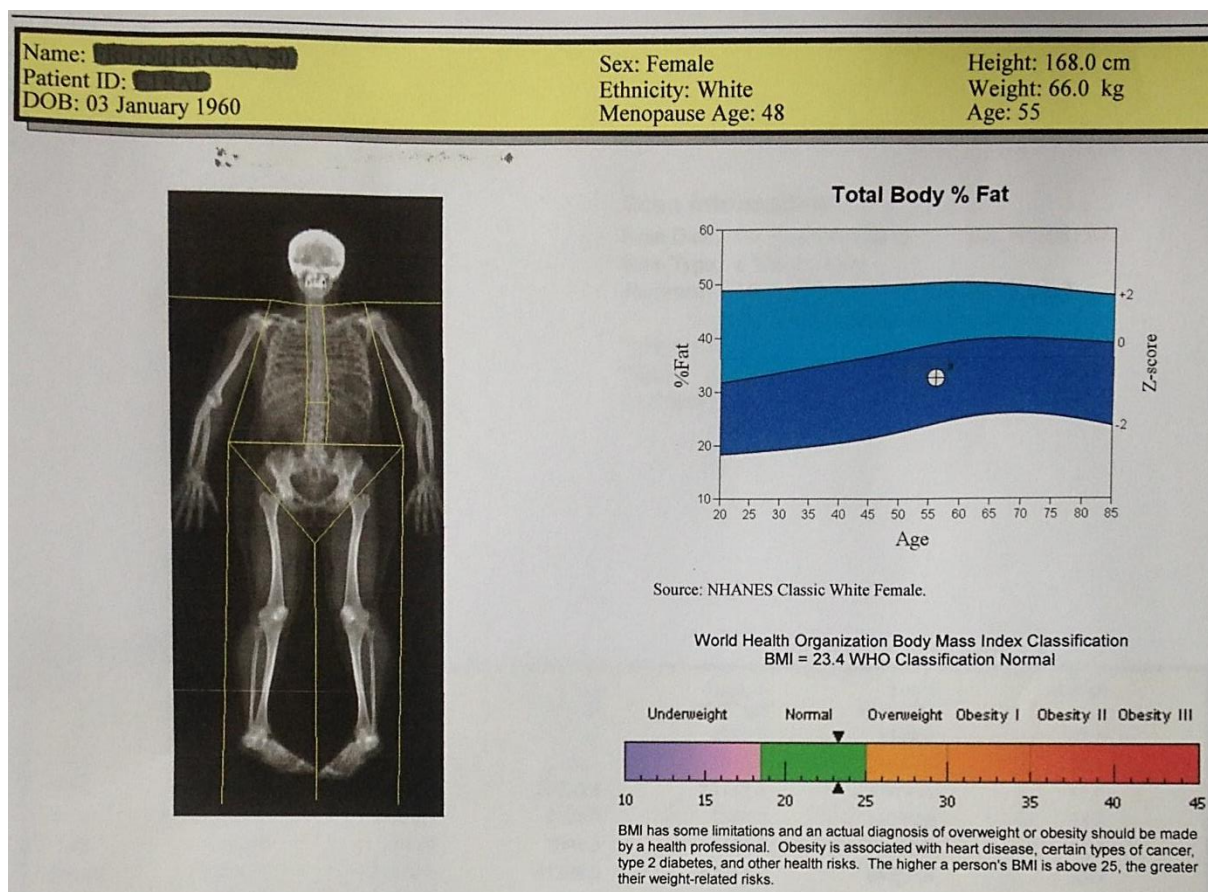


Figure 6 : Appareil d'impédancemétrie

Absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA)

L'analyse corps entier par absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA) est la méthode la plus utilisée en routine (62).

Elle est basée sur l'atténuation de signal de 2 sources d'énergie et permet d'obtenir un modèle de composition corporelle en 3 compartiments : la masse grasse (MG), la masse non grasse des tissus mous, et l'os, ces 2 derniers pouvant être regroupés sous le terme de masse maigre (MM).



Body Composition Results

Region	Fat Mass (g)	Lean + BMC (g)	Total Mass (g)	% Fat	%Fat Percentile YN	AM
L Arm	1322	2206	3528	37.5	54	27
R Arm	1263	2419	3682	34.3	43	18
Trunk	10688	23112	33800	31.6	60	25
L Leg	4237	7560	11797	35.9	37	20
R Leg	3992	7420	11412	35.0	30	16
Subtotal	21502	42718	64220	33.5	50	18
Head	906	3537	4443	20.4		
Total	22408	46255	68663	32.6	50	19
Android (A)	1772	3441	5213	34.0		
Gynoid (G)	4180	6820	11001	38.0		

Figure 7 : Résultats de composition corporelle obtenus avec la DXA

Cette méthode a été validée en comparaison aux autres méthodes (62,63) et notamment en comparaison aux examens d'imagerie constituant le "gold standard" : le scanner (64), l'imagerie par résonance magnétique (IRM)(65), et l'analyse de l'impédance bioélectrique (Bioelectrical Impedance Analysis, BIA) (66). Une étude a également validé l'exactitude de la DXA pour déterminer les changements de composition corporelle abdominale in vivo (67).

Les avantages principaux de cette technique est qu'elle est rapide (de 3 à 10 minutes selon les appareils), non invasive, peu coûteuse, accessible, et non opérateur-dépendante. Elle est de surcroît peu irradiante (2-5 μ Sv) (68).

Cependant, la faiblesse de la méthode réside en la grande variabilité intra-individuelle (de -3,0 à +4,0%), rendant la méthode efficace pour des études de population, mais moins fiable à l'échelle individuelle. Par ailleurs, la taille des tables d'examen des appareils actuellement disponibles n'est pas adaptée aux patients de plus de 120 kg. De plus cet examen n'est pas remboursé en France en l'absence de nomenclature de cet acte.

Autres techniques

La mesure isotopique de l'eau corporelle est une méthode d'estimation de l'eau totale par dilution de traceur, qui a été validée en comparaison à d'autres méthodes de référence (69), mais n'est que peu utilisée en raison de l'équipement lourd nécessaire.

La pléthysmographie corps entier se fonde sur la densitométrie corporelle pour en déterminer la composition en mesurant à la fois la masse sur une balance électronique de haute précision, et le volume dans une cabine. La méthode a été validée en comparaison à la DXA (70).

b) Répartition de la graisse abdominale

Il existe 3 moyens de mesure de la répartition de la graisse abdominale : le scanner, l'IRM et la DXA.

Scanner

Les méthodes d'imagerie en coupe de scanner représentent le gold standard de la graisse abdominale viscérale. La technique consiste à utiliser une coupe entre L4 et L5, utilisée pour quantifier la graisse sous-cutanée et viscérale (71,72). Le scanner offre une grande précision avec une marge d'erreur de 1% pour la mesure de la masse grasse, mais est irradiante et coûteuse.

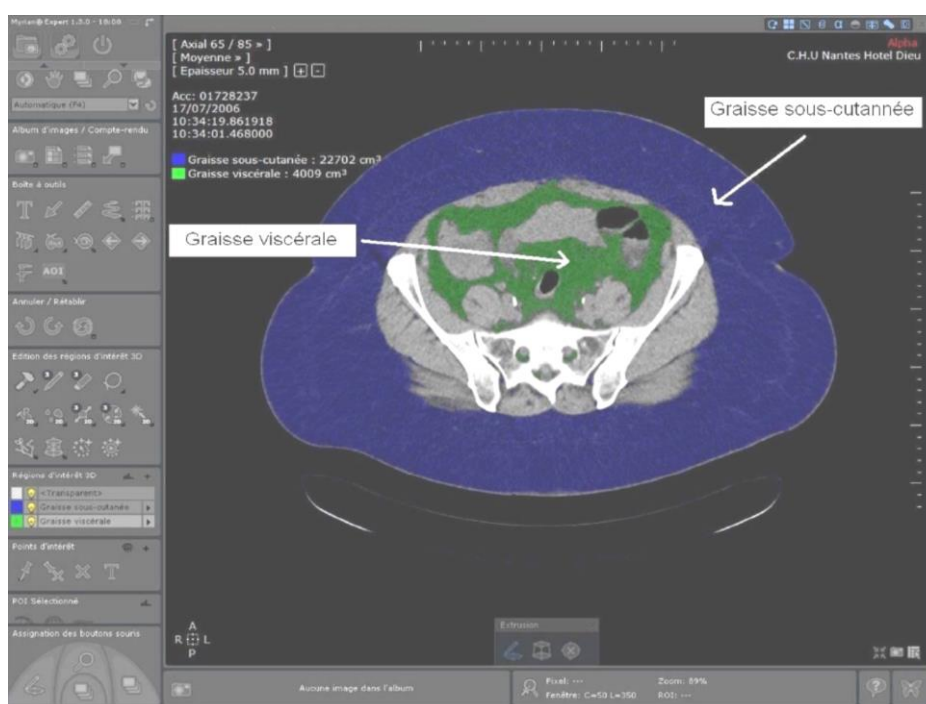


Figure 8 : Etude de la graisse abdominale, viscérale et sous-cutanée, au scanner

IRM

L'IRM utilise la même technique que le scanner, mais n'est pas irradiante. La méthode a été validée par plusieurs études (73,74). En revanche, la méthode est plus longue, plus coûteuse, moins accessible et nécessite d'être immobile.

DXA

En plus de la composition corporelle, la DXA permet également de distinguer la graisse abdominale viscérale et la graisse abdominale sous-cutanée, grâce à des logiciels adaptés. La méthode a été validée en comparaison aux méthodes de références (62,64), plusieurs études ont validé l'association entre les mesures de VAT par DXA et les facteurs de risque CV (75,76), et l'une a étudié les seuils de VAT pathologique en DXA (76).

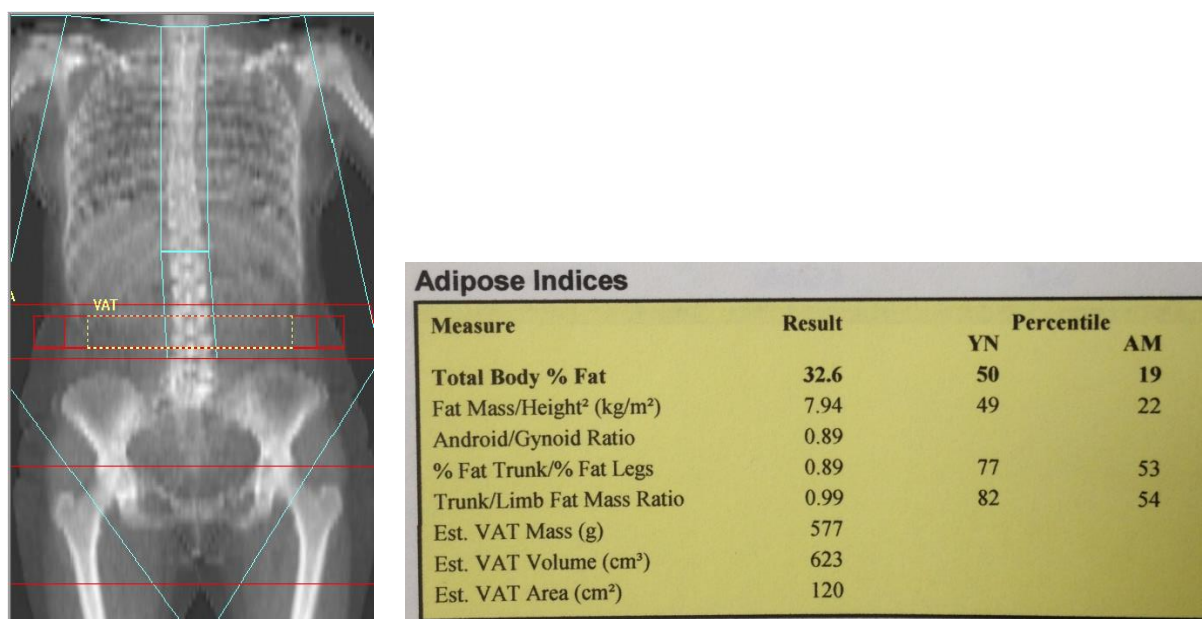


Figure 9 : Mesure de la graisse abdominale par DXA

5. Anomalies de la composition corporelle et de la graisse viscérale abdominale dans les rhumatismes inflammatoires

a) Chez les PR

Description des anomalies et lien avec le risque CV

La composition corporelle des patients atteints de PR est anormale avec une masse maigre diminuée et une masse grasse augmentée en comparaison aux contrôles, même pour des poids et IMC normaux (77,78).

Cette anomalie, initialement appelée cachexie rhumatoïde, a été largement étudiée (79–81). De plus, des anomalies de distribution de la graisse ont été décrites chez les PR : Giles a rapporté une augmentation de la VAT mesurée par scanner chez des PR comparés à des contrôles (82) et Toussirot a montré une augmentation de la VAT mesurée par DXA chez 8 patientes atteintes de PR (83). Certaines études suggèrent que les anomalies sont plus marquées chez les femmes. Les autres prédicteurs de modification de la composition corporelle chez les PR incluent un âge avancé, une maladie ancienne, le caractère inflammatoire de la maladie, la séropositivité du Facteur Rhumatoïde, la sédentarité, l'absence de traitement par DMARDs (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) (77,84). En revanche, les données discordent concernant le rôle de la corticothérapie (77,85).

Les anomalies de composition corporelle dans la PR semblent associées à l'augmentation du risque CV tout comme dans la population générale. Dans l'étude de Giles (82), une VAT élevée était significativement associée à une glycémie élevée, l'HTA, et la présence d'un syndrome métabolique dans le groupe des PR. Dans une autre étude portant sur des PR traitées, la VAT était associée à l'insulinorésistance, aussi bien dans le groupe PR que dans le

groupe témoins (86). Enfin, une étude suédoise portant sur 80 PR avait montré un lien entre la cachexie rhumatoïde, les taux de cholestérol, l'HTA et le syndrome métabolique (87).

Les anomalies de composition corporelle peuvent aussi jouer un rôle dans la diminution des fonctions physiques (84), et le contrôle de l'inflammation systémique. Elles sont un facteur de mauvais pronostic concernant le handicap et la qualité de vie : dans l'étude de Kramer, les anomalies de composition corporelle étaient significativement corrélées aux scores HAQ (Health Assessment Questionnaire), SF-36 (36 item Short Form Health Survey) et SPPB (Short Physical Performance Battery) (85).

Physiopathologie

La physiopathologie de ces anomalies de composition corporelle fait l'objet de nombreuses études. Un grand nombre de cytokines qui sont élevées de façon chronique dans la PR sont impliquées dans le métabolisme du tissu adipeux (88). In vitro, certaines cytokines impliquées dans la PR, comme le TNF- α et l'IL-6, semblent avoir un rôle dans la migration des précurseurs mésenchymateux vers le tissu adipeux, dans un processus appelé « adipotaxis » (89). In vivo, il a été montré que le TNF- α et l'IL-1 β , dont la production est également augmentée au cours de la PR, modulent le métabolisme énergétique et la composition corporelle dans la PR (90), et leur excès est associé à la cachexie rhumatoïde (91). Chez les patients obèses sans PR aussi, le TNF- α est un composant de l'insulinorésistance (55).

Effet des traitements

L'effet des biothérapies sur la composition corporelle des PR est discordant selon les études. Alors qu'Engvall avait montré une augmentation de la masse grasse chez 40 PR sous Infliximab suivies pendant 21 mois (92), l'essai contrôlé de Marcora n'a pas montré de différence d'efficacité sur la cachexie de l'Etanercept comparé au Méthotrexate chez 24 PR

(93), il n'y avait pas de modification de la composition corporelle après 12 semaines d'anti-TNF α dans l'étude de Metsios (94), ni dans l'étude de Serelis après 1 an (95).

Il n'y a que peu de données sur l'effet des biothérapies sur la VAT dans la PR. Seule une étude a observé une tendance à l'augmentation de la VAT sous anti-TNF α ($p=0,059$) chez 8 patients atteints de PR (96).

Les DMARDs ne semblent pas avoir d'effet sur la composition corporelle (92).

L'exercice physique semble avoir un effet bénéfique sur les anomalies de composition corporelle : une étude de 2013 a montré une amélioration significative de la graisse viscérale, des marqueurs d'activité de la PR et des facteurs de risque CV chez les patients bénéficiant d'un programme d'exercice physique personnalisé en comparaison à un groupe contrôle (97), confirmant une étude antérieure qui avait montré une augmentation de la masse maigre avec un programme d'exercice physique (98).

b) Chez les SpA

Les anomalies de la composition corporelle ont été moins étudiées dans les SpA, alors qu'elles le sont largement dans les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin (99–102). Alors qu'il semble que le syndrome métabolique soit plus fréquent chez les SpA (103), on retrouve dans la littérature plusieurs études ne montrant pas d'anomalies de la composition corporelle chez les SpA par différentes méthodes de mesure, et quel que soit leur traitement de fond (104–106).

Des études ouvertes conduites chez des SpA débutant un anti-TNF α ont montré une augmentation rapide (dès 6 mois) du poids et confirmés à 1 et 2 ans, qui étaient associées à des modifications de la composition corporelle et en particulier de la masse grasse (107,108). Compte-tenu de cette augmentation du poids et des modifications de la composition

corporelle, l'effet des anti-TNF α sur la graisse viscérale abdominale a été étudié. Hmamouchi a montré une augmentation rapide et significative dès 6 mois de la VAT chez 85 patients atteints de SpA (âge moyen 39,3 \pm 11,4 ans, ancienneté de la maladie 13,1 \pm 9,5 ans) traités par anti-TNF α , avec une variation qui reste significative à 2 ans : +32,4 \pm 36,6%, p<0,0001 (109). Les hypothèses émises dans ces 2 articles étaient que cette prise de poids via l'augmentation du tissu adipeux pouvait être liée soit à un effet spécifique des anti-TNF α soit à un effet générique du contrôle de l'inflammation. L'effet des anti-TNF α sur la composition corporelle peut être médié par l'amélioration du bien-être, l'augmentation de l'appétit, et les modifications d'activité physique, via l'amélioration du contrôle de la maladie. En revanche, il n'y avait pas de données sur l'association de ces variations de graisse viscérale avec les facteurs de risque CV. Une des limites de ces études était l'absence de données sur l'activité physique et les apports alimentaires des patients.

Aucune étude n'a été publiée sur la physiopathologie de la composition corporelle dans la SpA. Cependant, la physiopathologie de la maladie elle-même et les données existantes dans la PR permet d'émettre l'hypothèse du rôle des cytokines inflammatoires, comme le TNF α et l'IL-6.

C. SYNTHÈSE

On observe donc une augmentation certaine du risque CV chez les PR et les SpA, par une augmentation des facteurs de risque classiques observés dans la population générale, par les traitements instaurés (et notamment la corticothérapie) mais également par l'inflammation chronique qui apparaît comme un « nouveau » facteur de risque CV.

Les modifications de composition corporelle, et notamment de la graisse viscérale abdominale, sont des facteurs de risque CV indépendants, et la DXA semble actuellement être la meilleure méthode de mesure de ces entités.

Ces variations de composition corporelle sont décrites dans la PR, mais il existe peu de données sur la graisse viscérale abdominale, et son lien avec les événements CV.

Dans la SpA, les données sur la composition corporelle sont moins nombreuses, l'intérêt de la mesure de la graisse viscérale et les variables associées n'ont été que peu étudiées. Le rôle de l'inflammation, en particulier chez des patients ayant des durées d'évolution de la maladie différentes et des expositions aux traitements différentes nécessitent des explorations complémentaires.

Nous avons ainsi réalisé 2 travaux portant sur la mesure de la graisse viscérale abdominale : l'un chez des PR appariées à des témoins, et l'autre chez 2 populations de SpA, récentes et anciennes.

TRAVAUX PERSONNELS

II. Etude de la graisse viscérale abdominale chez des patients avec polyarthrite rhumatoïde

A. Introduction

La PR est associée à une augmentation du risque CV. Des études récentes ont montré une association entre les événements CV, l'insulinorésistance et la graisse viscérale abdominale.

Les objectifs de cette étude sont :

- de comparer, dans une étude transversale, les mesures de graisse abdominale viscérale (VAT) et sous cutanée (SAT) mesurées par DXA chez des patients atteints de PR et des témoins,
- d'identifier les facteurs de risque associés à l'excès de graisse viscérale abdominale (VAT),
- et de déterminer les variations des VAT et SAT pendant un suivi rétrolectif de 6 ans parmi les PR.

B. Matériel et méthode

1. Patients de l'étude

a) PR

Cent quatorze femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, répondant aux critères de l'American College of Rheumatology (110), ont participé à cette étude. Toutes consultaient

dans le service de Rhumatologie de l'Hôpital Cochin, à Paris (France) pour une mesure de Densité Minérale Osseuse (DMO).

Nous avons conduit l'étude transversale sur ces 114 patientes, et parmi elles, 61 ont été suivies de manière rétrolective pendant $6,3 \pm 2,0$ ans.

b) Témoins

Les témoins non-PR étaient des femmes, d'âge et d'IMC similaires aux PR, issues de la cohorte OPUS (Osteoporosis and Ultrasound Study) (111), qui comporte des femmes européennes de plus de 55 ans, recrutées dans 5 centres et suivies pendant 6 ans.

Le consentement de l'ensemble des patients a été recueilli.

2. Recueil de données

a) Données cliniques

L'ensemble des données cliniques recueillies ont été collectées par un médecin à l'aide d'un questionnaire et du dossier du patient.

Des données démographiques ont été collectées :

- L'âge
- La taille (en cm)
- Le poids (en kg)
- L'IMC (kg/m^2)

Des données concernant la PR ont été collectées :

- La durée d'évolution de la maladie, qui était définie comme le temps entre le début des premiers symptômes et l'inclusion
- Le nombre de synovites
- L'activité clinique de la PR, qui était déterminée par le score Disease Activity Score 28 (DAS28) (112)
- La sévérité, qui était définie par le score Health Assessment Questionnaire (HAQ) (113)
- La positivité du Facteur Rhumatoïde (FR)
- La présence d'érosions sur les radiographies des mains et des pieds
- Les traitements relatifs à la PR : les DMARDs, comprenant Methotrexate, Leflunomide, Sulfasalazine, les biothérapies (Anti-TNF α , Abatacept, Tocilizumab, Rituximab), la consommation de corticoïdes oraux (dose actuelle et dose cumulée d'équivalent prednisone), les traitements antiostéoporotiques (traitement hormonal substitutif, bisphosphonates, teriparatide, ranelate de strontium, supplémentation vitaminocalcique).

Ont également été recueillis :

- les facteurs de risque CV (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, statut tabagique)
- les maladies CV (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux)
- les antécédents de fracture de faible traumatisme
- l'âge de la ménopause

b) Mesure de la Composition corporelle et graisse abdominale en DXA

Tous les sujets ont été mesurés et pesés selon un protocole standardisé : sujet debout, en vêtements légers sans chaussures. L'IMC a été calculé : poids/taille² (kg/m²). Les individus avec un IMC <19 kg/m² étaient considérés en sous-poids, entre 19 et 25 normaux, entre 25 et 30 en surpoids et >30 obèses (114).

La composition corporelle (masse grasse et masse maigre, kg et %) a été mesurée par DXA (Hologic®, QDR 4500A, Bedford, MA) à partir de l'acquisition corps entier, selon des procédures habituelles du service pour la prise en charge de routine des PR. La masse maigre appendiculaire et la masse grasse ont été « dérivées » de l'analyse régionale des acquisitions corps entier. Le tissu adipeux a été mesuré dans une région d'intérêt (region of interest, ROI), placée automatiquement par le logiciel à distance fixe des crêtes iliaques telles que définies par l'opérateur. La région d'intérêt globale rectangulaire était divisée en 3 rectangles : les limites de la peau et les limites internes et externes des muscles, qui étaient placées manuellement à l'aide des outils du logiciel, afin de séparer le tissu adipeux sous-cutané (SAT), le tissu adipeux intramusculaire et le tissu adipeux viscéral (VAT) (Figure 10).

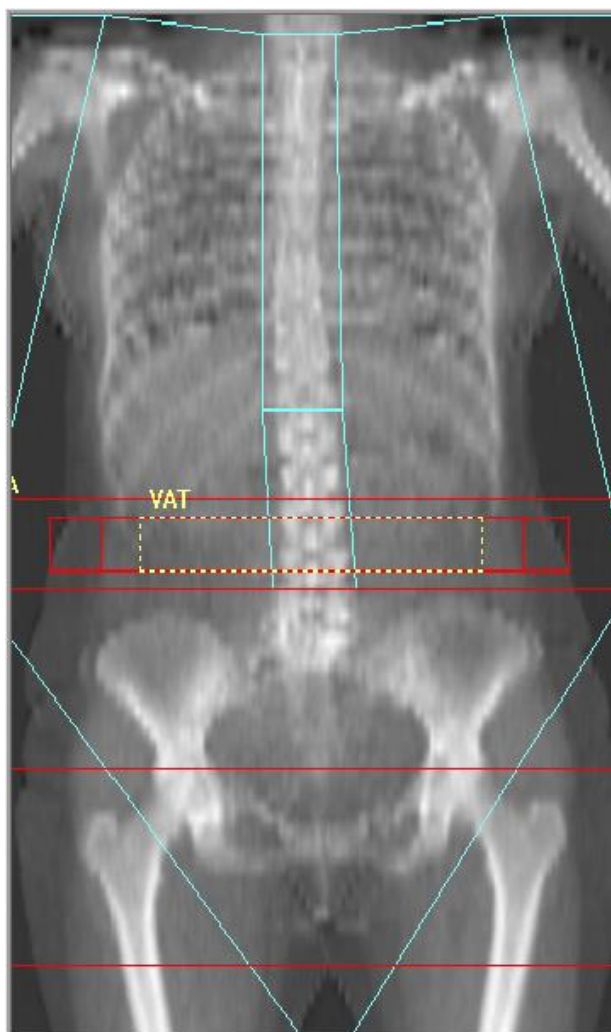


Figure 10 : Positionnement de la région d'intérêt pour le calcul de la VAT et de la SAT

Le logiciel donnait les aires de VAT, de SAT ainsi que le ratio des aires VAT/SAT. Le périmètre abdominal était également automatiquement mesuré par le logiciel.

Les images ont été analysées par 2 opérateurs, selon un protocole standardisé. Nous avons préalablement testé la reproductibilité inter-observateur par l'analyse de la VAT sur 30 DXA corps entier, avec un coefficient de corrélation intra-classe de 0,996 (IC95 0,992-0,998) (109). L'analyse de la composition corporelle était répétée sous des conditions techniques strictement identiques pour l'étude transversale et l'étude longitudinale.

3. Analyses statistiques

Les données quantitatives continues ont été décrites par la moyenne, et l'écart-type. Les données catégorielles ont été décrites par l'effectif et le pourcentage de chaque catégorie.

Les aires de VAT, SAT et le ratio VAT/SAT ont été comparés entre les groupes de PR et de témoins par un test t de Student.

L'association des caractéristiques de la PR ou des facteurs de risque CV avec l'aire de VAT a été étudiée par des modèles de régression linéaire, univariée, puis multivariée, initialement non ajustés puis ajustés sur l'âge, l'IMC et le statut ménopausique.

Dans l'étude rétrolective, les variations au cours du suivi des aires de VAT, SAT et du ratio VAT/SAT, et les différences entre les groupes ont été étudiées par des tests de rangs signés de Wilcoxon.

L'association des caractéristiques de la PR ou des facteurs de risque CV avec les variations de l'aire de VAT a été étudiée par des modèles de régression linéaire, univariés, puis multivariés, initialement non ajustés puis ajustés sur l'âge, l'IMC et le statut ménopausique.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R 3.1.1.

C. Résultats

1. Etude transversale

a) Descriptif de la population

Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des 114 PR et des 114 témoins à l'inclusion sont décrites dans le tableau 1.

	PR n=114	Témoins n=114
Age, années (m±et)	56,1±12,5	57,8±9,7
IMC, kg/m ² (m±et)	24,8±5,2	24,2±4,3
Ménopause (n, %)	76 (66,7%)	86 (75,4%)
Durée de la PR, années (m±et)	15,6±9,7	–
FR positif (n, %)	65 (57,0%)	–
Erosions (n, %)	50 (43,9%)	–
DAS28 (m±et)	3,3±1,4	–
HAQ (m±et)	1,1±0,79	–
DMARDS (n, %)	93 (81,6%)	–
Biothérapies (n, %)	74 (64,9%)	–

Tableau 1 : Caractéristiques des patients des 2 groupes à l'inclusion

b) VAT et étude des variables associées

Aucune différence significative de mesure de la graisse abdominale (VAT, SAT, ratio VAT/SAT) n'a été trouvée entre les PR et les témoins.

L'aire de la VAT était de 98,7±69,0 cm² et 89,8±56,3 cm² respectivement chez les PR et chez les témoins (p=0,29). L'aire de la SAT était de 299,4±130,5 cm² et 285,3±115,1 cm² (p=0,39) et le ratio VAT/SAT de 0,31±0,14 et 0,29±0,11 respectivement pour les PR et pour les témoins (p=0,37). Le périmètre abdominal était de 94,4±13,5 cm et 92,5±11,9 cm (p=0,26) respectivement pour les PR et les témoins.

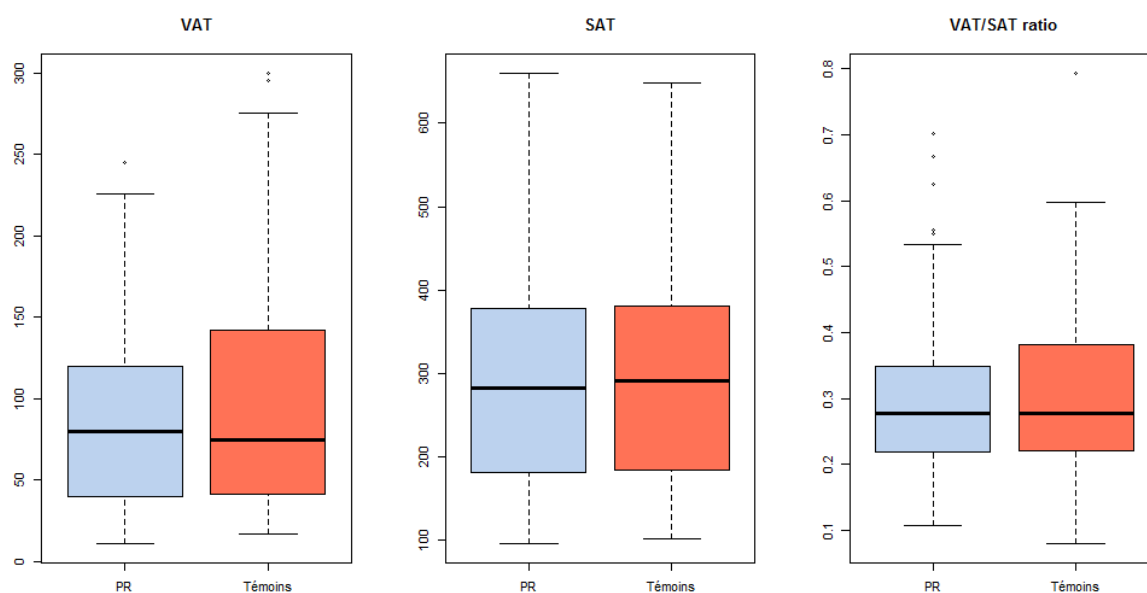


Figure 11 : Boxplot des aires de VAT, SAT et du ratio VAT/SAT des PR et des témoins

Dans le groupe PR, un IMC haut ($\beta=10,55$, $p<0,0001$) et un âge élevé ($\beta=0,76$, $p=0,04$) étaient significativement associés à une aire de VAT élevée en analyse multivariée.

Aucune des caractéristiques de la maladie n'était associée à l'aire de la VAT.

	Univarié (coefficient β , p)	Multivarié (coefficient β , p)
Âge	0,76 (p=0,14)	0,76 (p=0,04)
Ménopause	26,00 (p=0,06)	10,75 (p=0,31)
IMC	10,52 (p<0,0001)	10,55 (p<0,0001)
Durée de la PR	1,09 (p=0,11)	0,73 (p=0,09)
FR positif	-10,32 (p=0,34)	
Erosions	-2,41 (p=0,86)	
DMARDS	-24,18 (p=0,19)	
Biothérapies	-13,22 (p=0,34)	
Corticothérapie	21,33 (p=0,11)	4,80 (p=0,55)
DAS28>3.2	7,77 (p=0,59)	
HAQ>1	12,93 (p=0,34)	
Nombre de synovites	0,07 (p=0,96)	

Tableau 2 : Analyse uni et multivariée des caractéristiques de la PR déterminants de la VAT

Dans le groupe contrôle, l'IMC haut ($\beta=10,65$, $p<0,0001$) et l'âge élevé ($\beta=0,78$, $p=0,01$) étaient également associés à une aire de VAT élevée en analyse multivariée.

	Univarié (coefficient β , p)	Multivarié (coefficient β , p)
Âge	1,65 (p=0,002)	0,78 (p=0,01)
IMC	10,96 (p<0,0001)	10,65 (p<0,0001)

Tableau 3 : Analyse uni et multivariée du lien entre caractéristiques des témoins et VAT

c) Etude du lien entre les mesures de la graisse abdominale viscérale (VAT) et les facteurs de risque cardio-vasculaires

Les facteurs de risque et les maladies CV ont été étudiés dans la population de PR. Trente-quatre (29,8%) étaient hypertendus, 6 (5,3%) diabétiques, 28 (24,6%) dyslipidémiques, et 18 (15,8%) étaient fumeurs. Seul un patient a présenté un événement cardiovasculaire (un infarctus du myocarde), ce qui était insuffisant pour entrer cette donnée dans les modèles de régression.

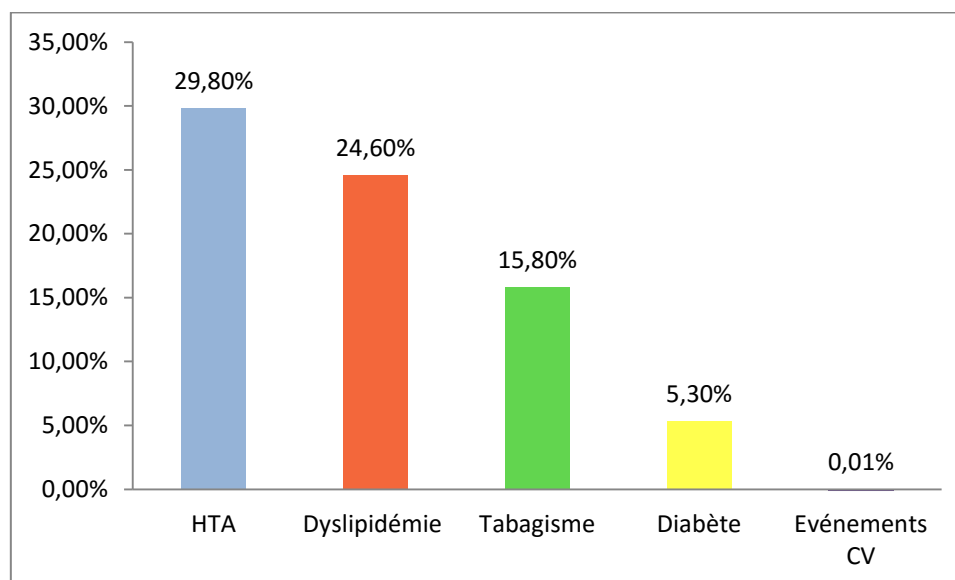


Figure 12 : Prévalence des facteurs de risque CV dans la population de PR de l'étude

Dans l'analyse multivariée (Tableau 4), le diabète était l'unique variable significativement associée à une aire de VAT élevée ($\beta=42,64$, $p=0,03$), après ajustement sur l'âge, le statut ménopausique et l'IMC.

	Univarié (coefficient β , p)	Multivarié (coefficient β , p)
HTA	49,31 (p=0,0003)	0,65 (p=0,95)
Diabète	126,46 (p<0,0001)	42,64 (p=0,03)
Dyslipidémie	25,46 (p=0,09)	-13,98 (p=0,14)
Tabagisme actif	21,70 (p=0,22)	

Tableau 4 : Analyse uni et multivariée du lien entre facteurs de risque cardiovasculaire et la mesure de la VAT

2. Etude rétrolective

Nous avons entrepris une étude rétrolective portant sur les PR car la population transversale étudiée était composée de PR ancienne (en moyenne 16 ans d'évolution) et pour la plupart traitée par biothérapie. Etant donné que l'évolution de la composition corporelle sous traitement n'est pas parfaitement connue, il était intéressant de disposer de données antérieures. Le but était également de distinguer les patients selon leur traitement par biothérapie pendant cette période afin d'évaluer l'influence des traitements.

Une partie de notre population avait déjà bénéficié antérieurement de mesures de DXA corps entier, nous permettant une analyse rétrolective.

a) *Descriptif de la population*

Les 61 PR incluses dans l'analyse rétrolective avaient des caractéristiques similaires que la population de l'étude transversale (données non présentées).

b) Variations des paramètres au cours du suivi

L'augmentation de l'aire de VAT, de l'aire de SAT et du ratio VAT/SAT au cours du suivi n'était pas significative : $+10,5 \pm 36,3 \text{ cm}^2$ ($p=0,38$), $+12,6 \pm 70,3 \text{ cm}^2$ ($p=0,58$) et $+0,02 \pm 0,07$ ($p=0,35$), respectivement.

c) Groupes de biothérapie

Les variations de VAT avaient une tendance à être moindre chez les patients sous biothérapie en continu ($n=39$) que chez les patients sous biothérapie intermittente ($n=18$) et chez les patients sous biothérapie intermittente que chez les patients sans biothérapie ($n=4$), mais ces différences n'étaient pas significatives ($p=0,46$).

Les variations de SAT et du ratio VAT/SAT n'étaient pas non plus significatives entre les différents sous-groupes de biothérapie (tableau 5).

	Sans biothérapie n=4	Biothérapie intermittente n=18	Biothérapie en continu n=39	p
Variation de l'aire de VAT	26	15,84	6,46	0,46
Variation de l'aire de SAT	37,68	0,82	15,43	0,59
Variation du ratio VAT/SAT	0,02	0,05	0,007	0,16

Tableau 5 : Variations de VAT, SAT et ratio VAT/SAT selon le groupe de biothérapie

d) Etude des déterminants des variations

L'unique déterminant de l'augmentation de VAT au cours du suivi était l'hypertension artérielle en analyse univariée et multivariée ($p=0,005$).

Aucune des caractéristiques de la PR n'a été identifiée comme un déterminant des variations de VAT.

	Univarié (coefficient β , p)	Multivarié (coefficient β , p)
Âge	-0,20 (p=0,60)	
Ménopause	4,75 (p=0,66)	
IMC	0,66 (p=0,49)	
Durée de la PR	0,96 (p=0,12)	
FR positif	4,89 (p=0,54)	
Erosions	8,36 (p=0,39)	
DMARDS	-10,00 (p=0,42)	
Biothérapies	-7,18 (p=0,57)	
Corticothérapie	-5,15 (p=0,59)	
DAS28>3.2	-15,52 (p=0,12)	
HAQ>1	9,14 (p=0,33)	
Nombre de synovites	1,55 (p=0,18)	
HTA	-18,95 (p=0,05)	-34,02 (p=0,005)
Diabète	-23,41 (p=0,17)	
Dyslipidémie	-9,00 (p=0,38)	
Tabagisme actif	10,48 (p=0,43)	

Tableau 6 : Etude des déterminants de la variation de VAT

D. Discussion

Cette étude conduite chez des sujets atteints de PR (âge moyen 56 ans, durée d'évolution 16 ans) montre que la composition de la graisse abdominale (viscérale VAT et sous cutanée SAT) mesurée par DXA est similaire chez les sujets PR et les témoins d'âge et d'IMC similaire.

Ce résultat est concordant avec l'étude de Giles (82), où l'aire de VAT, mesurée par scanner, était similaire chez 80 PR et 51 témoins dans le sous-groupe de femmes. Cependant, ils ont montré une aire de SAT supérieure chez les PR comparés aux contrôles, ce qui n'est pas confirmé par nos résultats. Cette différence peut s'expliquer par les aires moyennes des 2 études : l'aire moyenne de SAT était la même pour les PR de leur étude et de la nôtre (environ 300 cm²), alors qu'elle était plus basse chez leurs témoins (< 200 cm²) que chez les nôtres (285 cm²). Etant donné que la SAT est connue pour être protectrice, on pourrait supposer que nos contrôles sont plus sains que les leurs. Cependant, la méthode de mesure différente dans les 2 études limite les conclusions possibles.

Nos résultats sont également concordants avec ceux de Delgado-Frías (115), chez qui les tissus adipeux viscéral et sous-cutané, mesurés par IRM ne différaient pas non plus entre les 100 PR et les 97 témoins. Là encore, la méthode de mesure est différente.

En revanche, nos résultats diffèrent de ceux de Toussirost (96) et Inaba (116), qui ont trouvé une graisse viscérale plus importante chez 30 PR que chez les contrôles, en utilisant respectivement comme critères la masse grasse viscérale en grammes et le ratio graisse tronculaire/graisse périphérique. Le plus faible nombre de patients inclus et la différence de critères choisis pour l'évaluation de la graisse viscérale peuvent contribuer à expliquer les différences observées.

Notre étude des facteurs associés à la valeur de graisse viscérale élevée a montré une association avec le diabète mais avec aucun autre facteur de risque CV ni caractéristiques de la PR. Ces résultats sont inattendus : une association avec l'activité de la maladie, l'inflammation et les facteurs de risque CV était envisageable d'après la littérature. Dans l'étude de Giles (82) par exemple, une VAT élevée était significativement associée à une glycémie élevée, l'HTA, et la présence d'un syndrome métabolique dans le groupe des PR,

ainsi qu'avec la positivité du facteur rhumatoïde, l'exposition à de plus fortes doses de corticothérapie, une CRP élevée et un score de Sharp bas. Une des explications à ce résultat inattendu pourrait résider dans les caractéristiques de notre population : il s'agissait de PR anciennes mais bien suivies et bien contrôlées, avec des traitements appropriés. Au moment de l'étude, 65% des patients recevaient en effet une biothérapie contre 41% des patients de Giles.

Dans l'étude rétrolective, nous n'avons pas montré d'évolution de la composition corporelle au cours du suivi des PR. Les variations de VAT semblaient plus importantes chez les patients sous biothérapie intermittente ou sans biothérapie mais les effectifs réduits des sous-groupes ne nous permettent pas de conclure sur ce point. Ces résultats sont discordants avec l'étude prospective sur 2 ans de Toussirot (96), suggérant une tendance à l'augmentation de VAT en 2 ans de suivi chez des patients sous anti-TNF α . Cependant, cette étude n'était conduite que chez 8 patients et nécessite une confirmation ultérieure. Ces résultats sont différents de ceux observés chez 85 patients avec SpA (109), qui ont montré une augmentation de la VAT sous anti-TNF α .

Notre étude présente des limites. Tout d'abord, dans l'étude transversale, les facteurs de risque et événements CV n'ont pas été évalués de façon systématique : la pression artérielle, la cholestérolémie, la triglycéridémie et la glycémie n'ont pas été recueillies de façon standardisée, conduisant à un biais d'information possible. Par ailleurs, cette étude porte sur des femmes uniquement, suivies dans un centre tertiaire de rhumatologie avec des pathologies bien contrôlées, ce qui n'est évidemment pas représentatif de toutes les PR. De plus, malgré le grand nombre de patients inclus, peu d'événements CV sont survenus, nous empêchant d'analyser ces données. Enfin, malgré le recueil des données concernant leur

consommation et malgré les ajustements réalisés, la corticothérapie reste un facteur confondant notable dans l'étude des polyarthrites rhumatoïdes.

En conclusion, la graisse abdominale joue possiblement un rôle dans les maladies CV mais cette association paraît similaire chez les patientes atteintes d'une PR et dans la population générale.

III. Etude de l'intérêt de l'évaluation de la graisse viscérale abdominale chez patients avec une spondyloarthrite (SpA)

A. Introduction

La réalisation de cette deuxième étude s'est justifiée par la nécessité d'évaluer la graisse viscérale abdominale dans un rhumatisme inflammatoire où le risque CV est augmenté, en s'affranchissant du facteur confondant qu'est la corticothérapie dans la polyarthrite rhumatoïde.

De plus, nous ne disposons que de peu de données sur la graisse viscérale chez les SpA en dehors des études sur les variations sous anti-TNF α , portant sur des patients avec une longue durée d'évolution de la maladie. Il était donc intéressant de comparer 2 types de populations de SpA : des SpA débutantes et des SpA plus anciennes.

Enfin, les liens avec les variables associées, et notamment avec l'inflammation et avec les facteurs de risque CV n'ont pas été étudiés, ce que nous souhaitons réaliser, grâce aux données des cohortes.

Les objectifs de cette étude, réalisée à partir des données de 2 cohortes de patients ayant une spondyloarthropathie (la cohorte DESIR et la cohorte COMOSpA), étaient :

- de comparer les mesures de VAT entre les SpA récente, et les SpA anciennes,
- d'étudier l'association entre les mesures de VAT et les facteurs de risque cardiovasculaire,
- et d'étudier l'évolution de la VAT au cours du suivi, dans la population de SpA récente.

B. Matériel et méthodes

1. Patients de l'étude

a) Cohorte DESIR

DESIR (Devenir des Spondyloarthropathies Indifférenciées Récentes) est une cohorte nationale française de 708 patients, provenant de 25 centres, ayant entre 18 et 50 ans, et souffrant de lombalgies inflammatoires selon les critères de Calin et/ou Berlin, depuis plus de 3 mois et moins de 3 ans, et des symptômes évocateurs de spondyloarthropathie d'après l'évaluation du rhumatologue référent (117).

Deux cent soixante-cinq d'entre eux ont eu une densitométrie osseuse à l'inclusion et à 2 ans de suivi, et 129 ont eu une mesure de la composition corporelle et de la graisse abdominale par DXA à l'inclusion et à 2 ans.

b) Cohorte COMOSpA

COMOSpA (COMOrbidities in SpA) est une cohorte internationale ayant pour objectif l'étude des comorbidités chez les SpA. Elle comporte 3984 SpA provenant de 22 pays sur 4 continents (Afrique, Amérique, Asie et Europe), ayant plus de 18 ans, et répondant aux critères ASAS (axial ou périphérique). Parmi eux, 337 patients français ont été inclus et une mesure de composition corporelle et de graisse viscérale a été réalisée chez les 82 patients du centre Cochin (26).

2. Recueil de données

a) Données cliniques disponibles

Les données suivantes étaient collectées dans le cadre de la cohorte :

- Données démographiques : âge, sexe, profession, tabagisme, consommation d'alcool, taille, poids, IMC
- Caractéristiques de la SpA : réponse aux critères diagnostiques ASAS, ancienneté de la maladie, activité de la maladie, Echelle Visuelle Analogique (EVA) de la douleur, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), sévérité de la maladie, traitements actuels (AINS, corticoïdes, anti-TNF α)
- Comorbidités : maladies inflammatoires de l'intestin, hypertension, diabète, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, antécédent de coronaropathie, examens biologiques (glycémie, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, vitesse de sédimentation (VS), C-Reactive Protein (CRP), créatininémie).

b) Composition corporelle en DXA

La mesure de composition corporelle et de graisse abdominale était réalisée par DXA corps entier, uniquement à l'inclusion pour les patients de COMOSpA et à l'inclusion et à la visite à 2 ans pour les patients de DESIR.

La méthode d'analyse était identique à celle de l'étude chez les PR, et également réalisée par 2 opérateurs (cf. paragraphe II. B. 2.).

3. Analyses statistiques

Les données quantitatives continues ont été décrites par la moyenne, et l'écart-type. Les données catégorielles ont été décrites par l'effectif et le pourcentage de chaque catégorie.

Les caractéristiques des 2 populations à l'inclusion ont été comparées par des modèles de régression linéaires et logistiques ajustés sur l'âge. L'âge des 2 populations a été comparé par un test de Kruskal-Wallis.

Les compositions corporelles des 2 populations ont été comparées par des modèles de régression linéaires et logistiques ajustés sur l'âge.

Dans la cohorte DESIR, les variations de composition corporelle ont été étudiées en comparant les valeurs à baseline et à 2 ans par un test t de Student.

L'étude des déterminants de la VAT dans chaque population, puis des variations de VAT ont été effectuées par des modèles de régression linéaire, univariés puis multivariés, tous d'emblée ajustés sur l'âge, le sexe et l'IMC. Les déterminants étudiés comportaient les caractéristiques socio-démographiques, les caractéristiques de la SpA et les comorbidités. Les variables dont le p était inférieur à 0,20 en analyse univariée étaient intégrées dans le modèle multivarié.

Des analyses de sous-groupes ont été réalisées dans la cohorte DESIR. Les sous-groupes sans anti-TNF α et avec anti-TNF α et les sous-groupes maladie inflammatoire et maladie non-inflammatoire ont été comparés par un test t de Student, puis par des modèles de régression ajustés sur l'âge, le sexe, l'IMC, le BASDAI et la CRP.

Toutes les analyses ont été réalisées sur le logiciel R 3.1.1.

C. Résultats

1. Descriptif des 2 populations

Quatre-vingt-deux patients de COMOSpA et 129 patients de DESIR ont été inclus dans l'étude.

Les patients de COMOSpA étaient plus fréquemment des hommes (68,3% vs. 55,6%), plus âgés ($46,3 \pm 12,8$ vs. $33,0 \pm 8,6$ ans), avec une maladie plus ancienne ($12,0 \pm 11,2$ vs. $1,5 \pm 0,9$ ans), et plus souvent sous anti-TNF α (64,1% vs. 43,3%), en comparaison aux patients de DESIR (tous les $p < 0,02$).

Les patients de COMOSpA étaient plus fréquemment hypertendus (34,1% vs. 3,1%, $p < 0,0001$), dyslipidémiques (43,9% vs. 7,0%, $p < 0,0001$), et avaient une tendance à un IMC plus élevé que les patients de DESIR ($26,5 \pm 5,4$ vs. $23,7 \pm 3,5$ kg/m², $p = 0,06$).

L'ensemble des caractéristiques des patients des 2 cohortes sont présentées dans le Tableau 7.

	Cohorte COMOSpA n=82	Cohorte DESIR n=129	p ajusté sur l'âge*
Caractéristiques socio-démographiques			
Sexe, hommes, n (%)	56 (68,3)	71 (55,0)	0,02
Âge, années \pm e.t.	46,3 \pm 12,8	33,0 \pm 8,6	<0,0001*
Tabagisme actif, n (%)	28 (34,2)	42 (32,6)	0,09
Alcoolisme, n (%)	5 (6,1)	19 (14,7)	0,05
IMC, kg/m ² \pm e.t.	26,5 \pm 5,4	23,7 \pm 3,5	0,06
Caractéristiques de la SpA			
Durée de la SpA, mois \pm e.t.	143,6 \pm 134,8	17,9 \pm 10,7	<0,0001
AINS, n (%)	40 (48,8)	121 (93,8)	<0,0001
Anti-TNF α , n (%)	53 (64,1)	39 (43,3)	<0,0001
BASDAI, moy \pm e.t.	30,3 \pm 20,7	42,4 \pm 20,65	0,002
CRP, mg/L \pm e.t.	4,4 \pm 6,3	6,9 \pm 11,4	0,36
ASDAS-CRP, mean \pm e.t.	2,9 \pm 1,2	2,3 \pm 1,0	0,0001
Critères ASAS, n (%)	NA	91 (70,5)	-
Comorbidités			
HTA, n (%)	28 (34,1)	4 (3,1)	0,004
Diabète, n (%)	3 (3,7)	1 (0,8)	0,88
Hypercholestérolémie, n (%)	NA	9 (7,0)	-
Hypertriglycémie, n (%)	NA	3 (2,3)	-
Dyslipidémie, n (%)	36 (43,9)	9 (7,0)	<0,0001
Cardiopathie ischémique, n (%)	1 (1,2)	NA	-
AVC, n (%)	0 (0)	NA	-
Insuffisance rénale, n (%)	1 (1,2)	NA	-
Maladie inflammatoire chronique de l'intestin, n (%)	NA	10 (7,8)	-

Tableau 7 : Caractéristiques des cohortes DESIR et COMOSpA. *âge : non ajusté

2. Comparaison de la graisse abdominale viscérale entre les 2 populations

La VAT était en moyenne plus élevée chez les patients COMOSpA que chez les patients DESIR ($140,6 \pm 75,2$ vs. $79,2 \pm 44,0$ cm², $p=0,0016$), après ajustement sur l'âge, tout comme le ratio VAT/SAT ($0,55 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,2$, $p=0,001$) et le périmètre abdominal ($98,2 \pm 13,3$ vs. $83,6 \pm 11,2$, $p=0,0006$). En revanche, il n'y avait pas de différence significative de l'aire de SAT (Tableau 8).

	COMOSPA	DESIR	p ajusté sur l'âge
VAT, cm ² ± et	140,6 ± 75,2	79,2 ± 45,0	0,0016
SAT, cm ² ± et	274,1 ± 140,2	222,0 ± 122,2	0,44
VAT/SAT, moy ± et	0,55 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,001
Périmètre abdominal, cm ± et	98,2 ± 13,3	83,6 ± 11,2	0,0006

Tableau 8 : Composition corporelle des patients de DESIR et COMOSPA à l'inclusion

3. Evolution au cours du suivi dans DESIR

Dans la cohorte DESIR, la VAT moyenne tendait à augmenter au cours du suivi de 2 ans de $79,2 \pm 44,0$ à $82,6 \pm 45,1$ cm² ($p=0,05$), alors que la SAT, le ratio VAT/SAT, et le périmètre abdominal sont restés stables (Tableau 9).

	DESIR à l'inclusion	DESIR à 2 ans	p
VAT, cm ² ± et	79,2 ± 44,0	82,6 ± 45,1	0,05
SAT, cm ² ± et	222,0 ± 121,2	224,2 ± 115,7	0,62
VAT/SAT, moy ± et	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,69
Périmètre abdominal, cm ± et	83,6 ± 11,2	83,8 ± 11,4	0,20

Tableau 9 : Composition corporelle des patients de DESIR au cours du suivi

4. Etude des variables associées à une valeur de VAT élevée et aux variations de VAT

Patients COMOSpA

Chez les patients de la cohorte COMOSpA, la VAT était significativement associée aux dyslipidémies (p=0,04) en analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, le sexe et l'IMC, et au LDL-cholestérol uniquement en analyse univariée, après ajustement sur l'âge, le sexe et l'IMC.

Variables	Analyse univariée ajustée sur âge, sexe et IMC p	Analyse multivariée ajustée sur âge, sexe et IMC p
Age		0,14
Sexe		<0,01
Durée de la SpA	0,60	
IMC		<0,01
CRP	0,64	
BASDAI	0,47	
ASDAS-CRP	0,29	
Anti-TNF α	0,92	
AINS	0,33	
Tabagisme	0,76	
HTA	0,85	
Dyslipidémie	0,02	0,04
HDL-cholestérol	0,13	0,41
LDL-cholestérol	<0,01	0,99
Diabète	0,78	
Glycémie	0,35	
Cardiopathie ischémique	0,27	

Tableau 10 : Résultats des modèles de régression linéaire entre la VAT et les variables citées dans COMOSpA

Patients DESIR

Chez les patients de la cohorte DESIR, la VAT mesurée à l'inclusion était significativement associée à une CRP élevée ($p=0,04$), une consommation importante d'AINS ($p=0,04$) et l'HTA ($p=0,05$), après ajustement sur l'âge, le sexe et l'IMC, en analyse univariée seulement.

Variabiles	Analyse univariée ajustée sur âge, sexe et IMC p	Analyse multivariée ajustée sur âge, sexe et IMC p
Age		<0,01
Sexe		0,08
Durée de la SpA	0,14	0,26
IMC		<0,01
CRP	0,04	0,06
Critères ASAS	0,30	
BASDAI	0,16	0,26
ASDAS-CRP	0,18	0,98
Anti-TNF α	0,70	
AINS	0,14	0,14
Tabagisme	0,34	
HTA	0,05	0,06
Hypercholestérolémie	0,23	
Hypertriglycéridémie	0,31	
Diabète	0,81	

Tableau 11 : Résultats des modèles de régression linéaire entre la VAT et les variables citées dans DESIR à baseline

Chez les patients de la cohorte DESIR, l'augmentation de la VAT sur les 2 ans de suivi était significativement associée à la réponse aux critères ASAS ($p=0,01$) en analyses uni et multivariées, après ajustement sur l'âge, le sexe et l'IMC, et à l'hypercholestérolémie

($p=0,03$) et l'hypertriglycémie ($p=0,03$), en analyse univariée seulement, après ajustement sur l'âge, le sexe et l'IMC.

Variabiles	Analyse univariée ajustée sur âge, sexe et IMC p	Analyse multivariée ajustée sur âge, sexe et IMC p
Age		0,72
Sexe		0,59
Durée de la SpA	0,21	
IMC		0,36
CRP	0,20	0,24
Critères ASAS	0,01	0,02
BASDAI	0,85	
ASDAS-CRP	0,41	
Anti-TNF α	0,55	
AINS	0,81	
Tabagisme	0,92	
HTA	0,27	
Hypercholestérolémie	<0,01	0,12
Hypertriglycémie	0,03	0,47
Diabète	0,92	

Tableau 12 : Résultats des modèles de régression linéaire entre la variation de VAT (Δ VAT) et les variables citées dans DESIR au cours du suivi

5. Analyses de sous-groupe dans DESIR

Selon le caractère inflammatoire de la SpA

Les variations de VAT et de SAT ne différaient pas selon le caractère inflammatoire de la SpA, défini comme une CRP > 6mg/l ou des signaux inflammatoires sur une IRM des sacro-

iliaques ou du rachis ($p=0,36$).

Selon les traitements

Dans les sous-groupes patients sous-anti-TNF α et patients sans anti-TNF α , les variations de VAT n'étaient pas significatives. Cependant, ces variations avaient une tendance à être plus importantes chez les patients avec que sans anti-TNF α ($+6,4 \pm 20,1 \text{ cm}^2$ versus $+0,3 \pm 19,4 \text{ cm}^2$, $p=0,09$), après ajustement sur l'âge, le sexe, l'IRM, le BASDAI et la CRP.

D. Discussion

Cette étude, conduite chez 211 SpA, 82 anciennes (âge moyen 46 ans, durée d'évolution 12 ans) et 129 récentes (âge moyen 33 ans, durée d'évolution 1,5 ans), montre tout d'abord que la composition de la graisse abdominale mesurée par DXA diffère entre ces 2 populations : la VAT et le ratio VAT/SAT sont plus élevés chez les patients plus âgés atteints d'une SpA ancienne. Or, la VAT et le ratio VAT/SAT sont, d'après la littérature, les 2 meilleurs paramètres de composition corporelle corrélés au risque CV (118).

Il est possible que cette différence soit liée à la différence d'âge des 2 populations, puisque dans la population générale la graisse viscérale augmente au cours du vieillissement. Cependant, dans notre étude, la différence reste significative après ajustement sur l'âge.

Cette différence pourrait être expliquée par un effet direct de la maladie chronique sur le tissu adipeux via l'inflammation chronique prolongée, un effet indirect des traitements administrés au cours de l'évolution de la maladie, ou l'effet des séquelles d'une maladie avancée sur les capacités d'activité physique influençant la composition corporelle.

Cette notion d'augmentation de la graisse viscérale abdominale au cours du suivi de la maladie est confortée par un autre résultat de l'étude : l'évaluation longitudinale dans la

cohorte DESIR, qui montre une tendance à l'augmentation de la VAT au cours des 2 premières années de suivi.

Ces résultats sont concordants avec la littérature. En effet, plusieurs études avaient montré une augmentation de la masse grasse au cours du suivi de SpA. Une première étude avait révélé une augmentation de la masse grasse totale chez 106 SpA sous Infliximab ou Eternarcept (moyenne d'âge 38 ans, durée d'évolution 16,5 ans), à 1 an puis 2 ans de suivi (108). Une autre, portant sur 12 SpA (moyenne d'âge 40 ans, durée d'évolution 10,4 ans) suivies pendant 2 ans, avait montré une augmentation significative de la masse grasse totale, avec une localisation préférentielle dans la région abdominale (96). Enfin, le suivi de 85 SpA a permis de montrer une augmentation de la VAT et de la SAT après 2 ans d'anti-TNF α (109).

Toutes ces études portaient sur des patients sous anti-TNF α uniquement, et notre étude est la première à étudier des SpA sans biothérapie. Or, dans notre sous-groupe de patient sous anti-TNF α , l'augmentation de la VAT au cours du suivi tend à être plus importante que dans le sous-groupe sans biothérapie. Cette donnée permet de renforcer l'hypothèse d'une imputabilité des traitements au moins partielle dans cette augmentation de la VAT au cours du suivi.

L'étude des déterminants n'a montré aucune association entre la graisse abdominale et les caractéristiques de la SpA.

En revanche, dans la cohorte COMOSpA, nous avons trouvé une association significative entre la présence d'une dyslipidémie et la VAT. Les marqueurs lipidiques n'avaient pas été étudiés dans les études antérieures et c'était d'ailleurs une de leurs limites.

Dans la cohorte DESIR, aucun déterminant de la VAT n'a été mis en évidence, en dehors de l'association entre l'augmentation de la VAT à 2 ans et la réponse aux critères ASAS. Dans les études antérieures, l'augmentation de la masse grasse n'était associée à aucune des

caractéristiques de la maladie et aucun facteur de risque CV (96,108,109), mais les facteurs de risque CV n'avaient été étudiés que dans l'étude de Hmamouchi.

Notre étude présente des limites. Tout d'abord, nous n'avons pas de groupe témoins sains pour contrôler nos résultats. Deux groupes témoins d'âges similaires aux 2 populations de SpA auraient possiblement permis de tirer des conclusions sur les rôles respectifs du vieillissement et de la maladie dans les variations de composition corporelle observées. Dans notre étude, malgré l'ajustement sur l'âge, les populations étaient trop différentes pour pouvoir tirer des conclusions de leur comparaison.

Par ailleurs, les comorbidités n'ont pas été recueillies de façon standardisée dans le groupe DESIR, alors qu'elles l'étaient dans le groupe COMOSpA.

Enfin, tout comme dans la première étude chez les PR, il n'y avait que peu d'événements CV dans la population d'étude, probablement là aussi parce qu'il s'agit de patients bien suivis avec des maladies mieux contrôlées que la moyenne.

En conclusion, les observations chez cette population de SpA sont finalement similaires à celles sous PR et ce, sans corticothérapie comme facteur confondant : la graisse viscérale abdominale semble augmenter au cours de l'évolution du rhumatisme, mais sans association statistiquement significative avec des marqueurs d'activité de la maladie ni avec des facteurs de risque ou des événements cardiovasculaires.

IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

D'après les résultats de ces 2 études, les patients souffrant d'un rhumatisme inflammatoire semblent présenter une augmentation de la graisse viscérale abdominale au cours des années. Cependant, lorsqu'il s'agit de rhumatismes inflammatoires bien suivis et bien contrôlés, la graisse viscérale abdominale ne semble pas différer de la population générale.

Ces données confortent la notion que le sur-risque CV des rhumatismes inflammatoires concerne principalement les patients dont la pathologie est active et non contrôlée, et que la tendance actuelle des dernières données épidémiologiques est à la disparition de ce sur-risque, secondaire à une meilleure prise en charge des patients et notamment une prise en charge des comorbidités. Une étude récente a montré une normalisation de la mortalité globale et cardiovasculaire d'une population de PR (119).

En effet, l'évaluation des comorbidités, et notamment du risque CV, est actuellement au cœur des préoccupations dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires, puisque ce sont ces comorbidités qui en font le pronostic vital, étant donné que l'évolution des traitements actuels permet d'être efficace sur l'atteinte ostéo-articulaire.

Les recommandations actuelles françaises et européennes sont unanimes concernant l'importance de la prise en charge des comorbidités par le dépistage et le traitement des facteurs de risque traditionnels (120). Mais les méthodes d'évaluation standards du risque CV sont sous-performantes dans les rhumatismes inflammatoires, et les facteurs de risque traditionnels ne sont pas les seuls impliqués dans le sur-risque CV des rhumatismes inflammatoires. L'inflammation chronique est considérée comme un « nouveau » facteur de risque indépendant. L'évaluation de la VAT par DXA pourrait donc être un nouvel outil de choix dans l'évaluation des comorbidités des rhumatismes inflammatoires. Sa faisabilité en

pratique clinique quotidienne semble validée, et l'examen pourrait de surcroît être couplé à l'évaluation de la DMO qui est également recommandée chez ces patients (comorbidités osseuses).

Une étude prospective à grande échelle serait nécessaire pour valider la mesure de la VAT par DXA comme outil prédictif du risque CV chez les patients suivis pour un rhumatisme inflammatoire et l'intégrer ainsi dans les pratiques. Cette évaluation serait alors complémentaire de celle des facteurs de risque traditionnels.

V. REFERENCES

1. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* déc 2015;11(12):693-704.
2. Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit M de, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 16 mars 2016;
3. Soubrier M, Chamoux NB, Tatar Z, Couderc M, Dubost J-J, Mathieu S. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* juill 2014;81(4):298-302.
4. Crowson CS, Liao KP, Davis JM, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL, et al. Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *Am Heart J.* oct 2013;166(4):622-628.e1.
5. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DPM. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum.* août 2002;46(8):2010-9.
6. An J, Cheetham TC, Reynolds K, Alemao E, Kawabata H, Liao KP, et al. Traditional Cardiovascular Disease Risk Factor Management in Rheumatoid Arthritis Compared to Matched Nonrheumatoid Arthritis in a US Managed Care Setting. *Arthritis Care Res.* mai 2016;68(5):629-37.
7. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* sept 2012;71(9):1524-9.
8. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 15 déc 2008;59(12):1690-7.
9. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* janv 2007;66(1):70-5.
10. Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* avr 2000;75(4):369-80.
11. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 3 avr 1997;336(14):973-9.
12. Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 7 janv 2014;73(7):1301-8.

13. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.* juill 2003;48(7):1833-40.
14. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* juill 2009;8(8):663-7.
15. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis.* janv 2004;63(1):31-5.
16. Crepaldi G, Scirè CA, Carrara G, Sakellariou G, Caporali R, Hmamouchi I, et al. Cardiovascular Comorbidities Relate More than Others with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *PLOS ONE.* 12 janv 2016;11(1):e0146991.
17. Ibrahim I, Humphreys J, Mokhtar I, Marshall T, Verstappen S, Symmons D, et al. Association of chemokine CXC ligand 12 gene polymorphism (rs1746048) with cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* nov 2015;74(11):2099-102.
18. López-Mejías R, García-Bermúdez M, González-Juanatey C, Castañeda S, Miranda-Filloo JA, Gómez-Vaquero C, et al. NFKB1-94ATTG ins/del polymorphism (rs28362491) is associated with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* oct 2012;224(2):426-9.
19. Rodríguez-Rodríguez L, González-Juanatey C, Palomino-Morales R, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda-Filloo JA, Fernández-Gutiérrez B, et al. TNFA -308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* mai 2011;216(1):125-30.
20. González-Gay MA, González-Juanatey C. Inflammation and lipid profile in rheumatoid arthritis: bridging an apparent paradox. *Ann Rheum Dis.* 7 janv 2014;73(7):1281-3.
21. Giles JT, Danielides S, Szklo M, Post WS, Blumenthal RS, Petri M, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: Disease related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;n/a-n/a.
22. Crowson CS, Myasoedova E, Davis JM, Matteson EL, Roger VL, Thorneau 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.
23. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Thorneau TM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* mars 2011;70(3):482-7.
24. Primdahl J, Clausen J, Hørslev-Petersen K. Results from systematic screening for cardiovascular risk in outpatients with rheumatoid arthritis in accordance with the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis.* nov 2013;72(11):1771-6.

25. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* janv 2014;73(1):62-8.
26. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis.* 21 oct 2015;
27. Prati C, Claudepierre P, Pham T, Wendling D. Mortality in spondylarthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* oct 2011;78(5):466-70.
28. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis.* nov 2011;70(11):1921-5.
29. Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma I, Maksymowych WP. Cardiovascular and cerebrovascular diseases in ankylosing spondylitis: current insights. *Curr Rheumatol Rep.* oct 2012;14(5):415-21.
30. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritis, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* août 2013;31(4):612-20.
31. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: An updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2015;44(5):551-5.
32. Exarchou S, Lie E, Lindström U, Askling J, Forsblad-d'Elia H, Turesson C, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2 sept 2015;
33. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. *Ann Intern Med.* 15 sept 2015;163(6):409-16.
34. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, Bruin MLD, Bazelier MT, Vries F de, et al. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 1 janv 2016;75(1):203-9.
35. Haque N, Lories RJ, de Vlam K. Comorbidities Associated with Psoriatic Arthritis Compared with Non-psoriatic Spondyloarthritis: A Cross-sectional Study. *J Rheumatol.* févr 2016;43(2):376-82.
36. Kang KY, Her YH, Ju JH, Hong YS, Park S-H. Radiographic progression is associated with increased cardiovascular risk in patients with axial spondyloarthritis. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc.* 23 déc 2015;1-6.
37. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 4 oct 2012;367(14):1310-20.

38. Tam L-S, Tomlinson B, Chu TT-W, Li M, Leung Y-Y, Kwok L-W, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation. *Rheumatol Oxf Engl*. mai 2008;47(5):718-23.
39. Gonzalez-Lopez L, Sanchez-Hernandez JD, Aguilar-Chavez EAG, Cota-Sanchez AR, Lopez-Olivo MA, Villa-Manzano AI, et al. Hyperhomocysteinemia in ankylosing spondylitis: prevalence and association with clinical variables. *Rheumatol Int*. oct 2008;28(12):1223-8.
40. Papagoras C, Markatseli TE, Saougou I, Alamanos Y, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. janv 2014;81(1):57-63.
41. Papadakis JA, Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Vrentzos GE, Spanakis EK, Ganotakis ES, et al. High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNFalpha treatment: correlation with disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. avr 2009;27(2):292-8.
42. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr*. 7 janv 1992;56(1):19-28.
43. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. sept 2008;11(5):566-72.
44. Chomtho S, Wells JCK, Williams JE, Lucas A, Fewtrell MS. Associations between birth weight and later body composition: evidence from the 4-component model. *Am J Clin Nutr*. oct 2008;88(4):1040-8.
45. Dey DK, Bosaeus I, Lissner L, Steen B. Changes in body composition and its relation to muscle strength in 75-year-old men and women: a 5-year prospective follow-up study of the NORA cohort in Göteborg, Sweden. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. juin 2009;25(6):613-9.
46. Scherzer R, Shen W, Bacchetti P, Kotler D, Lewis CE, Shlipak MG, et al. Comparison of dual-energy X-ray absorptiometry and magnetic resonance imaging-measured adipose tissue depots in HIV-infected and control subjects. *Am J Clin Nutr*. oct 2008;88(4):1088-96.
47. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. juill 2010;39(4):412-23.
48. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu C-Y, et al. Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments Association With Metabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 7 mars 2007;116(1):39-48.
49. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial Fat, Visceral Abdominal Fat, Cardiovascular Disease Risk Factors, and

- Vascular Calcification in a Community-Based Sample The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2 mai 2008;117(5):605-13.
50. Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction. *Metabolism*. juin 2003;52(6):784-90.
 51. Lakka H-M, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J*. 1 mai 2002;23(9):706-13.
 52. Shuman WP, Morris LL, Leonetti DL, Wahl PW, Mocerri VM, Moss AA, et al. Abnormal body fat distribution detected by computed tomography in diabetic men. *Invest Radiol*. juin 1986;21(6):483-7.
 53. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. avr 2009;30(7):850-6.
 54. Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral Fat Is an Independent Predictor of All-cause Mortality in Men. *Obesity*. 1 févr 2006;14(2):336-41.
 55. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. mai 1995;95(5):2409-15.
 56. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab TEM*. oct 2000;11(8):327-32.
 57. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Paquot N, Scheen AJ. NLRP3 inflammasome and visceral adipose tissue. *Rev Médicale Liège*. 2014;69 Spec No:57-61.
 58. Gaillard R. Le tissu adipeux : un véritable organe endocrine - revmed. *Rev Médicale Suisse* [Internet]. 2003 [cité 23 avr 2016]; Disponible sur: <http://www.revmed.ch/rms/2003/RMS-2424/22822>
 59. Tankó LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. *Circulation*. 1 avr 2003;107(12):1626-31.
 60. Collège des Enseignants de Nutrition. Composition corporelle. Univ Médicale Virtuelle Francoph [Internet]. 2010 [cité 23 avr 2016]; Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_2/site/html/1.html
 61. Fakhrawi DH, Beeson L, Libanati C, Feleke D, Kim H, Quansah A, et al. Comparison of body composition by bioelectrical impedance and dual-energy x-ray absorptiometry in overweight/obese postmenopausal women. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. juin 2009;12(2):238-44.

62. Kaul S, Rothney MP, Peters DM, Wacker WK, Davis CE, Shapiro MD, et al. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry for Quantification of Visceral Fat. *Obes Silver Spring Md.* juin 2012;20(6):1313-8.
63. LaForgia J, Dollman J, Dale MJ, Withers RT, Hill AM. Validation of DXA body composition estimates in obese men and women. *Obes Silver Spring Md.* avr 2009;17(4):821-6.
64. Micklesfield LK, Goedecke JH, Punyanitya M, Wilson KE, Kelly TL. Dual-Energy X-Ray Performs as Well as Clinical Computed Tomography for the Measurement of Visceral Fat. *Obes Silver Spring Md.* mai 2012;20(5):1109-14.
65. Taylor AE, Kuper H, Varma RD, Wells JC, Bell JD, V.Radhakrishna K, et al. Validation of Dual Energy X-Ray Absorptiometry Measures of Abdominal Fat by Comparison with Magnetic Resonance Imaging in an Indian Population. *PLoS ONE [Internet]*. 14 déc 2012 [cité 4 mai 2015];7(12). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3522679/>
66. Bolanowski M, Nilsson BE. Assessment of human body composition using dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* oct 2001;7(5):1029-33.
67. Kamel EG, McNeill G, Van Wijk MC. Change in intra-abdominal adipose tissue volume during weight loss in obese men and women: correlation between magnetic resonance imaging and anthropometric measurements. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* mai 2000;24(5):607-13.
68. Hans D, Genton L, Pichard C, Slosman O. Absorptiométrie biphotonique à rayons X et composition corporelle : mise au point. *Rev Médicale Suisse [Internet]*. [cité 20 avr 2016]; Disponible sur: <http://www.revmed.ch/rms/2002/RMS-2412/22530>
69. Bray GA, DeLany JP, Volaufova J, Harsha DW, Champagne C. Prediction of body fat in 12-y-old African American and white children: evaluation of methods. *Am J Clin Nutr.* nov 2002;76(5):980-90.
70. Alemán-Mateo H, Huerta RH, Esparza-Romero J, Méndez RO, Urquidez R, Valencia ME. Body composition by the four-compartment model: validity of the BOD POD for assessing body fat in Mexican elderly. *Eur J Clin Nutr.* juill 2007;61(7):830-6.
71. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, deJonge L, de la Bretonne J, et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism.* avr 2001;50(4):425-35.
72. Kuk JL, Church TS, Blair SN, Ross R. Measurement Site and the Association Between Visceral and Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue With Metabolic Risk in Women. *Obesity.* 1 juill 2010;18(7):1336-40.

73. Thomas EL, Saeed N, Hajnal JV, Brynes A, Goldstone AP, Frost G, et al. Magnetic resonance imaging of total body fat. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. nov 1998;85(5):1778-85.
74. Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Haap M, Haring H-U, Claussen CD, et al. Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. *J Magn Reson Imaging JMRI*. avr 2005;21(4):455-62.
75. Direk K, Cecelja M, Astle W, Chowienczyk P, Spector TD, Falchi M, et al. The relationship between DXA-based and anthropometric measures of visceral fat and morbidity in women. *BMC Cardiovasc Disord*. 3 avr 2013;13:25.
76. Katzmarzyk PT, Greenway FL, Heymsfield SB, Bouchard C. Clinical Utility and Reproducibility of Visceral Adipose Tissue Measurements Derived from Dual-energy X-ray Absorptiometry in White and African American Adults. *Obes Silver Spring Md*. nov 2013;21(11):2221-4.
77. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum*. 15 juin 2008;59(6):807-15.
78. Westhovens R, Nijs J, Taelman V, Dequeker J. Body composition in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 4 janv 1997;36(4):444-8.
79. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol*. sept 2002;85(1):89-99.
80. 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):315-22.
81. Challal S, Minichiello E, Boissier M-C, Semerano L. Cachexia and adiposity in rheumatoid arthritis. Relevance for disease management and clinical outcomes. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. mars 2016;83(2):127-33.
82. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M, et al. Abdominal Adiposity in Rheumatoid Arthritis: Association with Cardiometabolic Risk Factors and Disease Characteristics. *Arthritis Rheum*. nov 2010;62(11):3173-82.
83. Toussirot E, Grandclément E, Gaugler B, Michel F, Wendling D, Saas P, et al. Serum adipokines and adipose tissue distribution in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. A comparative study. *Front Immunol*. 2013;4:453.
84. Giles JT, Bartlett SJ, Andersen RE, Fontaine KR, Bathon JM. Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: impact of appendicular fat and lean tissue mass. *Arthritis Rheum*. 15 oct 2008;59(10):1407-15.

85. Kramer HR, Fontaine KR, Bathon JM, Giles JT. Muscle density in rheumatoid arthritis: associations with disease features and functional outcomes. *Arthritis Rheum.* août 2012;64(8):2438-50.
86. AbouAssi H, Tune KN, Gilmore B, Bateman LA, McDaniel G, Muehlbauer M, et al. Adipose Depots, Not Disease-related Factors, Account for Skeletal Muscle Insulin Sensitivity in Established and Treated Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 10 janv 2014;41(10):1974-9.
87. 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:R37.
88. Müller-Ladner U, Neumann E. Rheumatoid arthritis: the multifaceted role of adiponectin in inflammatory joint disease. *Nat Rev Rheumatol.* déc 2009;5(12):659-60.
89. Gálvez BG, San Martín N, Rodríguez C. TNF-alpha Is Required for the Attraction of Mesenchymal Precursors to White Adipose Tissue in Ob/ob Mice. *PLoS ONE* [Internet]. 13 févr 2009 [cité 10 janv 2016];4(2). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2635963/>
90. 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):2379-86.
91. Walsmith J, Abad L, Kehayias J, Roubenoff R. Tumor necrosis factor-alpha production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* janv 2004;31(1):23-9.
92. Engvall I-L, Tengstrand B, Brismar K, Hafström I. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomised study over 21 months. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R197.
93. 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):1463-72.
94. 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):1824-7.
95. Serelis J, Kontogianni MD, Katsiogiannis S, Bletsas M, Tektonidou MG, Skopouli FN. Effect of anti-TNF treatment on body composition and serum adiponectin levels of women with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* juin 2008;27(6):795-7.
96. Toussirot É, Mourot L, Dehecq B, Wendling D, Grandclément É, Dumoulin G, et al. TNF α blockade for inflammatory rheumatic diseases is associated with a significant gain

- in android fat mass and has varying effects on adipokines: a 2-year prospective study. *Eur J Nutr.* avr 2014;53(3):951-61.
97. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Nightingale P, Kitas GD, Koutedakis Y. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* nov 2013;72(11):1819-25.
 98. Marcora SM, Lemmey AB, Maddison PJ. Can progressive resistance training reverse cachexia in patients with rheumatoid arthritis? Results of a pilot study. *J Rheumatol.* juin 2005;32(6):1031-9.
 99. Erhayiem B, Dhingsa R, Hawkey CJ, Subramanian V. Ratio of visceral to subcutaneous fat area is a biomarker of complicated Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* août 2011;9(8):684-687.e1.
 100. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Body composition in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* juill 2003;98(7):1556-62.
 101. Holt DQ, Strauss BJG, Lau KK, Moore GT. Body composition analysis using abdominal scans from routine clinical care in patients with Crohn's Disease. *Scand J Gastroenterol.* 22 mars 2016;1-6.
 102. Franchimont D, Roland S, Gustot T, Quertinmont E, Toubouti Y, Gervy M-C, et al. Impact of infliximab on serum leptin levels in patients with Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2005;90(6):3510-6.
 103. Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* mai 2007;26(5):710-4.
 104. Toussirot E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2001;40(8):882-8.
 105. El Maghraoui A, Borderie D, Cherruau B, Edouard R, Dougados M, Roux C. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* oct 1999;26(10):2205-9.
 106. Plasqui G, Boonen A, Geusens P, Kroot EJ, Starmans M, van der Linden S. Physical activity and body composition in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res.* janv 2012;64(1):101-7.
 107. Briot K, Garnero P, Le Henanff A, Dougados M, Roux C. Body weight, body composition, and bone turnover changes in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumour necrosis factor α treatment. *Ann Rheum Dis.* août 2005;64(8):1137-40.
 108. Briot K, Gossec L, Kolta S, Dougados M, Roux C. Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with

- spondyloarthropathy receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol.* mai 2008;35(5):855-61.
109. Hmamouchi I, Roux C, Paternotte S, Kolta S, Dougados M, Briot K. Early increase of abdominal adiposity in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumor necrosis factor- α treatment. *J Rheumatol.* juin 2014;41(6):1112-7.
 110. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* mars 1988;31(3):315-24.
 111. Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* mai 2004;19(5):782-93.
 112. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* janv 1995;38(1):44-8.
 113. Wolfe F, Kleinheksel SM, Cathey MA, Hawley DJ, Spitz PW, Fries JF. The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* oct 1988;15(10):1480-8.
 114. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
 115. Delgado-Frías E, González-Gay MA, Muñoz-Montes JR, Gómez Rodríguez-Bethencourt MA, González-Díaz A, Díaz-González F, et al. Relationship of abdominal adiposity and body composition with endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* août 2015;33(4):516-23.
 116. Inaba M, Tanaka K, Goto H, Sakai S, Yamada S, Naka H, et al. Independent association of increased trunk fat with increased arterial stiffening in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* févr 2007;34(2):290-5.
 117. Dougados M, Etcheto A, Molto A, Alonso S, Bouvet S, Daurès J-P, et al. Clinical presentation of patients suffering from recent onset chronic inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: The DESIR cohort. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* oct 2015;82(5):345-51.
 118. Kaess BM, Pedley A, Massaro JM, Murabito J, Hoffmann U, Fox CS. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk. *Diabetologia.* oct 2012;55(10):2622-30.
 119. Lacaille D, Sayre E, Abrahamowicz M. Improvement in Mortality in RA Compared to the General Population - Closing the Mortality Gap. *ACR Meeting Abstracts [Internet].* [cité 15 mai 2016]; Disponible sur: <http://acrabstracts.org/abstract/improvement-in-mortality-in-ra-compared-to-the-general-population-closing-the-mortality-gap/>

120. Dougados M. SP0034 Eular Points to Consider for Reporting, Detecting and Screening Risk Factors of Selected Comorbidities in Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases in Clinical Practice. *Ann Rheum Dis.* 6 janv 2015;74(Suppl 2):9-9.

VI. ANNEXES

A. Annexe 1 : Article soumis à Joint Bone Spine

Visceral Adipose Tissue assessment in Patients with Rheumatoid Arthritis Souffir Camille^{1,2}, Kolta Sami^{1,2}, Etcheto Adrien^{1,2}, Roux Christian^{1,2,3}, Briot Karine^{1,2}

1. Department of Rheumatology, Cochin Hospital, Assistance Publique- Hôpitaux de Paris, Paris, France. 27 rue du faubourg Saint Jacques 75014 Paris, France
2. INSERM U1153, Paris, France.
3. Paris-Descartes University, Paris, France.

ABSTRACT

Objectives: Rheumatoid arthritis is associated with an increased cardiovascular risk. Recent studies have found an association between cardiovascular events, insulin resistance and visceral adipose tissue. The objectives were to compare visceral adipose tissue between rheumatoid arthritis patients and controls, to identify the risk factors associated with excess of visceral adipose tissue, and to assess his changes during a 6-year retrospective follow-up.

Methods: Patients consulting in a tertiary department of rheumatology and controls similar for age and body mass index were included. Demographic data, disease duration, activity, severity, and therapies were collected. Dual Energy X ray Absorptiometry was performed for body composition measurement.

Results: 114 rheumatoid arthritis and 114 controls were included, with similar mean age (56.1 vs 57.8 yo respectively) and similar mean body mass index (24.8 vs 24.2 kg/m²), and 61 of the patients were retrospectively followed-up during 6.3±2.0 years. Visceral adipose tissue area was 98.7±69.0 cm² and 89.8±56.3 cm² respectively for patients and controls (p=0.29). In both groups, higher body mass index and older age were associated with higher area. In multivariate analysis, diabetes was the single factor significantly associated with higher area (p=0.03), after adjusting on age, menopausal status, and body mass index. The increase in area during the follow-up was not significant: +10.5±36.3 cm² (p=0.38), and was associated with the presence of hypertension in multivariate analysis.

Conclusion: Abdominal adiposity may play a role in cardiovascular disease, but this association seems to be similar in treated rheumatoid arthritis women as in general population.

Keywords : Rheumatoid arthritis, Visceral Adipose Tissue, Body Composition, Cardiovascular Disease, Cardiovascular Risk Factors.

1. INTRODUCTION

Cardiovascular (CV) risk is increased in rheumatoid arthritis (RA) patients, with more cardiovascular events and an increased cardiovascular mortality in RA as compared to general population (1), even despite of an adequate management of CV risk factors (2). Two meta-analysis, showed an increase of 48% in CV diseases and of 50% in CV mortality in RA patients compared to non-RA controls (3,4). This can be explained by inflammation, which has been shown to be a component of the development of CV disease, independently of classical CV risk factors (5). The association between chronic inflammation and atherosclerosis has been established (6,7) and may be due to the effect of inflammation on the vascular wall, resulting in an endothelial dysfunction (8). Moreover, correlation between genetic polymorphisms and increased CV risk in RA patients have been demonstrated (9–11). The increase of CV diseases can also be explained by the high prevalence of classical CV risk factors in RA patients (12–14). The body of evidence relating to cardiovascular disease in RA is growing, as the interest in CV risk management (15).

RA patients have abnormal body composition, with decreased lean mass and increased fat mass as compared to controls. This condition initially called “rheumatoid cachexia” has been widely

studied (16,17). Moreover, abdominal fat distribution abnormalities were reported in RA patients. Giles and al. observed an increased visceral adipose tissue measured with Computed Tomography in RA patients, compared to controls (18) and Toussirot and al found an increased visceral fat measured by Dual X-ray Absorptiometry (DXA) in 8 RA women (19). Indeed the distribution of body fat is more important than the total amount of fat for cardiovascular risk. Abdominal adiposity, especially visceral adiposity, is emerging as a recognized cardio metabolic risk factor (20,21). Body fat tissue includes 2 compartments with different metabolic characteristics: subcutaneous adipose tissue (SAT) and visceral adipose tissue (VAT). VAT is associated with insulin resistance and cardiovascular disease (22,23) and is metabolically active, releasing different bioactive molecules and hormones, such as adiponectin, leptin, resistin, TNF, and interleukin 6 (24). It has been shown that many of the inflammatory cytokines that are chronically elevated in RA are involved in adipose tissue metabolism (25–27). SAT is less associated with cardiovascular disease and can even be protective for women (28).

Routine clinical examination and measurement as Body Mass Index (BMI) and Waist Circumference (WC) are not able to distinguish body mass tissues. Whole body scans by dual-energy-X-ray absorptiometry (DXA) which give information about body composition (fat and lean masses) and abdominal adipose tissue composition (VAT and SAT) can be used in routine (29,30). This method has been validated compared to the gold standard imaging methods: computed tomography (CT) (29), magnetic resonance imaging (MRI) (31), and Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) (32). It is less expensive, more accessible and offers a low radiation, as compared to CT. We have shown previously that VAT and SAT, measured by DXA were increased in patients with spondyloarthritis receiving anti-TNF- α therapy (33).

The objectives of this study were to compare, in a cross-sectional study, the VAT and SAT measured by DXA between RA patients and controls, to identify the risk factors associated with excess of VAT, and to assess VAT and SAT changes during a 6-year retrospective follow-up in patients with RA.

2. METHODS

Study subjects selection

One hundred and fourteen women with RA, who fulfilled the American College of Rheumatology criteria (34), participated to this study. They were consulting in the tertiary Department of Rheumatology of Cochin Hospital, Paris, France for a bone mineral density (BMD) measurement. Non-RA controls were participants in the OPUS (Osteoporosis and Ultrasound study) cohort (35), which was conducted in ambulatory European women aged above 55years, recruited in 5 centers and followed over 6years, selected for similar age and BMI than the RA patients.

We conducted a cross-sectional study in the 114 patients with RA; among them, 61 patients were retrospectively followed during 6.3 ± 2.0 years. Informed consent for use of the data was obtained for all patients.

Clinical measurements

Clinical assessment included demographic data: age, height, weight, body mass index (BMI, kg/m^2). Disease duration was defined as the time elapsed between the onset of first disease related symptoms and enrolment. Information on cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, dyslipidaemia, smoking status), cardiovascular diseases (heart ischemia, cerebral vascular disease), history of all low trauma fractures, use of oral glucocorticoids (current dose, cumulative dose of prednisone equivalent), age of menopause were collected using a questionnaire filled by the physician.

The clinical activity of RA was assessed by the DAS28 (36) and the severity by the health assessment questionnaire (HAQ) scores (37).

Current RA therapies (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs)(methotrexate, leflunomide, sulfasalazine), biological agents (TNF α inhibitors, abatacept, rituximab) and antiosteoporotic treatments intake (hormonal replacement treatment, bisphosphonates, teriparatide, strontium ranelate, calcium and vitamin D supplementation) were collected using patients data report.

Body composition measurements

All subjects underwent height (in cm) and weight (in kg) measurements per standardized protocols, with the subject standing and wearing light clothing without shoes. BMI was calculated from weight/height² (kg/m²). Individuals with BMI values <19 kg/m² are considered underweight, between 19 to 25 as normal, 25 to 30 as overweight and values greater than 30 indicate obesity.

Body composition (fat mass (kg and %) and lean mass (kg)) was measured using DXA (Hologic®, QDR 4500A, Bedford, MA) from the whole body scan, according to regular procedures in our department for routine care of RA patients. Appendicular lean mass and fat mass were derived from regional analysis of the whole body scans. Adipose tissue was calculated in a region of interest (ROI), placed automatically by the software at a fixed distance from the iliac crests as defined by the operator. The global ROI (rectangular in shape) is divided into 3 rectangles (Figure 1). Manual delineation, using tools provided by the software, is used to position the right and left heights limiting the skin as well as the outer and the inner muscle edges. This leads to separation of subcutaneous adipose tissue (SAT), intramuscular adipose tissue and visceral adipose tissue (VAT) respectively (figure 1). The ratio of VAT area/SAT area is also calculated. Grey scale adjustment of the images allows recognition of air, skin, muscle and fat. The images were analyzed by two readers, following a standardized protocol. Waist circumference was also automatically measured by the same software. We previously tested the interobserver reproducibility by the analysis of VAT on 30 DXA whole body scans with an Intra Class Correlation coefficient of 0.996 (CI 95% 0.992-0.998) (33).

Body composition measurements were repeated under identical technical conditions for the cross-sectional and the retrolective follow-up study.

Statistical analysis

Descriptive statistics were performed for baseline characteristics. For variables that were normally distributed, the mean \pm SD was calculated. For categorical variables, counts and percentages were calculated.

VAT area, SAT area, VAT/SAT ratio and lean mass were compared between patients and controls using the Student t-test. The associations of RA characteristics or cardiovascular risk factors and diseases with VAT area were determined by a multiple linear regression model, first unadjusted and then adjusted on age, BMI and menopausal status.

In the retrolective study, visceral adipose tissue (VAT), subcutaneous adipose tissue (SAT) and VAT/SAT changes over the follow-up, and between groups comparisons were evaluated by a Wilcoxon signed-rank tests.

The associations of RA characteristics or cardiovascular risk factors and diseases with adiposity measures changes were determined by a multiple linear regression model, first unadjusted and then adjusted on age, BMI and menopausal status.

All the analyses were performed on the R software (version R 3.1.1).

3. RESULTS

Cross sectional study

Patients' characteristics

The demographic, clinical and biological baseline characteristics of the 114 RA patients and the 114 controls are listed in Table 1. The proportion of obese and overweight individuals was 20.2% and 41.2% in the RA group and 11.4 and 40% in the controls group.

Visceral adipose tissue and variables associated

There was no significant difference between RA and controls concerning the abdominal adipose tissue measurements. VAT area was 98.7 \pm 69.0 cm² and 89.8 \pm 56.3 cm² respectively for RA patients and controls (p=0.29). SAT area was 299.4 \pm 130.5 cm² and 285.3 \pm 115.1 cm² (p=0.39), and VAT/SAT ratio was 0.31 \pm 0.14 and 0.29 \pm 0.11 (p=0.37) for RA patients and controls, respectively. Waist circumference was 94.4 \pm 13.5 and 92.5 \pm 11.9 (p=0.26) respectively.

For RA group, higher BMI (β =10.55, p<0.0001) and older age (β =0.76, p=0.04) were associated with higher VAT area in the multivariate analysis. None of the RA disease characteristics were relevant in this association. We did not identify relevant determinants of abdominal adiposity among disease

characteristics in RA patients. For control group, both higher BMI ($\beta=10.65$, $p<0.0001$) and older age ($\beta=0.78$, $p=0.01$) were also associated with higher VAT area in the multivariate analysis.

Relationship between abdominal visceral adipose tissue and cardiovascular disease

CV risk factors and diseases were studied among the RA population. 34(29.8%) had hypertension, 6(5.3%) diabetes, 28(24.6%) dyslipidemia, and 18(15.8%) were smokers. Only 1 patient had a cardiovascular event (myocardial infarct), which was insufficient to include these data on regression models.

In multivariate analysis (Table 2), diabetes was the single factor significantly associated with higher VAT area ($\beta=42.64$, $p=0.03$), after adjusting on age, menopausal status, and BMI.

Retrolective follow-up

The 61 RA patients included in the retrolective follow-up had similar characteristics than the cross-sectional population (data not shown).

Visceral adipose tissue changes and its determinants

The increases in VAT area, SAT area and VAT/SAT ratio during the follow-up were not significant: $+10.5\pm 36.3$ cm² ($p=0.38$), $+12.6\pm 70.3$ cm² ($p=0.58$) and $+0.02\pm 0.07$ ($p=0.35$), respectively.

Changes according to biological treatment during follow-up

VAT area changes tended to be lower for patients under continuous biologics ($n=39$) than intermittent biologics ($n=18$) and for patients under intermittent biologics than without biologics ($n=4$), but these differences were not significant ($p=0.46$).

SAT area and VAT/SAT ratio changes were not significantly different between biologics subgroups (Table 3).

Determinants of changes

The single determinant of increase in VAT during follow-up was the presence of hypertension in both univariate and multivariate analysis ($p=0.005$). We did not identify relevant determinants of changes in abdominal adiposity among RA characteristics. Cardiovascular events could not have been included in the regression model due to a low number of events.

4. DISCUSSION

In this cross-sectional study, adipose tissue composition measured by DXA was similar in RA women and in controls of same age and same BMI.

This result is consistent with the study of Giles and al (18), where VAT area, measured by CT, was similar in 80 RA and 51 controls, in the women subgroup. However, they found an increased SAT area in RA women compared to controls which is not confirmed by our results. SAT area was similar in RA patients in both of the studies (300cm² on average), but was lower for controls in their study (<200cm²) than in our (285cm²). As SAT is known to be protective, we assume than our controls were healthier than theirs. However, the measurement method is different between the two studies. Our results are also consistent with findings by Delgado-Frías and al (38) where visceral and subcutaneous abdominal fat tissues, measured by MRI, did not differ between 100 RA patients and 97 controls.

By contrast, our results differs from studies by Toussiroot and al (19) and Inaba and al (39), who both found an increased visceral fat mass in a population of 30 RA women compared to controls, using respectively the mass of visceral fat (in grams) and the trunk/peripheral ratio. The lower number of patients included and the differences in the specific criteria used to evaluate visceral abdominal adiposity could contribute to the differences between those studies and ours.

Our study of the variables associated with VAT area values in RA patients concluded in an association with diabetes, but no association with other CV risk factors or with disease characteristics. These results differ from what we expected about the association with disease activity and inflammation, and with all CV risk factors. In the study of Giles and al (18), high VAT was associated with a significantly higher adjusted probability of having an elevated fasting glucose, hypertension, or the composite definition of the metabolic syndrome for the RA group, and with rheumatoid factor

seropositivity, higher cumulative prednisone exposure, higher C-reactive protein levels and lower Sharp scores. An explanation for these unexpected results can be our population's characteristics with long-standing but well controlled diseases, with appropriate anti-inflammatory treatment. At the time of the study, 65% of our patients were receiving a biologic treatment, as compared to 41% in Giles et al study.

In the retrolective study, no changes were found in adipose tissue composition over the follow-up (mean 6.3±2.0 years) in RA women. Even a higher VAT changes was observed in patients with intermittent or no biologic as compared to continuous biologics, the small sample size precludes any definite conclusion.

These findings are not consistent with the 2-year prospective study by Toussirot and al (40), suggesting a trend of increasing abdominal adiposity during 2 years of follow-up in patients treated by TNF inhibitors. But their study was conducted in 8 patients and needs further confirmation.

Our study has some limitations. Firstly, in the cross-sectional study, cardiovascular risk factors were not systematically explored, as blood pressure, cholesterol, triglycerides and blood glucose were not assessed specifically in a standardized way, leading to an information bias. Secondly, the study population concerns women only, from a tertiary center of rheumatology with controlled diseases, which is not representative of the RA patients. At last, despite a large number of patients included, few CV events occurred, preventing us from analyzing any association.

In conclusion, abdominal adiposity may play a role in CV disease, but this association seems to be similar in treated RA women as in general population. Body composition and visceral fat should be evaluated in CV risk assessment for RA patients, as it is in general population.

REFERENCES

1. Soubrier M, Barber Chamoux N, Tatar Z, Couderc M, Dubost J-J, Mathieu S. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* juill 2014;81(4):298-302.
2. An J, Cheetham TC, Reynolds K, Alemao E, Kawabata H, Liao KP, et al. Traditional Cardiovascular Risk Factor Management in Rheumatoid Arthritis Compared to Matched Non-Rheumatoid Arthritis in a US Managed Care Setting. *Arthritis Care Res.* 28 sept 2015;
3. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res.* 15 déc 2008;59(12):1690-7.
4. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 9 janv 2012;71(9):1524-9.
5. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Engl J Med.* 3 avr 1997;336(14):973-9.
6. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.* juill 2003;48(7):1833-40.
7. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* juill 2009;8(8):663-7.
8. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis.* janv 2004;63(1):31-5.
9. Ibrahim I, Humphreys J, Mokhtar I, Marshall T, Verstappen S, Symmons D, et al. Association of chemokine CXCL12 gene polymorphism (rs1746048) with cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* 31 août 2015;annrheumdis - 2015-207851.
10. López-Mejías R, García-Bermúdez M, González-Juanatey C, Castañeda S, Miranda-Filloo JA, Gómez-Vaquero C, et al. NFKB1-94ATTG ins/del polymorphism (rs28362491) is associated with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* oct 2012;224(2):426-9.

11. Rodríguez-Rodríguez L, González-Juanatey C, Palomino-Morales R, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda-Fillooy JA, Fernández-Gutiérrez B, et al. TNFA -308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. mai 2011;216(1):125-30.
12. González-Gay MA, González-Juanatey C. Inflammation and lipid profile in rheumatoid arthritis: bridging an apparent paradox. *Ann Rheum Dis*. juill 2014;73(7):1281-3.
13. Giles JT, Danielides S, Szklo M, Post WS, Blumenthal RS, Petri M, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. mars 2015;67(3):626-36.
14. Primdahl J, Clausen J, Hørslev-Petersen K. Results from systematic screening for cardiovascular risk in outpatients with rheumatoid arthritis in accordance with the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis*. nov 2013;72(11):1771-6.
15. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 18 août 2015;
16. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol*. sept 2002;85(1):89-99.
17. Challal S, Minichiello E, Boissier M-C, Semerano L. Cachexia and adiposity in rheumatoid arthritis. Relevance for disease management and clinical outcomes. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 13 juill 2015;
18. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M, et al. Abdominal Adiposity in Rheumatoid Arthritis: Association with Cardiometabolic Risk Factors and Disease Characteristics. *Arthritis Rheum*. nov 2010;62(11):3173-82.
19. Toussirot É, Grandclément É, Gaugler B, Michel F, Wendling D, Saas P, et al. Serum Adipokines and Adipose Tissue Distribution in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. A Comparative Study. *Front Immunol [Internet]*. 13 déc 2013 [cité 6 oct 2015];4. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3861781/>
20. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu C-Y, et al. Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments Association With Metabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 7 mars 2007;116(1):39-48.
21. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. avr 2009;30(7):850-6.
22. Lakka H-M, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J*. mai 2002;23(9):706-13.
23. Shuman WP, Morris LL, Leonetti DL, Wahl PW, Mocerri VM, Moss AA, et al. Abnormal body fat distribution detected by computed tomography in diabetic men. *Invest Radiol*. juin 1986;21(6):483-7.
24. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. mai 1995;95(5):2409-15.
25. Gálvez BG, San Martín N, Rodríguez C. TNF- α Is Required for the Attraction of Mesenchymal Precursors to White Adipose Tissue in Ob/ob Mice. *PLoS ONE [Internet]*. 13 févr 2009 [cité 10 janv 2016];4(2). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2635963/>
26. 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):2379-86.
27. Walsmith J, Abad L, Kehayias J, Roubenoff R. Tumor necrosis factor- α production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. janv 2004;31(1):23-9.
28. Tankó LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. *Circulation*. 1 avr 2003;107(12):1626-31.

29. Micklesfield LK, Goedecke JH, Punyanitya M, Wilson KE, Kelly TL. Dual-Energy X-Ray Performs as Well as Clinical Computed Tomography for the Measurement of Visceral Fat. *Obes Silver Spring Md.* mai 2012;20(5):1109-14.
30. Kaul S, Rothney MP, Peters DM, Wacker WK, Davis CE, Shapiro MD, et al. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry for Quantification of Visceral Fat. *Obes Silver Spring Md.* juin 2012;20(6):1313-8.
31. Taylor AE, Kuper H, Varma RD, Wells JC, Bell JD, V.Radhakrishna K, et al. Validation of Dual Energy X-Ray Absorptiometry Measures of Abdominal Fat by Comparison with Magnetic Resonance Imaging in an Indian Population. *PLoS ONE [Internet]*. 14 déc 2012 [cité 6 oct 2015];7(12). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3522679/>
32. Bolanowski M, Nilsson BE. Assessment of human body composition using dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* oct 2001;7(5):1029-33.
33. Hmamouchi I, Roux C, Paternotte S, Kolta S, Dougados M, Briot K. Early increase of abdominal adiposity in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumor necrosis factor- α treatment. *J Rheumatol.* juin 2014;41(6):1112-7.
34. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* mars 1988;31(3):315-24.
35. Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* mai 2004;19(5):782-93.
36. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* janv 1995;38(1):44-8.
37. Wolfe F, Kleinheksel SM, Cathey MA, Hawley DJ, Spitz PW, Fries JF. The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* oct 1988;15(10):1480-8.
38. Delgado-Frias E, González-Gay MA, Muñoz-Montes JR, Gómez Rodríguez-Bethencourt MA, González-Díaz A, Díaz-González F, et al. Relationship of abdominal adiposity and body composition with endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* août 2015;33(4):516-23.
39. Inaba M, Tanaka K, Goto H, Sakai S, Yamada S, Naka H, et al. Independent association of increased trunk fat with increased arterial stiffening in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* févr 2007;34(2):290-5.
40. Toussiroit É, Mourot L, Dehecq B, Wendling D, Grandclément É, Dumoulin G, et al. TNF α blockade for inflammatory rheumatic diseases is associated with a significant gain in android fat mass and has varying effects on adipokines: a 2-year prospective study. *Eur J Nutr.* avr 2014;53(3):951-61.

TABLES

Table 1. Patients' characteristics at the time of inclusion, in each group.

	RA patients n=114	Controls n=114
Age, years (mean±sd)	56.1±12.5	57.8±9.7
BMI, kg/m ² (mean±sd)	24.8±5.2	24.2±4.3
Menopause	76 (66.7%)	86 (75.4%)
RA duration, years (mean±sd)	15.6±9.7	—
RF seropositivity	65 (57.0%)	—
Erosions	50 (43.9%)	—
DAS28 (mean±sd)	3.3±1.4	—
HAQ (mean±sd)	1.1±0.79	—
DMARDS	93 (81.6%)	—
Biologics treatments	74 (64.9%)	—

sd : standard deviation, BMI : Body Mass Index, RF : Rheumatoid Factor, DAS28 : disease activity score 28, HAQ : Health Assessment Questionnaire, DMARDS : Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

	Univariate (coefficient, p-value)	Multivariate (coefficient, p-value)
Hypertension	49.31 (p=0.0003)	0.65 (p=0.95)
Diabetes	126.46 (p<0.0001)	42.64 (p=0.03)
Dyslipidemia	25.46 (p=0.09)	-13.98 (p=0.14)
Current smoking	21.70 (p=0.22)	

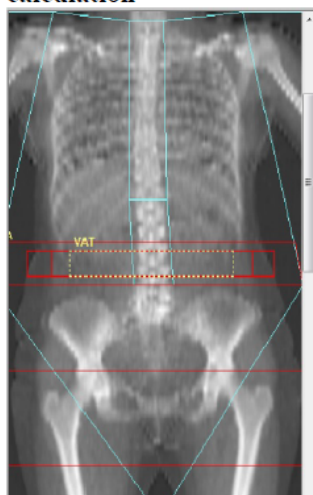
Table 2: Association of CV risk factors and VAT area: linear regression models.

Table 3: Fat measurement changes in 3 subgroups

	No biologics n=4	Intermittent biologics n=18	Continuous biologics n=39	p-value
VAT area change (cm ²)	26	15.84	6.46	0.46
SAT area change (cm ²)	37.68	0.82	15.43	0.59
VAT/SAT ratio change	0.02	0.05	0.007	0.16

FIGURE

Figure 1. Manual delineation of the 3 rectangles of the region of interest for adipose tissue calculation



B. Annexe 2 : Résumé EULAR 2016 (THU0396)

VISCERAL ADIPOSE TISSUE AND CARDIOVASCULAR RISK IN SPONDYLOARTHRITIS : RESULTS FROM THE DESIR AND COMOSPA COHORTS

H. Che* 1, C. Souffir², A. Molto², S. Kolta², A. Etcheto², P. Richette³, M. Dougados², C. Roux², K. Briot²

¹Rheumatology, Lapeyronie Hospital, Montpellier, Montpellier, ²Rheumatology, Cochin hospital, INSERM (U1153):

Clinical Epidemiology and Biostatistics, PRES Sorbonne Paris-Cité, ³Rheumatology, Lariboisiere hospital, Paris, France

Background: Spondyloarthritis (SpA) is associated with an increased cardiovascular risk. Abdominal adiposity, especially visceral adipose tissue (VAT) is emerging as an independent cardio-metabolic risk factor.

Objectives: Our study aimed at assessing association between VAT and cardiovascular risk factors in patients with early or long-standing SpA.

Methods: This study was performed in patients recruited from 2 cohorts of SpA: COMOSPA (long standing SpA) and DESIR (early SpA). VAT was measured by total body dual energy X-ray absorptiometry in patients with SpA, at baseline in the COMOSPA cohort; at baseline and after 2 years of follow-up in the DESIR cohort. We also collected the following items: demographic data, disease characteristics, current treatment, inflammation biomarkers, cardiovascular risks (BMI, smoking status, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia) and cardiovascular events (history of ischemic cardiovascular disease). We, first, compared VAT values in these 2 groups of patients, then, searched for an association between VAT and cardiovascular risks, and finally, studied 2-year VAT variations for patients in the DESIR cohort.

Results: 82 patients and 129 patients from COMOSPA and DESIR cohorts were included respectively. In COMOSPA, patients were mostly males (68.3% vs. 55.6%), older (46.3 ± 12.8 vs. 33.0 ± 8.6 years old), with a longer duration of disease (12.0 ± 11.2 vs. 1.5 ± 0.9 years), and received more frequently TNF-blockers (64.6% vs. 30.2%), as compared to DESIR cohort (all $p < 0.02$). SpA patients of COMOSPA cohort had more frequently hypertension (34.1% vs. 3.1%, $p < 0.01$), dyslipidemia (43.9% vs. 7.0%, $p < 0.01$), current smoking (34.1% vs. 32.6%, $p < 0.01$) and tended to have a higher BMI (26.5 ± 5.4 vs. 23.7 ± 3.5 kg/m², $p = 0.06$) than patients from the DESIR cohort. Mean VAT was higher in patients of COMOSPA cohort than in DESIR cohort (140.6 ± 75.2 vs. 79.2 ± 44.0 cm², $p < 0.01$) after adjustment for age. In patients of COMOSPA cohort, VAT was significantly associated with the presence of dyslipidemia ($p = 0.02$) and high level of LDL cholesterol ($p < 0.01$), after adjustment for age, gender and BMI, in univariate analysis. In patients of DESIR cohort, baseline VAT was significantly associated with high level of CRP ($p = 0.04$), high consumption of NSAIDs (assessed by NSAIDs score) ($p = 0.04$) and presence of hypertension ($p = 0.05$), after adjustment for age, gender and BMI, in univariate analysis. In patients of DESIR cohort, VAT tended to increase over 2 years from baseline (79.2 vs 82.6 cm², +1.8%, $p = 0.054$); this variation was significantly associated with SpA responding to ASAS criteria ($p = 0.01$), presence of hypercholesterolemia ($p < 0.01$), presence of hypertriglyceridemia ($p < 0.01$) and 2-year changes of BMI ($p < 0.01$). 2-year VAT variation was similar in patients receiving TNF-blockers or not.

Conclusions: This study shows that VAT is higher in patients with long-standing SpA than with early SpA. VAT is associated with the presence of cardiovascular risk factors, after adjusting on age and BMI in both settings. In addition to BMI, assessing VAT could be a complimentary tool for the assessment of cardiovascular risk in SpA patients.

Evaluation de la mesure de la graisse viscérale abdominale dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde et spondyloarthropathies)

Résumé : Les rhumatismes inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les spondyloarthropathies (SpA) sont associés à une augmentation du risque cardiovasculaire (CV). La graisse viscérale abdominale (VAT) est un facteur de risque CV indépendants des autres facteurs de risque. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt de la mesure de VAT au cours des rhumatismes inflammatoires : étude des facteurs associés à son excès et variations au cours du suivi.

Deux études mesurant la VAT par absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA) ont été réalisées : l'une comparant une population de 114 PR femmes avec 114 témoins appariées sur l'âge et l'IMC, l'autre comparant 2 populations de SpA, 129 SpA récentes et 82 anciennes respectivement issues des cohortes DESIR et COMOSpA.

La VAT était similaire chez les PR et les témoins, sans variation au cours des 6 ans de suivi des PR, et était associée uniquement au diabète. La VAT était plus élevée chez les SpA anciennes que récentes, après ajustement sur l'âge, était associée aux dyslipidémies, et tendait à augmenter au cours du suivi de 2 ans dans DESIR. Les biothérapies n'avaient pas d'impact significatif sur les résultats.

Ces 2 études suggèrent qu'il semble exister une augmentation de la graisse viscérale abdominale au cours du temps chez les patients avec rhumatismes inflammatoires chroniques. Cependant, chez les rhumatismes inflammatoires bien suivis et bien contrôlés, qui semblent moins exposés au sur-risque CV, la graisse viscérale abdominale ne semble pas différer de la population générale. L'évaluation de la VAT par DXA pourrait être un nouvel outil d'évaluation des comorbidités CV des rhumatismes inflammatoires.

Mots clés : Rhumatismes inflammatoires, Polyarthrite rhumatoïde, Spondyloarthropathies, Composition corporelle, Graisse viscérale abdominale, Risque cardiovasculaire

Evaluation of visceral adipose tissue measurement in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis

Abstract: Rheumatoid Arthritis (RA) and Spondyloarthritis (SpA) are associated with an excess of cardiovascular (CV) risk. Visceral Adipose Tissue (VAT) is emerging as a CV risk factor. The objectives of this work were to evaluate VAT measurement in RA and SpA, association with CV risk factors and variations during follow-up.

Two studies measuring VAT by dual X-ray absorptiometry (DXA) were conducted : one comparing 114 RA women with 114 controls with similar age and BMI, and the other comparing 2 SpA populations, 129 early SpA, and 82 long-standing SpA, from DESIR and COMOSpA cohorts.

VAT was similar between RA and controls, without any variation during the 6-year follow-up, and was associated with diabetes only. VAT was higher in long-standing SpA than in early SpA, after adjusting on age, was associated with dyslipidemia and tend to increase during the 2-year follow-up. Biologics did not have any impact on these results.

According to these 2 works, patients with RA and SpA seem to have an increase of VAT during years. But for the ones with well managed and controlled diseases, VAT seems to be similar to general population. VAT evaluation by DXA could be a new useful tool to evaluate CV comorbidities in RA and SpA.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Spondyloarthritis, Body Composition, Visceral adipose tissue, Cardiovascular risk.