



HAL
open science

Impact des comorbidités cardiovasculaires sur la progression et l'incidence structurale de l'arthrose : méta-analyse et revue systématique de la littérature

Yvan Orcha

► To cite this version:

Yvan Orcha. Impact des comorbidités cardiovasculaires sur la progression et l'incidence structurale de l'arthrose : méta-analyse et revue systématique de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03114987

HAL Id: dumas-03114987

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03114987>

Submitted on 19 Jan 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Yvan ORCHA

le 18 septembre 2020

Impact des comorbidités cardiovasculaires sur la progression et
l'incidence structurale de l'arthrose : méta-analyse et revue
systématique de la littérature.

Directeurs de thèse : Pr LUKAS Cédric et Dr ROUBILLE Camille

JURY

Président : Monsieur le Professeur Jacques MOREL

Assesseurs : Monsieur le Professeur Cédric LUKAS

Madame le Professeur Cécile GAUJOUX-VIALA

Madame le Docteur Camille ROUBILLE

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Yvan ORCHA

le 18 septembre 2020

Impact des comorbidités cardiovasculaires sur la progression et
l'incidence structurale de l'arthrose : méta-analyse et revue
systématique de la littérature.

Directeurs de thèse : Pr LUKAS Cédric et Dr ROUBILLE Camille

JURY

Président : Monsieur le Professeur Jacques MOREL

Assesseurs : Monsieur le Professeur Cédric LUKAS

Madame le Professeur Cécile GAUJOUX-VIALA

Madame le Docteur Camille ROUBILLE

LISTE DU CORPS ENSEIGNANT



ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Héléne
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean-Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robert	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophthalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire



STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

10 / 13

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2^{ème} classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
GOUZI Farès	Physiologie



HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Jacques Morel, merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci pour votre investissement et vos enseignements universitaires riches, ainsi que pour votre soutien lors de nos choix professionnels.

A mes directeurs de thèse, **le Professeur Cédric Lukas et Dr Camille Roubille**, pour leur tolérance et leur patience sans qui je n'aurais pu réaliser ce travail. A Cédric, merci pour ta disponibilité et ton soutien au cours du stage.

Au Professeur Cécile Gaujoux-Viala, merci de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse. Merci pour votre enseignement et la formation dans le cadre du stage à Nîmes. Votre équipe avec le Dr Françoise Flaisler, le Dr Charlotte HUA et le Dr Elisabeth Filhol est bienveillante. Je garde un très bon souvenir de mon passage dans votre service. Paola et Jeremy vous l'avez encore plus embelli.

A monsieur le professeur Combe, pour son enseignement au cours de ses consultations.

Au Dr Gaël Mouterde, je garde un excellent souvenir de ces trois mois passés en consultation et en ai retenu énormément.

A l'équipe du service du MIMMO, qui m'ont formé lors de mon premier stage d'interne. Tout particulièrement à Sébastien Dufour qui m'a accompagné lors de ce semestre, dont j'espère avoir retenu les qualités de clinicien.

A mes co-internes du MIMMO, Julie, Benoit, Simon, Valérian, Quentin, qui m'ont appris l'importance du compagnonnage et de la solidarité.

A l'équipe du service de Perpignan, merci pour les qualités de clinicien que vous m'avez enseigné.

A l'équipe de la Clinique de Beausoleil, Dr Christophe Fontaine, Dr Sylvie Yeche, Dr Aurore Fandos, Dr Sylvie Fabre, Dr Hélène Che, Dr Céline Vidal, Dr Bérangère Coestier, Dr Thomas Béhar, Dr Elodie Chartron, Dr Delphine Serre, votre équipe est bienveillante et solidaire envers les internes, je garderai un très bon souvenir de votre enseignement de la médecine en tant que science humaine. A mes co-internes actuels, Cédric, Ophélie, Coline, Tristan et Camille pour votre bonne humeur.

A mes chefs de cliniques (maintenant ancien CCA pour certains), Dr Radjiv Goulabchand, Dr Alexandre Maria, Dr Claire Daien, Dr Gisèle Khoury, Dr Paulina

Szafors, Dr Marie Moly, Dr Claire Rempenault. Vous êtes ceux avec qui nous passons le plus temps, merci pour votre soutien, votre enseignement mais aussi pour ces bons moments.

A mes co-internes de rhumato, pour leur solidarité, leur soutien et la transmission de leur passion de la rhumatologie. Et surtout à ceux de ma promotion, Vincent, Baptiste et Léa avec qui nous avons fait face à cette réforme.

A Catherine Weil, sans qui ce travail n'aurait pu être réalisé.

Merci aux équipes médicales et paramédicales de tous mes stages qui m'ont permis d'approfondir mes connaissances et mon expérience, et qui m'ont fait apprécier le travail d'équipe, tant nécessaire à la prise en charge du patient.

A ma mère, à qui je dois l'homme que je suis. On ne choisit pas sa famille, mais même s'il m'en était donné l'opportunité, je ne te remplacerai pas.

A mon frère, pour tes valeurs de la famille et tout soutien. Je répondrai toujours présent pour toi.

A Lucile, pour ton soutien, ta patience et ton courage pour faire de notre vie un chemin en commun.

A ma tante Manue et mon oncle Reynald, d'avoir fait partie de mon éducation en répondant présents lors des moments difficiles (et tous les autres). C'est aussi grâce à vous que j'ai pu en arriver là.

A Jérôme et Annie, merci pour votre présence.

A tout le reste de ma famille, pour tous ces souvenirs de fêtes et de vacances qui ont façonné mon enfance.

A Faty, on ne choisit pas sa famille de sang, mais tu fais partie de ma famille de cœur.

A Christine, pour ta participation et ton aide pour la réalisation de ce travail.

A mes nouveaux amis de Montpellier, Arthys, Antoine, Cédric, Aurélien, Bony, Clémentine, Tayma, Céline, Dimitri et tous les autres qui ne m'auront pas fait regretter de venir dans le sud. Petit aparté pour ceux de l'internat, avec qui je garde d'excellents souvenirs.

A mes amis de médecine de Rennes, Grégoire, Ben, Victor, Quentin, Alexis, à toutes ces sous-colles qui ont finies en embuscade. Le secret pour tenir sur le long terme, c'est

de décompresser avec des bretons. L'inconvénient, c'est que c'est dur de s'en remettre.

A Caroline, pour tous ces fous rires et d'être encore présente aujourd'hui.

A mes amis d'enfance, les Paimpolais, Hugo, Vivien, Carl, Mathieu, Baptiste, Thomas, Jean, Adrien, Antoine, Kévin. Preuve que l'on peut avoir eu une enfance turbulente et bien finir. A toutes ces péripéties, ces fous rires et ces moments que j'ai passés avec vous. Et surtout, de répondre toujours présents lorsqu'on a besoin de vous. Comme des frères.

Table des matières

Table des figures	24
Table des Tableaux	27
Liste des Abréviations	28
INTRODUCTION	30
1 L'arthrose	30
1.1 Définition selon OARSI (4)	30
1.2 Physiopathologie	31
1.2.1 Cartilage et chondrocytes	32
1.2.2 Os périarticulaire	36
1.2.3 Synoviale et inflammation	38
1.2.4 Rôle des adipokines	40
1.3 Epidémiologie	42
1.3.1 Prévalence	42
1.3.2 Incidence	44
1.3.3 Invalidité et coûts pour la société	47
1.4 Diagnostic	48
1.5 Clinique	50
1.6 Biologie	50
1.7 Imagerie	51
1.7.1 La radiographie	51
1.7.2 L'échographie	54
1.7.3 Le scanner	54
1.7.4 L'IRM	54
1.8 Facteurs de risque	54
1.8.1 L'âge	55
1.8.2 Le sexe	55
1.8.3 Hérité et génétique	57

1.8.4	Le surpoids / obésité	59
1.8.5	Facteurs mécaniques.....	60
1.8.6	Le tabac.....	62
2	Comorbidités cardiovasculaires : athérosclérose, syndrome métabolique et ses composants	63
2.1	L'athérosclérose	63
2.2	Le syndrome métabolique	63
2.3	Le diabète	64
2.4	L'hypertension	65
2.5	Les dyslipidémies.....	65
3	Association de l'arthrose avec les comorbidités cardiovasculaires et ses complications.....	66
3.1	Impact de l'arthrose sur le risque d'évènements cardiovasculaire	66
3.2	Impact de l'arthrose sur les comorbidités cardiovasculaires	71
3.2.1	Diabète	71
3.2.2	HTA.....	71
3.2.3	Syndrome métabolique	72
3.3	Impact de l'arthrose sur le risque d'athérosclérose	72
3.4	Impact des comorbidités sur l'arthrose.....	72
3.4.1	Maladies cardiovasculaires	72
3.4.2	Diabète	73
3.4.3	Hypertension.....	74
3.4.4	Dyslipidémie.....	74
3.4.5	Syndrome métabolique	74
3.4.6	Athérosclérose : atteinte macrovasculaire	76
3.4.7	Microcirculation	77
4	Objectif et hypothèse	78
	Méta-analyse : Impact des comorbidités cardiovasculaires sur l'incidence radiographique de l'arthrose	79

1	Méthode	79
1.1	Source de donnée et recherche	79
1.2	Sélection des études	79
1.3	Recueil et synthèse des données	80
1.4	Analyse statistique	80
2	Résultats	81
2.1	Caractéristiques des études incluses	81
2.2	Qualité des études sélectionnées	82
2.3	Association avec l'arthrose du genou ou de la hanche	84
2.3.1	Association avec le diabète	84
2.3.1.1	Association du diabète avec l'incidence de l'arthrose de genou et hanche	84
2.3.1.2	Association du diabète et incidence de la gonarthrose	87
2.3.2	Association avec l'HTA	88
2.3.3	Association avec la dyslipidémie.....	88
2.3.4	Association avec le syndrome métabolique	90
2.3.5	Association avec une maladie cardiovasculaire.....	92
2.4	Tableau récapitulatif incidence	93
Méta-analyse : Impact des comorbidités cardiovasculaires sur la progression radiographique de l'arthrose		
		94
1	Méthode	94
1.1	Source de données et recherche	94
1.2	Sélection des études	94
1.3	Recueil et synthèse des données	95
1.4	Analyse statistique	95
2	Résultats	96
2.1	Caractéristiques des études incluses	96
2.2	Qualité des études sélectionnées	97
2.3	Associations avec la progression radiographique de l'arthrose du genou.....	102

2.3.1	Association avec le diabète	102
2.3.2	Association avec l'HTA	104
2.3.3	Association avec la dyslipidémie.....	105
2.3.4	Association avec le syndrome métabolique	106
2.4	Association avec la progression définie par la pose de prothèse du genou ..	107
2.4.1	Association avec le diabète	107
2.4.2	Association avec l'HTA	108
2.4.3	Association avec l'hypertriglycéridémie	109
2.4.4	Association avec le HDL bas	109
2.4.5	Association avec le syndrome métabolique	110
2.5	Association avec la progression définie par la pose de prothèse de hanche	111
2.5.1	Association avec le diabète	111
2.5.2	Association avec l'HTA	112
2.5.3	Association avec l'hypertriglycéridémie	112
2.5.4	Association avec le HDL bas	113
2.5.5	Association avec le syndrome métabolique	114
2.6	Association avec la progression définie par la pose de prothèse de hanche ou de genou	115
2.7	Tableau récapitulatif avec études ajustées sur l'IMC	116
	Tableau récapitulatif incidence et progression.....	117
	Discussion	118
1	Validité interne	119
2	Validité externe :	120
2.1	Association avec le diabète :	120
2.1.1	Comparaison aux autres études :	120
2.1.2	Physiopathologie :	121
2.2	Association avec l'HTA :	123
2.2.1	Comparaison aux autres études :	123

2.2.2	Physiopathologie :.....	124
2.3	Association avec la dyslipidémie :.....	124
2.3.1	Comparaison aux autres études :.....	124
2.3.2	Physiopathologie :.....	125
2.4	Association avec le syndrome métabolique :	126
2.4.1	Comparaison aux autres études :.....	126
2.5	Association avec l'antécédent d'évènement cardiovasculaire :.....	128
2.5.1	Comparaison aux autres études :.....	128
2.5.2	Association avec l'athérosclérose et l'atteinte microcirculatoire :.....	129
3	Association avec l'arthrose de la main :.....	130
3.1	Données sur l'incidence	130
3.2	Données sur la progression	131
4	Synthèse discussion :	132
	CONCLUSION.....	133
	BIBLIOGRAPHIE.....	134
	ANNEXES	157
	Abstracts soumis à la SFR	159
	<i>SERMENT</i>	161
	Permis d'imprimer	162
	RESUME	163

Table des figures

Figure 1 : Voie de signalisation et changements structuraux dans l'arthrose (6).....	31
Figure 2 : Organisation du cartilage physiologique (11)	32
Figure 3 : Implication des cils des chondrocytes dans la physiopathologie de l'arthrose (13)	33
Figure 4 : Physiopathologie de l'arthrose(16)	34
Figure 5 . Envahissement des canaux (vascularisation et innervation) du cartilage calcifié dans l'arthrose (17).....	35
Figure 6 : Remodelage osseux (17)	37
Figure 7 : Histopathologie de la membrane synoviale (5).....	38
Figure 8 : Facteurs impliqués dans la destruction articulaire (5).....	40
Figure 9 : Phénotypes du tissu adipeux (36)	41
Figure 10 : Prévalence de l'arthrose du genou (6).....	42
Figure 11 : Prévalence de l'arthrose de la hanche et de la main (6).....	43
Figure 12 : incidence de l'arthrose total - par âge et répartition homme / femme	45
Figure 13 : Incidence de l'arthrose de la hanche - par âge et répartition homme / femme	45
Figure 14 : Incidence de la gonarthrose - par âge et répartition homme / femme	45
Figure 15 : Incidence de l'arthrose de la main - par âge et répartition homme / femme	46
Figure 16 : Incidence de l'arthrose genou, hanche et main vs homme femme de plus de 40 ans (41)	46
Figure 17 : Causes mondiales d'années vécues avec invalidités (46).....	47
Figure 18 . Marqueurs impliqués dans l'arthrose (63)	51
Figure 19 : Score de Kellgren et Lawrence - hanche (64)	52
Figure 20 : Score de Kellgren et Lawrence - genou (64).....	53
Figure 21 : Influence de l'œstrogène sur les composants de l'articulation (39)	56
Figure 22 : Impact des mutations monogéniques et variants communs sur la prévalence de l'arthrose (88)	58
Figure 23 : variants communs impliqués dans l'arthrose (88).....	59
Figure 24 : mécanisme du conflit fémoro-acétabulaire (110).....	61
Figure 25 : relation dose - réponse entre la consommation de tabac et l'incidence de la gonarthrose	62

Figure 26 : Mortalité cumulée suite à l'arthroplastie du genou (134)	70
Figure 27 : incidence et progression de la gonarthrose en fonction du nombre de composant du syndrome métabolique (150).....	75
Figure 28 : Association de l'arthrose et du surpoids ajusté sur les composants du syndrome métabolique (153).....	76
Figure 29 : Association de l'arthrose et du syndrome métabolique ajusté sur le poids (153).....	76
Figure 30 : Flow chart incidence.....	82
Figure 31 : Diabète - Incidence sur l'arthrose genou et hanche	86
Figure 32 : Diabète chez l'homme - incidence sur l'arthrose genou et hanche.....	86
Figure 33 : Diabète chez la femme - incidence sur l'arthrose genou et hanche	87
Figure 34: Diabète - Incidence sur genou et hanche symptomatique.....	87
Figure 35 : Incidence du diabète sur la gonarthrose.....	87
Figure 36 : HTA - incidence gonarthrose.....	88
Figure 37 : HDL - incidence de la gonarthrose	89
Figure 38 : Hypertriglycémie - incidence de la gonarthrose.....	90
Figure 39 : Syndrome métabolique - incidence gonarthrose	91
Figure 40 : Syndrome métabolique - incidence gonarthrose ajusté sur l'IMC.....	91
Figure 41 : MCV - incidence sur gonarthrose	92
Figure 42 : MCV - incidence sur gonarthrose symptomatique.....	93
Figure 43 : Flow chart progression / prothèse	97
Figure 44 : Diabète - progression radiographique de gonarthrose	103
Figure 45 : Diabète avec restriction aux études ajustées sur l'IMC - progression radiographique de la gonarthrose.....	103
Figure 46 : Diabète chez l'homme - progression radiographique de la gonarthrose...	103
Figure 47 : Diabète chez la femme - progression radiographique de la gonarthrose .	103
Figure 48 : HTA - progression radiographique de la gonarthrose.....	104
Figure 49 : HTA avec restriction aux études ajustées sur l'IMC - progression radiographique de la gonarthrose.....	105
Figure 50 : HDL bas - progression radiographique de la gonarthrose	105
Figure 51 : Hypertriglycémie - progression radiographique de la gonarthrose dans l'étude Nguyen de al.....	106
Figure 52 : Syndrome métabolique - progression radiographique de la gonarthrose .	107
Figure 53 : : résultats études - diabète sur prothèse de genou	107
Figure 54 : Diabète - progression via la PTG.....	108

Figure 55 : HTA - progression via la PTG.....	108
Figure 56 : Hypertriglycémie - progression via la PTG	109
Figure 57 : HDL bas - progression via la PTG	110
Figure 58 : Syndrome métabolique - progression via la PTG	111
Figure 59 : Diabète - progression via la PTH.....	111
Figure 60 : HTA - progression via la PTH.....	112
Figure 61 : Hypertriglycémie - progression via la PTH	113
Figure 62 : HDL bas - progression via la PTH	113
Figure 63 : Syndrome métabolique - progression via la PTH	114
Figure 64 : Forest plot diabète - progression via la PTG ou PTH	115
Figure 65 : récapitulatif résultats incidence et progression	117

Table des Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des études - Incidence	83
Tableau 2 : Caractéristiques des études - Incidence bis	84
Tableau 3 : Résultats études - Diabète sur incidence	85
Tableau 4 : résultats des études - HTA sur incidence gonarthrose	88
Tableau 5 : Résultats des études - Dyslipidémie sur incidence gonarthrose	89
Tableau 6 : résultats des études - syndrome métabolique - incidence de la gonarthrose	91
Tableau 7 : Résultats des études - Maladies cardiovasculaires - incidence arthrose	92
Tableau 8 : Récapitulatif résultats incidence - méta-analyse	93
Tableau 9 : caractéristiques des études - progression	98
Tableau 10 : caractéristiques des études - progression bis	99
Tableau 11 : Caractéristique des études - Prothèse	100
Tableau 12 : caractéristiques des études - prothèse bis	101
Tableau 13 : résultats diabètes - progression gonarthrose	102
Tableau 14: résultats HTA - progression gonarthrose	104
Tableau 15 : résultats études - dyslipidémie sur gonarthrose	105
Tableau 16 : Syndrome métabolique sur gonarthrose	106
Tableau 17 : résultats études - HTA sur prothèse du genou	108
Tableau 18 : résultats études – Hypertriglycéridémie sur prothèse du genou	109
Tableau 19 : HDL bas sur prothèse du genou	109
Tableau 20 : résultats études - Syndrome métabolique sur prothèse du genou	110
Tableau 21 : résultats études - Diabète sur prothèse de hanche	111
Tableau 22 : Résultats études - HTA sur prothèse de hanche	112
Tableau 23 : Résultats études - Hypertriglycéridémie sur prothèse de hanche	112
Tableau 24 : Résultats études - HDL bas sur prothèse de hanche	113
Tableau 25 : résultats études - Syndrome métabolique sur prothèse de hanche	114
Tableau 26 : Résultats études - Diabète sur prothèse de genou ou de hanche	115

Liste des Abréviations

ACR	American College of Rheumatology
ADAMTS	Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdiens
l'ATPIII	Adult Treatment Panel III
AVC	Accident vasculaire cérébral
CCL2	CC-chemokine ligand 2
CFA	Conflit fémoro-acétabulaire
CXCL5	CXC-chemokine ligand 5
DAMPs	Damage-associated molecular patterns
DT2	Diabète de type 2
EULAR	European League Against Rheumatism
GAG	Glycosaminoglycane
GWAS	Étude d'association pangénomique (<i>genome-wide association study, GWAS</i>)
HR	Hazard ratio
HTA	Hypertension artérielle
IC (en %)	Intervalle de confiance
IDF	L'International Diabetes federation
IDM	Infarctus du myocarde
IPP	Interphalangienne proximale
IPD	Interphalangienne distale
IL-1.. IL-x	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
INF γ	Interféron gamma
KL	Kellgren et Lawrence
MCP	Métacarpo-phalangienne
MCV	Maladies cardiovasculaires
MEC	Matrice extra cellulaire
MMSE	Mini-Mental State Examination
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
OPG	Ostéoprotégérine
OR	Odd ratio
PGs	Prostaglandines
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PTG	Prothèse totale du genou
PTH	Prothèse totale de la hanche
QoL	Quality of life (score)
RACE	Receptor for advanced glycation end-products"
RBP4	Retinol-binding protein 4
ROS	stress oxydatif lié au espèces réactives oxygénées ou radicaux libres "reactive oxygen spe
RR	Risque relatif
ADL	Activities of Daily Living
SFR	Société française de rhumatologie

SFRP5	Secreted frizzled-related protein 5
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TG	Triglycéride
THS	Traitement hormonal substitutif

INTRODUCTION

1 L'arthrose

L'arthrose est la pathologie articulaire la plus commune pouvant toucher une ou plusieurs articulations diarthrodiales, incluant les petites et les grandes articulations. Cette pathologie a longtemps été considérée comme une usure normale du cartilage liée à l'âge. Or il est désormais acquis qu'il s'agit d'un processus pathologique dynamique fait de destructions et de réparations impliquant l'ensemble de l'articulation, incluant cartilage articulaire, os sous-chondral, ligaments, capsule et membrane synoviales, sur lesquels des interventions thérapeutiques peuvent s'appliquer. Il est maintenant considéré quatre profils selon le facteur de risque prédominant : lié à l'âge, traumatique, héréditaire, lié à l'obésité et lié au syndrome métabolique (1).

En 1995, Hart et al (2) montre que les facteurs métaboliques tels que l'hypertension, l'hyperglycémie et la dyslipidémie sont associés à la gonarthrose chez la femme indépendamment de l'obésité. Puis en 2009, Puenpatom et al (3) montre que la prévalence du syndrome métabolique est plus importante chez les patients arthrosiques.

Or, cette association demeure débattue et l'interconnexion entre ces deux pathologies si elle existe, reste incomprise. Nous allons dans ce travail, tenter de préciser cette association entre arthrose et syndrome métabolique, ainsi que ses composants.

1.1 Définition selon OARSI (4)

«L'arthrose est une pathologie pouvant toucher toute articulation mobile du corps, comme le genou, la hanche et les mains. Elle peut être considérée comme une rupture du tissu et des changements cellulaires anormaux des structures articulaires, pouvant être initiés par un traumatisme. Alors que l'articulation tente une réparation, cela peut mener à d'autres anomalies. L'arthrose débute par des anomalies au niveau moléculaire puis par des désordres anatomiques tels que dégradation du cartilage, remodelage osseux, ostéophytes, inflammation, et perte de la fonction articulaire. Cela peut se traduire par de la douleur, un gonflement et une perte du mouvement. Il y a certains facteurs favorisants comme la génétique, d'autres pathologies articulaires (comme la polyarthrite rhumatoïde, PR), des traumatismes ou une chirurgie, l'obésité, l'activité physique intensive sportive ou professionnelle ».

1.2 Physiopathologie

L'arthrose est une maladie de l'articulation qui touche tous ses composants : cartilages, muscles, ligaments, ménisques, enthèses, tissu synovial, os sous chondral, de par leur proximité physique et fonctionnelle (5). La pathogénie implique des facteurs mécaniques, inflammatoires, et métaboliques, responsables d'une rupture de la balance entre réparation et destruction de l'articulation menant à la désorganisation structurale et la défaillance de l'articulation synoviale. L'arthrose est une maladie dynamique, et non une pathologie dégénérative passive telle que souvent décrit (6).

Ainsi le cartilage, la synoviale et l'os sous chondral interagissent étroitement tant d'un point de vue mécanique que biologique. Une augmentation du remodelage de ces trois compartiments a été démontrée au cours de l'évolution de l'arthrose (7). Nous allons voir l'implication de chaque composant de l'articulation.

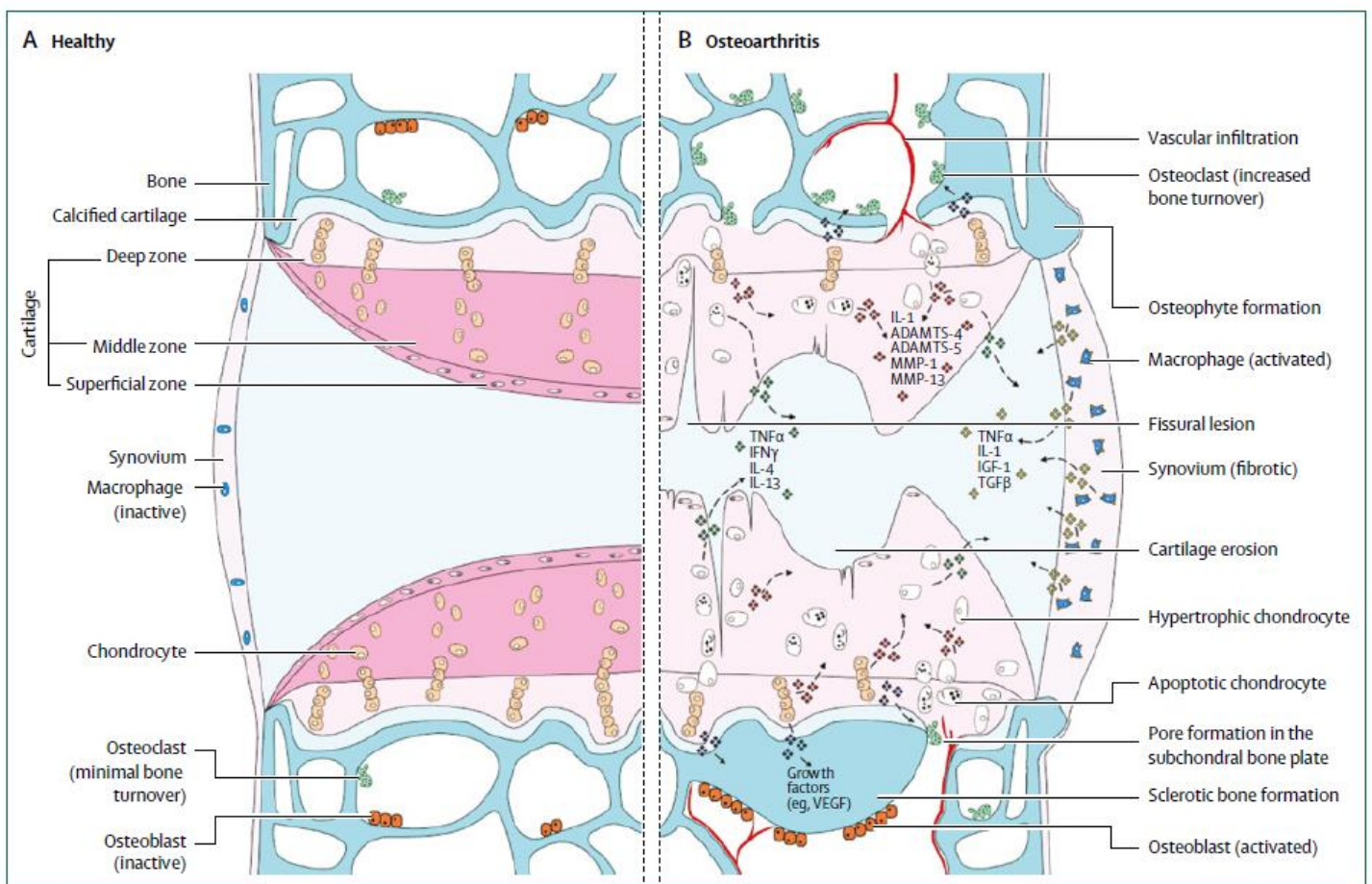


Figure 2: Signalling pathways and structural changes in the development of osteoarthritis

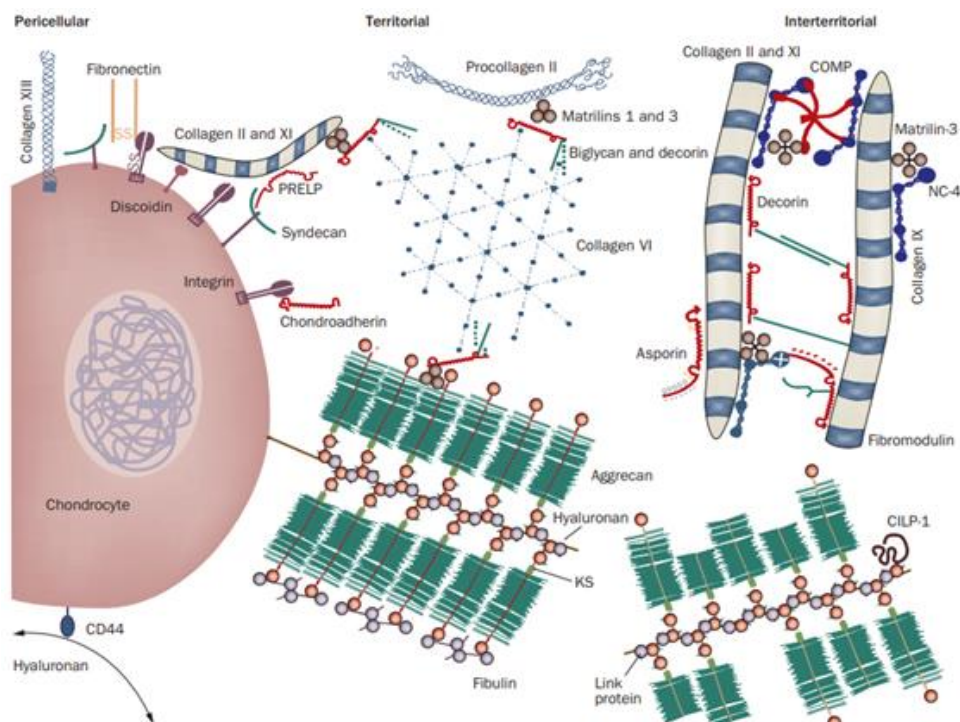
ADAMTS=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-like motifs. IL=interleukin. MMP= matrix metalloproteinase. TNF=tumour necrosis factor. IFN=interferon. IGF=insulin-like growth factor. TGF=transforming growth factor. VEGF=vascular endothelial growth factor. Reproduced from Glyn-Jones et al.⁴⁴

Figure 1 : Voie de signalisation et changements structuraux dans l'arthrose (6)

1.2.1 Cartilage et chondrocytes

En condition physiologique, le chondrocyte n'a pas d'activité mitotique et maintient un turnover du collagène minimal. Il est principalement impliqué dans le remplacement des constituants des glycosaminoglycanes (GAG), des agrécans et des petites protéoglycanes (PGs) dont le turnover dépend des stimuli externes comme un stimulus mécanique suite au port de charge. Cette capacité à maintenir un faible niveau de turnover décroît avec l'âge et l'existence d'une arthrose (5).

Le chondrocyte est enchâssé dans une matrice péri-cellulaire différente de la matrice extra cellulaire cartilagineuse, qui le protège des interactions directes avec les composants de matrice extra-cellulaire. Cette matrice péri-cellulaire, composée notamment de collagène de type VI et de perlecan, joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'environnement mécanique et de la mécanobiologie des cellules du cartilage et aide au maintien du chondrocyte dans un état différencié de turnover faible (8,9). Une altération des propriétés de la matrice péri-cellulaire et des interactions entre les cellules et la matrice extra-cellulaire peut déréguler la fonction des chondrocytes, ce qui pourrait servir de facteurs initiateurs ou aggravants de l'arthrose (5,10).



The molecular organization of normal articular cartilage. The cartilage matrix surrounding chondrocytes in healthy articular cartilage is arranged into zones defined by their distance from the cell. The pericellular matrix lies immediately around the cell and is the zone where molecules that interact with cell surface receptors are located; for example, hyaluronan binds the receptor CD44. Next to the pericellular matrix, slightly further from the cell, lies the territorial matrix. At largest distance from the cell is the interterritorial matrix. The types of collagens and the collagen-binding proteins that form the matrices are different in each zone. Abbreviations: CILP-1, cartilage intermediate layer protein 1; COMP, cartilage oligomeric matrix protein; CS, chondroitin sulfate; KS, keratan sulfate; PRELP, proline-arginine-rich end leucine-rich repeat protein.

Figure 2 : Organisation du cartilage physiologique (11)

Le chondrocyte possède à sa surface des cils primaires non mobiles servant d'organe sensoriel, dans la mécano-transduction, et servant comme intermédiaire des voies de signalisation. Le cil est pourvu de molécules mécano-transductives, comme les intégrines et les protéoglycanes. Les chondrocytes dépourvus de cils ne répondent pas aux forces mécaniques de la même manière que les chondrocytes dont les cils sont intacts (12). Les forces de compression et les contraintes de traction, ainsi que les contraintes osmotiques et l'écoulement des fluides, agissent sur ces capteurs de surface cellulaire pour moduler les réponses cellulaires par de multiples mécanismes, notamment l'activation des voies de signalisation du calcium intracellulaire et la modulation des canaux osmolytes tels que les récepteurs transitoires du potentiel cationique de la sous-famille V membre 4 (TRPV4). Ces cils seraient impliqués dans la transduction des signaux faisant suite au déséquilibre induit par le vieillissement, l'inflammation et les facteurs biomécaniques menant à la destruction du cartilage (13).

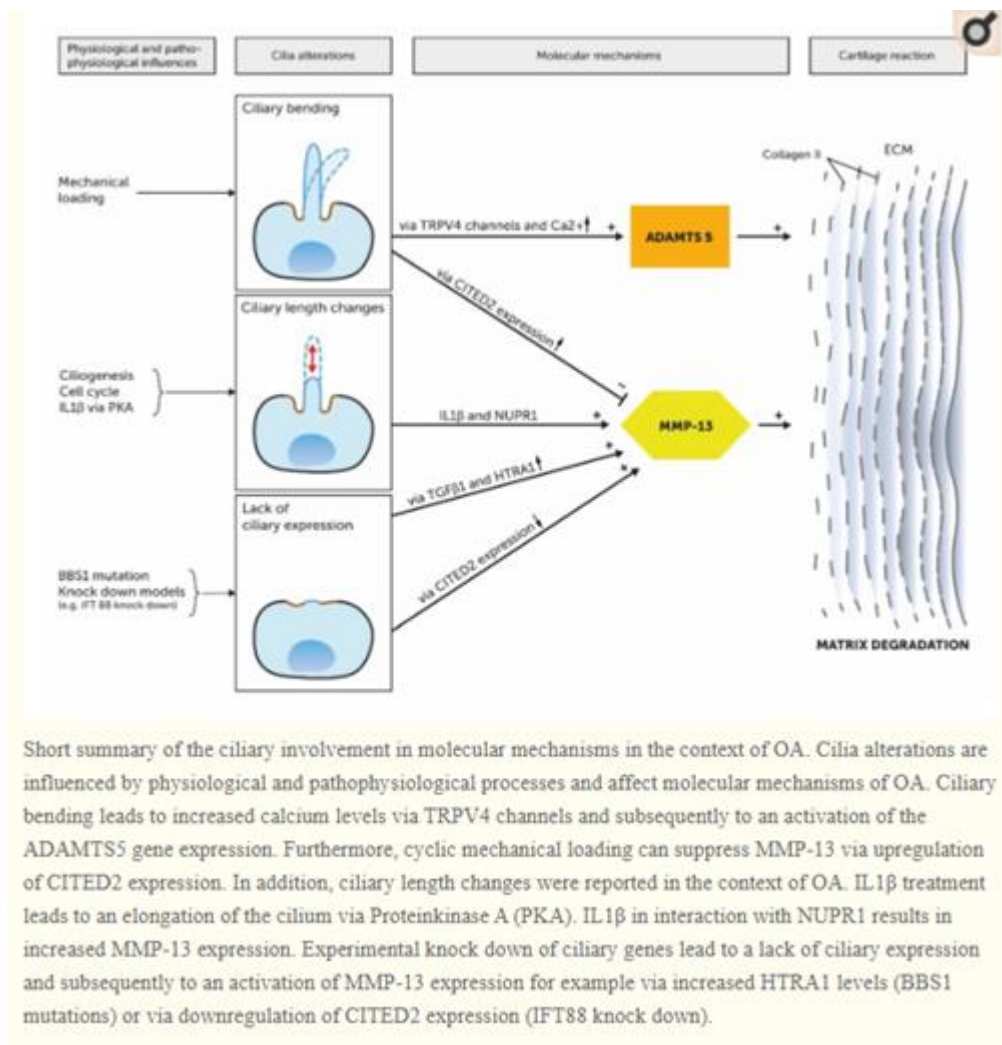
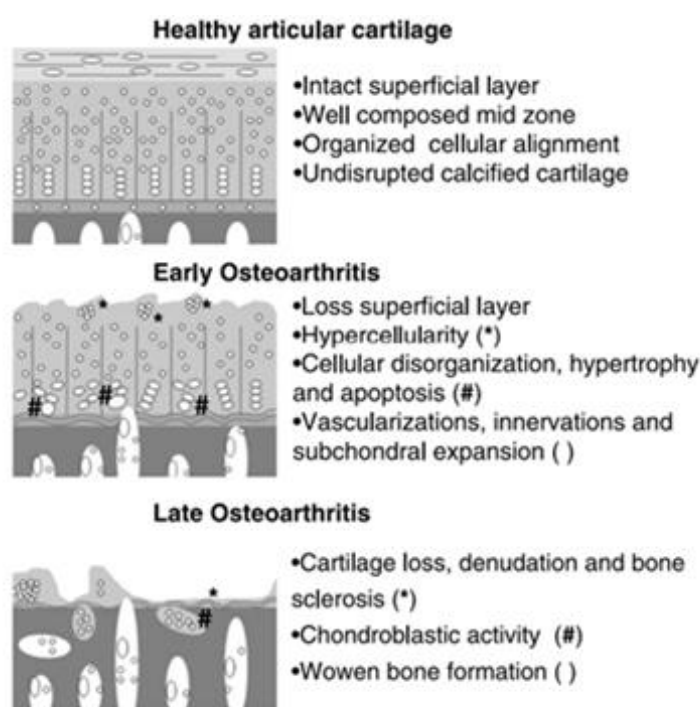


Figure 3 : Implication des cils des chondrocytes dans la physiopathologie de l'arthrose (13)

De plus, il a été montré que dans un cartilage normal, le nombre et la longueur des cils étaient les plus faibles dans la zone superficielle et augmentaient avec la distance par rapport à la surface articulaire, tandis que dans le tissu arthrosique, le nombre et la longueur des cils augmentaient au niveau de la surface articulaire en érosion (14).

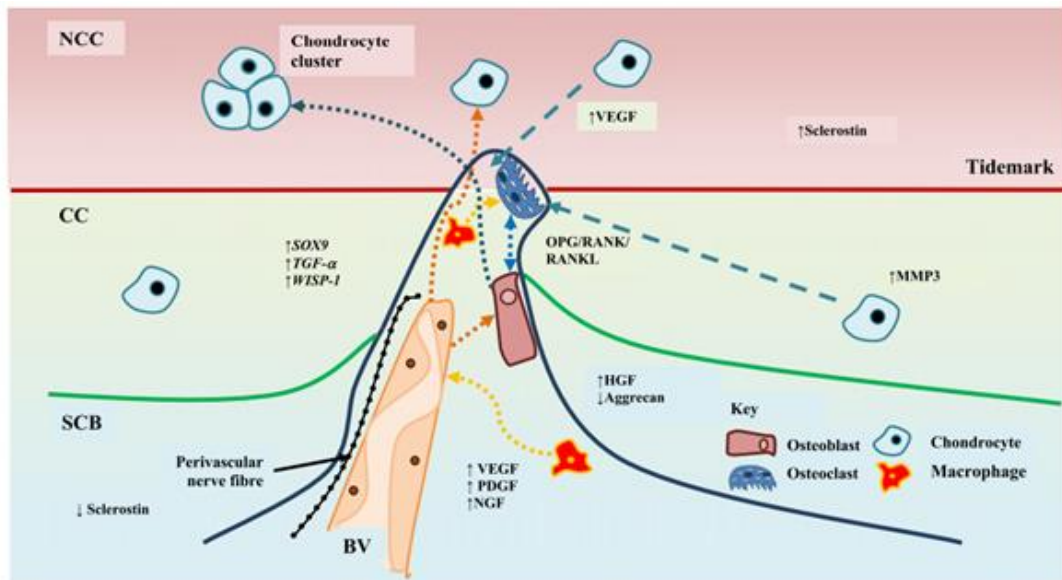
Lors de l'arthrose, la matrice cartilagineuse subit des changements importants dans sa composition et sa structure. Au début, des fibrillations superficielles apparaissent jusqu'à aboutir à des fissures profondes. S'y associe l'exfoliation de fragments de cartilage, conduisant à la délamination et à l'exposition du cartilage calcifié et de l'os sous-jacent. Au cours de ce processus, la zone de cartilage calcifié s'expand, remplaçant le cartilage articulaire sus-jacent (15,16).



The pathogenesis of osteoarthritis. Healthy cartilage is an organized tissue consisting of several chondrocyte layers: discoid, progenitor cells in the superficial layer; spherical, resting chondrocytes in the midzone; and metabolically active chondrocytes arranged in columns in the deep zone. As cartilage deteriorates, chondrocytes undergo a phenotypic shift, which alters their role and tremendously affects the micro-environment.

Figure 4 : Physiopathologie de l'arthrose(16)

La perte d'intégrité de la jonction ostéochondrale et la perte de la démarcation entre os et cartilage vont entraîner une invasion du cartilage articulaire par les vaisseaux sanguins (favorisée par la sécrétion de facteurs angiogéniques tels que le VEGF par les chondrocytes) et les nerfs sensitifs et sympathiques. Associée à une augmentation du renouvellement de l'os sous-chondral, cette invasion du cartilage va former des canaux, autour desquels de l'os va se former (5,17).



Molecular cross-talk at the osteochondral junction. A vascular channel is shown breaching from the subchondral bone (SCB), through the calcified cartilage (CC) into the non-calcified cartilage (NCC). Channel contents include macrophages, osteoclasts, osteoblasts and a blood vessel (BV). Cells within the channel interact through cytokines, growth factors and other signals that stimulate angiogenesis, nerve growth and sensitisation, osteoclastic activity and new bone formation. Importantly, these local interactions are enhanced in OA by signals across the osteochondral junction. With disruption of the tidemark, subchondral tissues become exposed to factors produced by articular chondrocytes nearer the joint surface, such as vascular endothelial growth factor (VEGF), and potentially to influences from the synovium. Reciprocally, invasion of the articular cartilage by vascular channels exposes chondrocytes to differentiation factors from subchondral tissues, and chondrocyte hypertrophy is associated with advancing endochondral ossification. Dashed line indicates directions of cellular cross-talk. Artwork by Tanay and Tanuj Suri.

Figure 5 . Envahissement des canaux (vascularisation et innervation) du cartilage calcifié dans l'arthrose (17)

Au stade précoce de l'arthrose, les chondrocytes augmentent leur activité anabolique, reflétant une tentative de réparation (5). Lors de la progression de la maladie, il se produit une augmentation de la production d'agrécánases (incluant des "Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs" (ADAMTS)), et de métalloprotéinases. Ceci va conduire à une diminution des protéoglycanes, suivie d'une érosion du réseau de collagène marquant alors la progression irréversible de la maladie (18).

Ce phénomène provoque (ou entraîne, ou engendre ou aboutit) une régulation positive des gènes encodant les protéines associées à l'inflammation et à la réponse catabolique. Ce processus émane de la transduction du signal impliquant le nuclear factor- κ B (NF- κ B), les MAP kinase, et d'autres voies induites par le stress et l'inflammation. Un déclin de l'autophagie, mécanisme cellulaire protecteur face au stress, survient alors, ayant pour conséquence une augmentation de l'apoptose des chondrocytes (5). Des chondrocytes vont prendre un phénotype sénescé caractérisé par l'augmentation de la production de ROS, cytokines, chimiokines et produits pro inflammatoires (5,9).

Lors des phases terminales de la maladie, des chondrocytes vont augmenter l'expression de gènes associés à l'hypertrophie. Les produits de dégradation de la matrice extracellulaire (MEC) et les médiateurs pro-inflammatoires sécrétés par les chondrocytes cataboliques agissent de façon paracrine et autocrine. L'ensemble perturbe la régulation

en dérégulant la fonction des chondrocytes et stimulant la réponse proliférative et inflammatoire de la synoviale.

Les changements de la composition du cartilage le rendent de ce fait, plus fragile face aux forces physiques (5).

1.2.2 Os périarticulaire

L'arthrose est accompagnée de nombreux changements en regard de l'os périarticulaire : augmentation du volume et de l'épaisseur de la plaque corticale, altération de la minéralisation osseuse, changement de l'architecture de l'os trabéculaire sous-chondral, formation de kystes osseux, lésions médullaires et ostéophytes (5).

Les ostéocytes ont un rôle important dans la régulation de l'homéostasie osseuse et minérale. Ces cellules contrôlent le remodelage osseux par la régulation des ostéoclastes et des ostéoblastes. Il s'agit de cellules mécanosensorielles qui coordonnent les réponses adaptatives du squelette à la charge mécanique (19).

L'épaississement progressif de la plaque sous-chondrale, caractéristique de l'arthrose évoluée, reflète l'influence des modifications de la charge mécanique dues à l'endommagement du cartilage et aux changements des propriétés de l'os sous-chondral. Les deux tissus réagissent aux effets néfastes de la charge mécanique. Les altérations des propriétés de l'os sous-chondral influencent l'état du cartilage articulaire sus-jacent, selon une relation complexe qui évolue au cours de la progression de l'arthrose (5).

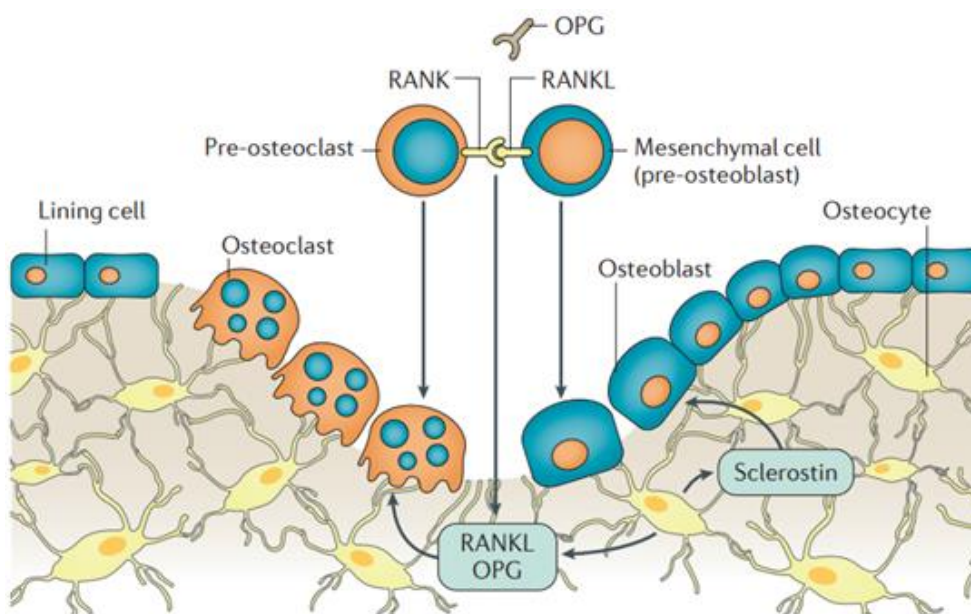
Il a été supposé que la rigidité du tissu osseux pourrait entraîner des lésions du cartilage lors de la mise en charge (20). Cependant, plus récemment, il a été démontré que bien que le volume de l'os sous-chondral augmente, la rigidité osseuse diminue en raison d'une réduction de la densité minérale osseuse (21).

Les lésions de la moelle osseuse sont caractérisées par des œdèmes localisés, par une nécrose graisseuse, une fibrose localisée de la moelle et des micro-fractures de l'os trabéculaire qui sont associées à un remodelage et une réparation osseuse active (22). Les lésions de la moelle osseuse s'associent au niveau spatial à des régions de lésions du cartilage, particulièrement aux sites d'os sous-chondral dénudé (23).

Les kystes osseux sous-chondraux (lacunes remplies de liquide) sont une caractéristique de l'arthrose avancée et ont tendance à se développer sur les sites de lésions préexistantes de la moelle osseuse. Cette localisation conduit à l'idée qu'ils sont générés

directement dans l'os sous-chondral, et que les lésions et la nécrose osseuses déclenchent le processus de résorption osseuse médiée par l'ostéoclaste qui conduit à la formation de kystes (5,24).

Les ostéophytes sont des excroissances osseuses qui sont localisées sur les marges articulaires, formées par ossification endochondrale (processus de formation osseuse commençant par la formation de cartilage). Les ostéophytes peuvent servir à stabiliser l'articulation plutôt que de contribuer à la progression de la pathologie articulaire. En effet, in vivo l'élimination des ostéophytes augmente l'instabilité articulaire dans les modèles humains d'arthrose (25). Il n'a cependant pas été montré de relation entre la progression structurelle (évaluée par le pincement chez patients avec gonarthrose symptomatique) et la taille des ostéophytes (26).



Bone remodelling. Bone remodelling involves the coordinated activity of osteoclasts that resorb the bone and osteoblasts that mediate bone formation⁵⁹. Osteocytes regulate bone remodelling in response to mechanical stimuli via direct cell-cell signalling with osteoblasts and osteoclasts and by the release of soluble mediators¹⁹⁷. For example, in response to increased mechanical loading, secretion of sclerostin, a WNT pathway inhibitor, by osteocytes decreases. Decreased secretion of sclerostin results in increased WNT signalling and enhanced osteoblast-mediated bone formation. Conversely, unloading results in increased secretion of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK; also known as TNFRSF11A) ligand (RANKL; also known as TNFSF11), which leads to enhanced osteoclast differentiation and increased bone resorption. OPG, osteoprotegerin (also known as TNFRSF11B).

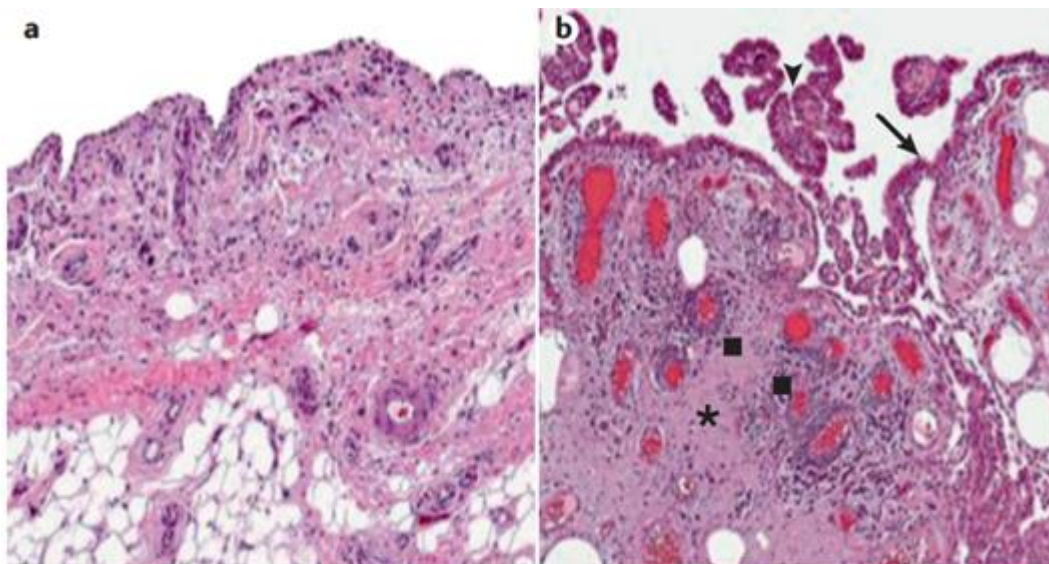
Figure 6 : Remodelage osseux (17)

1.2.3 Synoviale et inflammation

Lors de l'arthrose, une synovite - inflammation de la membrane synoviale - est présente et est caractérisée par une hyperplasie de la membrane synoviale - infiltration diffuse ou périvasculaire de lymphocytes T et B.

L'épaisseur du tissu synovial et l'étendue de l'infiltration des cellules inflammatoires sont corrélées. Dans l'arthrose terminale, une synovite présentant une forte infiltration de macrophages CD68+ est présente chez jusqu'à 90 % des patients. La production de facteur de croissance endothélial vasculaire par les macrophages synoviaux a été postulée comme possible mécanisme exacerbant l'angiogenèse synoviale et l'inflammation dans l'arthrose (7,27).

L'échographie ou l'IRM permettent de démontrer la corrélation entre la synovite et le risque de progression structurale (5).



| Histopathology of the synovial membrane. a | Normal synovial membrane with a thin lining layer on top of a subintimal layer that consists of loose connective tissue. **b |** Characteristic abnormalities of the synovial membrane in osteoarthritis are synovial lining hyperplasia (arrow), villous hyperplasia (arrowhead), fibrosis (asterisk) and perivascular mononuclear cell infiltrates (squares).

Figure 7 : Histopathologie de la membrane synoviale (5)

Contrairement à la PR, le centre germinal est généralement absent dans la synovite induite par l'arthrose (27). Ainsi, l'activation immunitaire innée semble être un facteur prédominant. La polarisation des lymphocytes T montre un nombre significativement plus élevé de cellules Th1 que de cellules Th2 ou Th17, avec une libération ultérieure de

cytokines Th1 telles que l'interféron γ (IFN γ) et le TNF. Ce phénomène peut aboutir à l'ostéoclastogenèse dans l'os par la stimulation des macrophages (28).

Cette ostéopénie inflammatoire pourrait expliquer l'amincissement sous-chondral initial dans l'arthrose ou la formation de kystes à un stade ultérieur.

Des ostéoclastes matures ont été retrouvés dans la membrane synoviale. Il serait alors possible que les macrophages dérivés de la synoviale se différencient en ostéoclastes fonctionnels, contribuant ensuite au remodelage de l'os sous-chondral. Toutefois, ce mécanisme de migration est méconnu, voire inconnu (7).

Le nombre de mastocytes est corrélé à la gravité de l'arthrose radiographique, indépendamment de la synovite, supposant leur implication dans la progression de l'arthrose (29). Les mastocytes sont une source importante de cytokines préformées telles que le TNF. Certaines études ont montré que la charge mécanique favorise la dégranulation des mastocytes (30).

Des tissus de type pannus ont été décrits dans l'arthrose du genou, présentant une expression accrue d'interleukine(IL)-1 ou de métalloprotéinases (31).

La dysfonction des chondrocytes et le dommage du cartilage ont un rôle majeur dans le développement de la synoviale inflammatoire. Les protéinases relâchées par le chondrocyte vont mener à la production de produits de dégradation du cartilage pro-inflammatoire. Ceux-ci vont agir comme des "*damage-associated molecular patterns*" (DAMPs), interagissant avec les TLRs, les intégrines et les "*receptor for advanced glycation end-products*" (RAGE) exprimés par le chondrocyte, majorant la production de produits cataboliques et inflammatoires. Les DAMPs sont aussi relâchés dans le liquide synovial, induisant une inflammation et production de produits inflammatoires et cataboliques par la membrane synoviale, ceux-ci vont réagir avec les chondrocytes et déréguler leur fonction (5).

Riter et al (32), dans une analyse de la synoviale inflammatoire de patients arthrosiques contrôlée contre patients sains, ont montré une augmentation de l'expression de molécules impliquées dans l'angiogenèse, le catabolisme, l'inflammation et l'immunité innée. Les protéines impliquées dans le complément, la réponse inflammatoire de la phase aiguë, et la coagulation sont différemment exprimées dans le liquide synovial entre patients arthrosiques et non arthrosiques (32). Chez la souris, une déficience sévère en protéines du complément a montré un rôle protecteur face à l'arthrose (33).

Ci-dessous, la listes des cytokines pro-inflammatoires retrouvées dans le liquide synovial, membrane synoviale et cartilage de patients arthrosiques (5).

- Cytokines and/or chemokines: IL-1, IL-6, IL-15, oncostatin M and tumour necrosis factor
 - Inflammatory mediators: prostaglandin E₂, nitric oxide, reactive oxygen species and complement
 - Matrix degradation: matrix metalloproteinase 1 (MMP1), MMP3, MMP13, aggrecanase, a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4 (ADAMTS4), ADAMTS5 and cathepsins
 - Cell-derived and/or matrix-derived products: alarmins (for example, S100), fibronectin fragments, hyaluronic acid fragments, collagen fragments, proteoglycan fragments and high-mobility group box
- OA, osteoarthritis.

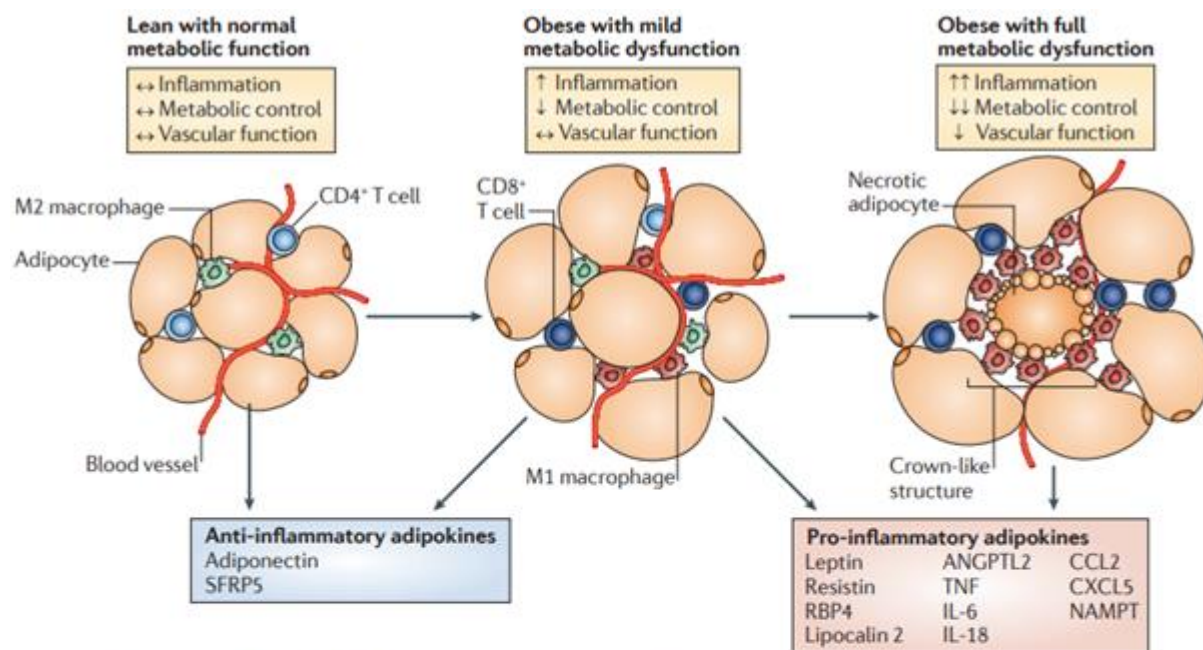
Figure 8 : Facteurs impliqués dans la destruction articulaire (5)

Plusieurs cytokines ont été retrouvées le liquide synovial de patients arthrosiques. Cependant leur rôle dans la pathogénie de l'arthrose reste à préciser (5), tel que l'IL-1 et le TNF, puissants régulateurs cataboliques dans le chondrocyte et la cellule synoviale. De même, l'IL-15 et l'IL-6 sont aussi augmentées en comparaison aux sujets sains. L'IL-15 est impliquée dans le recrutement et l'activation des lymphocytes, il est probablement un facteur impliqué dans la réaction lymphocytaire associée à l'inflammation de la synovite dans l'arthrose. Plusieurs chimiokines, incluant l'IL-8, le CCL5 et le CCL19 sont augmentées dans le liquide synovial et la membrane synoviale. Leurs récepteurs sont exprimés sur les chondrocytes et cellules synoviales, supposant un rôle dans l'inflammation dans la synoviale (5).

1.2.4 Rôle des adipokines

Certaines adipokines telles que leptines et adiponectines sont produites quasi-exclusivement par le tissu adipeux. Ayant pour certaines un rôle pro-inflammatoire ou anti-inflammatoire, elles participent aussi à la réponse innée et adaptative du système immunitaire. Les adipokines pro inflammatoires produites par le tissu adipeux incluant, le TNF, l'IL-6, la resistin, le retinol-binding protein 4 (RBP4), la lipocalin 2, le CC-chemokine ligand 2 (CCL2), l'IL-18, le nicotinamide phosphoribosyltransferase (nAmPT; aussi nommé visfatin) et le CXC-chemokine ligand 5 (CXCL5).

La production de chacune de ces adipokines est augmentée avec la masse adipeuse et contribue à un état pro inflammatoire associé à l'obésité et aux conséquences de l'obésité via l'inflammation chronique. Le tissu adipeux produit aussi des adipokines anti-inflammatoires et autres cytokines incluant l'adiponectine, l'IL-10 (34) et le WnT inhibitor secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) (35). Celui-ci semblant décroître avec la masse adipeuse et pourrait favoriser l'état inflammatoire.



Phenotypic modulation of adipose tissue. Adipose tissue can be described by at least three structural and functional classifications: lean with normal metabolic function, obese with mild metabolic dysfunction and obese with full metabolic dysfunction. As obesity develops, adipocytes undergo hypertrophy owing to increased triglyceride storage. With limited obesity, it is likely that the tissue retains relatively normal metabolic function and has low levels of immune cell activation and sufficient vascular function. However, qualitative changes in the expanding adipose tissue can promote the transition to a metabolically dysfunctional phenotype. Macrophages in lean adipose tissue express markers of an M2 or alternatively activated state, whereas obesity leads to the recruitment and accumulation of M1 or classically activated macrophages, as well as T cells, in adipose tissue. Anti-inflammatory adipokines, including adiponectin and secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5), are preferentially produced by lean adipose tissue. In states of obesity, adipose tissue generates large amounts of pro-inflammatory factors, including leptin, resistin, retinol-binding protein 4 (RBP4), lipocalin 2, angiotensin-like protein 2 (ANGPTL2), tumour necrosis factor (TNF), interleukin-6 (IL-6), IL-18, CC-chemokine ligand 2 (CCL2), CXC-chemokine ligand 5 (CXCL5) and nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT). Obese individuals with adipose tissue in a metabolically intermediate state have improved metabolic parameters, diminished inflammatory marker expression and better vascular function compared with individuals that have metabolically dysfunctional adipose tissue. Metabolically dysfunctional adipose tissue can be associated with higher levels of adipocyte necrosis, and M1 macrophages are arranged around these dead cells in crown-like structures.

Figure 9 : Phénotypes du tissu adipeux (36)

Bien que toutes ces adipokines soient retrouvées dans le tissu adipeux, la proportion de production entre macrophages, adipocytes, cellules endothéliales, cellules T, mastocytes n'est pas connue (37). De façon particulièrement intéressante dans le contexte de notre travail, il a été démontré que les cytokines inflammatoires et adipokines ainsi relâchées par le tissu graisseux étaient à la fois impliquées dans la physiopathologie de l'athérosclérose (38) et dans la stimulation et l'initiation de l'arthrose (39).

1.3 Epidémiologie

1.3.1 Prévalence

L'arthrose est une pathologie commune. Selon une étude de 2012 (40), la prévalence mondiale est estimée à 250 millions de personnes.

Cliniquement, la gonarthrose – arthrose du genou - est le site le plus fréquent, suivi par celle de la main et de la hanche (41,42). Dans une revue systématique de la littérature de 2011, Pereira et al (43) ont rapporté que la prévalence de l'arthrose dépendait de la définition de l'arthrose, la catégorie d'âge, le pays d'origine et la distribution du sexe dans l'étude.

Dans une revue de la littérature de Hunter et al (6), les données ont été reprises dans les tableaux suivants :

	Studies (n)	Age of the study population (years)	Prevalence in women (%)	Prevalence in men (%)
Knee				
Radiographic				
Adults				
Europe	1	≥22 years	14%	12%
Asia	2	≥24 years and 40-75 years	31% and 61%	23% and 53%
North America	3	≥20 years, ≥20 years, and 42-52 years*	29%, 50%, and 14%*	32% and 44%
Middle-aged and older population				
Europe	2	≥45 years and ≥55 years	10% and 29%	4% and 16%
Asia	3	≥50 years, ≥50 years, and ≥54 years	30%, 61%, and 30%	10%, 46%, and 16%
North America	1	≥45 years	31%	24%
Oceania	2	≥45 years* and ≥51 years	22%* and 70%	65%
Older population				
Asia	6	≥60 years, ≥60 years, ≥62 years, ≥65 years, ≥65 years, and ≥63 years*	43%, 79%, 47%, 37%, 54%, and 47%*	22%, 58%, 41%, 18%, and 17%
North America	2	≥60 years and ≥63 years*	42% and 35%*	31%
Symptomatic				
Adults				
Europe	1	≥19 years	9%	3%
Asia	1	35-64 years	15%	7%
Middle-aged and older population				
Europe	1	≥50 years	23%	8%
Asia	3	≥50 years, ≥50 years, and ≥54 years	14%, 38%, and 20%	7%, 7%, and 9%
North America	1	≥45 years	19%	14%
Older population				
Europe	1	≥60 years	15%	9%
Asia	3	≥60 years, ≥62 years, and ≥65 years	15%, 10%, and 27%	6%, 4%, and 11%
North America	1	≥60 years	14%	10%
Self-reported				
Adults				
Europe	5	≥18 years, ≥20 years, ≥25 years, ≥25 years, and 24-64 years	14%, 14%, 14%, 16%, and 8%	6%, 6%, 10%, 13%, and 6%
Asia	1	≥15 years	10%	7%

Figure 10 : Prévalence de l'arthrose du genou (6)

	Studies (n)	Age of the study population (years)	Prevalence in women (%)	Prevalence in men (%)
(Continued from previous page)				
Hip				
Radiographic				
Adults				
Europe	2	≥20 years and ≥23 years	7% and 5%	7% and 11%
Middle-aged and older population				
Europe	2	≥45 years and ≥55 years	19% and 16%	27% and 14%
Oceania	1	≥51 years	47%	43%
Older population				
Europe	1	≥60 years	5%	11%
Asia	2	≥60 years and ≥60 years	0% and 1%	2% and 1%
Symptomatic				
Adults				
Europe	1	≥19 years	2%	0%
Older population				
Europe	1	≥60 years	8%	7%
Self-reported				
Adults				
Europe	4	≥18 years, 24-75 years, ≥25 years, and ≥25 years	7%, 6%, 10%, and 12%	2%, 5%, 4%, and 7%
Hand				
Radiographic				
Adults				
Europe	1	≥30 years	48%	44%
Asia	2	40-75 years and ≥40 years*	36% and 74%*	30%
North America	2	≥40 years and 42-52 years*	41% and 21%*	42%
Middle-aged and older population				
Europe	1	≥50 years	67%	55%
Oceania	1	≥45 years*	45%*	..
Older population				
Asia	1	≥60 years	47%	45%
Symptomatic				
Adults				
Europe	1	≥19 years	3%	<1%
Older population				
Asia	1	≥60 years	6%	3%
North America	1	≥71 years	26%	13%
Self-reported				
Adults				
Europe	2	≥20 years and 24-76 years	10% and 6%	2% and 3%

*Female-only population.

Figure 11 : Prévalence de l'arthrose de la hanche et de la main (6)

Ainsi, selon les données du tableau :

- La prévalence pour l'arthrose radiographique est plus importante que celle de l'arthrose symptomatique. La prévalence de l'arthrose radiographique la plus importante rapportée est à 74% sur la main chez la femme en Asie, contre 26% de forme d'arthrose symptomatique rapportée aux états unis chez la femme.
- La prévalence radiographique est plus importante sur la main (de 21 à 74%), puis le genou (allant de 12 à 61%) et la hanche (de 5 à 11%).

- De plus, l'arthrose radiographique de la main est plus fréquente chez la femme (en Europe, la prévalence rapportée est de 48% chez la femme contre 44% chez l'homme), ainsi que pour la gonarthrose (en Europe, 14% chez la femme vs 12% chez l'homme) tandis que pour la hanche, la prévalence, en Europe variait de 5 à 7% pour la femme contre 5 à 11% chez l'homme. La prévalence de l'arthrose est d'autant plus fréquente chez la femme dans sa forme symptomatique (Sur les mains : <1% chez l'homme en Europe contre 3% chez la femme, et sur les genoux, 9% chez la femme contre 3% chez l'homme)
- Concernant le pays d'origine, l'arthrose de la hanche est peu représentée en pays asiatiques (de 0 à 2% chez les personnes de plus de 60ans contre 5 à 11% en Europe). Tandis que la prévalence de la gonarthrose radiographique est moins importante en Europe (12 à 14% contre 23 à 61% en Asie et 14 à 60% en Amérique du nord)

Une étude de 2014 portant sur des données de registre suédois de la région de Skåne (Sud de la suède) (42) rapporte que, fin 2012, chez les personnes âgées de 45 ans ou plus (n=531 254) avec toute forme de diagnostic d'arthrose (hanches, genoux, mains ou autres excepté le rachis) par un médecin, la prévalence était de 26.6%, dont 26.8% des cas avaient plusieurs sites touchés. Ainsi, ils ont estimé que pour 2032, la prévalence de l'arthrose diagnostiquée passerait de 26.6 à 29.5% pour toute localisation, de 13.8% à 15.7% pour le genou, de 5.8 à 6.9% pour la hanche.

Les données de santé publiques aux Pays-Bas (44) indiquent que le nombre de personnes atteintes d'arthrose passera de 1 199 100 en 2015 (sur 16.9 millions d'habitants) à 2 281 900 en 2040, devenant ainsi la première maladie chronique devant les "rachialgies et cervicalgies" et diabète.

1.3.2 Incidence

Deux études de registres récentes, sur population générale, ont évalué l'incidence de l'arthrose, avec impact de l'âge et du sexe, l'une espagnole (41) et l'autre anglaise (45).

Dans l'étude anglaise sur registre de Yu et al (45), l'incidence annuelle de consultation pour arthrose en 2010 (toutes articulations confondues) était de 8.6/1000 personnes chez les personnes de plus de 15 ans. Cette étude a montré qu'elle était plus importante chez la femme (10.8/1000 femmes contre 6.3/1000 chez l'homme. L'incidence augmentait

principalement à partir de 45-64 ans, avec un pic entre 75-84 ans, puis décroissait après 84 ans.

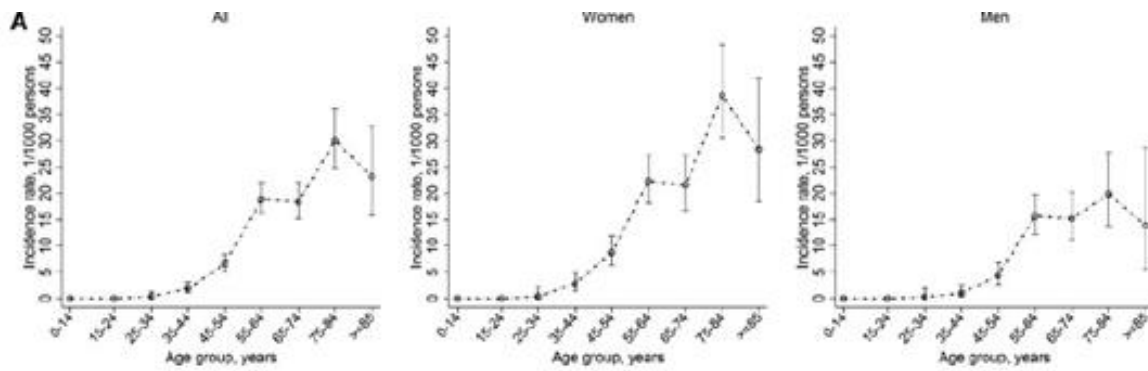


Figure 12 : incidence de l'arthrose total - par âge et répartition homme / femme

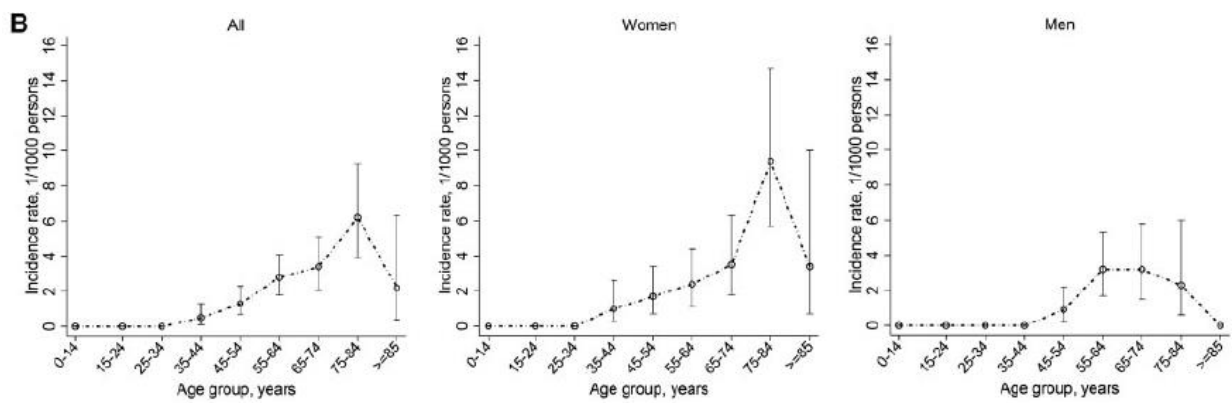


Figure 13 : Incidence de l'arthrose de la hanche - par âge et répartition homme / femme

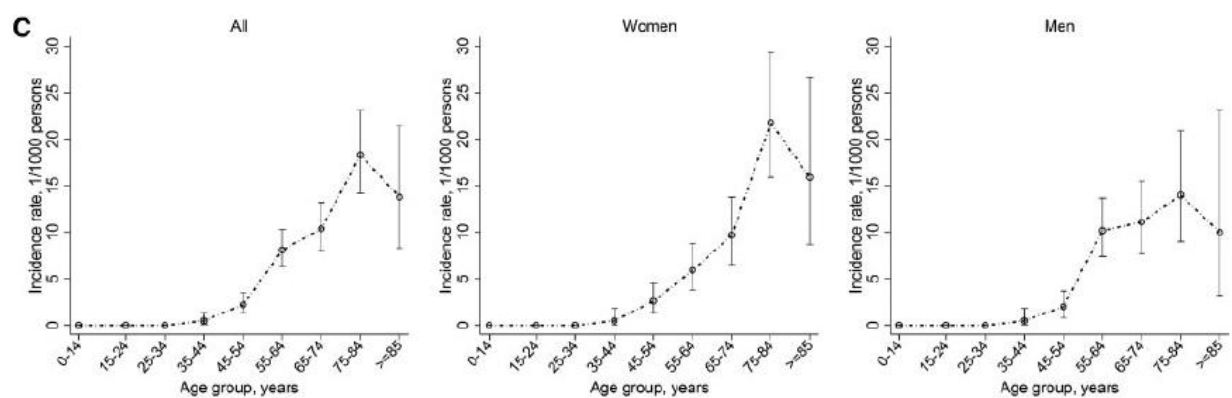
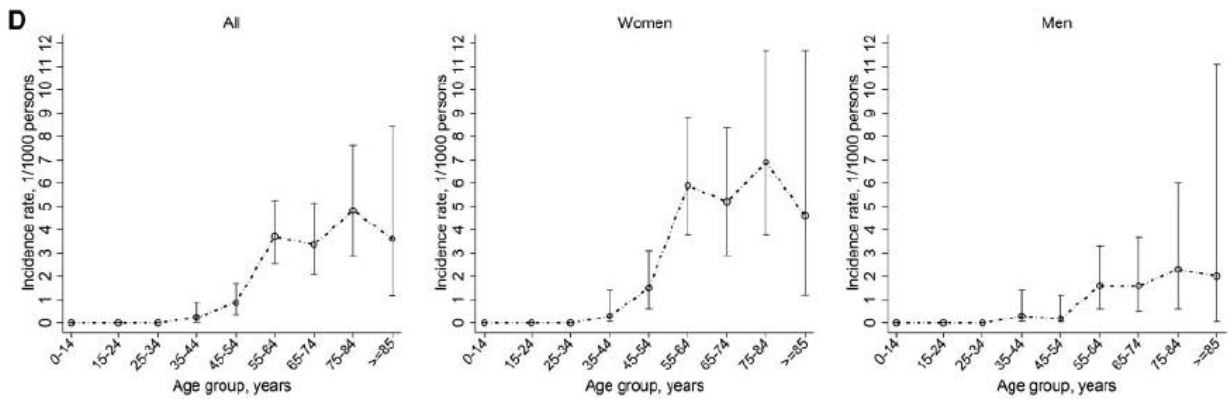


Figure 14 : Incidence de la gonarthrose - par âge et répartition homme / femme



(A) OA (any joint); (B) hip OA; (C) knee OA; (D) hand OA. CiPCA: Consultations in Primary Care Archive.

Figure 15 : Incidence de l'arthrose de la main - par âge et répartition homme / femme

L'incidence spécifique par articulation était de 1.4/1000 pour la hanche, 3.5/1000 pour le genou, 1.3/1000 pour la main. Entre 2003 et 2010, l'incidence entre 35-44 ans est passée de 0.3/1000 à 2.0/1000.

Dans l'étude de registre espagnole de Prieto-Alhambra et al (41), parmi les personnes de plus de 40ans, l'incidence est plus importante chez la femme que chez l'homme, avec une incidence croissante plus précoce pour la main et le genou que la hanche et un pic global vers 75 ans. L'incidence la plus élevée était sur le genou de 6.5/1000 personnes-années, contre 2.1/1000 pour la hanche et 2.4/1000 pour la main.

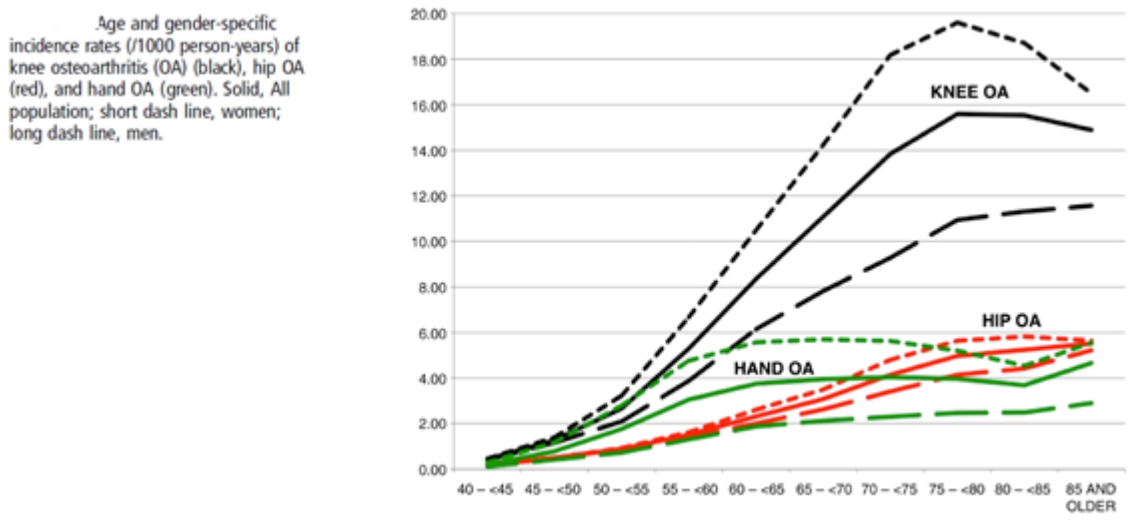


Figure 16 : Incidence de l'arthrose genou, hanche et main vs homme femme de plus de 40 ans (41)

1.3.3 Invalidité et coûts pour la société

La gonarthrose représente environ 85% de l'invalidité liée à l'arthrose dans le monde. (46). Sur l'âge standardisé d'années vécues avec invalidité, le diabète et l'arthrose sont les pathologies avec la plus grande progression d'incidence, en comparant les périodes 1990-2005 et 2005-2015, sur le top 30 (rang 8 à 6 pour le diabète, et du rang 15 à 13 pour l'arthrose). Ceci est attribué à une augmentation du vieillissement global de la population et à l'augmentation de l'obésité. L'arthrose représente ainsi 3.9% des années vécues avec invalidité, et le diabète 5.4% en 2015 sur le top 30 (46).

Leading causes 1990	Leading causes 2005	% change number of YLDs 1990-2005	% change all-age YLD rate 1990-2005	% change age-standardised YLD rate 1990-2005	Leading causes 2015	% change number of YLDs 2005-15	% change all-age YLD rate 2005-15	% change age-standardised YLD rate 2005-15
1 Lower back and neck pain	1 Lower back and neck pain	34.5	9.4	-1.8	1 Lower back and neck pain	18.6	4.9	-2.1
2 Iron-deficiency anaemia	2 Sense organ diseases	39.4	13.4	-2.1	2 Sense organ diseases	25.2	10.8	0.6
3 Sense organ diseases	3 Iron-deficiency anaemia	14.8	-6.6	-0.6	3 Depressive disorders	18.2	4.5	1.0
4 Depressive disorders	4 Depressive disorders	32.9	8.0	0.6	4 Iron-deficiency anaemia	-3.8	-14.9	-11.6
5 Skin diseases	5 Skin diseases	21.9	-0.8	0.5	5 Skin diseases	11.7	-1.2	0.4
6 Migraine	6 Migraine	29.7	5.5	-0.3	6 Diabetes	32.5	17.2	5.4
7 Other musculoskeletal disorders	7 Other musculoskeletal disorders	51.8	23.4	13.5	7 Migraine	15.3	2.0	0.8
8 Anxiety disorders	8 Diabetes	69.2	37.6	20.7	8 Other musculoskeletal disorders	20.5	6.6	1.3
9 Diabetes	9 Anxiety disorders	26.1	2.6	-1.5	9 Anxiety disorders	14.8	1.5	1.0
10 Asthma	10 Asthma	2.6	-16.5	-15.5	10 Oral disorders	22.4	8.2	-0.2
11 Oral disorders	11 Oral disorders	33.9	8.9	-1.6	11 Asthma	9.4	-3.3	-2.3
12 Falls	12 Schizophrenia	36.1	10.7	0.7	12 Schizophrenia	19.5	5.7	0.3
13 Schizophrenia	13 Falls	13.4	-7.8	-13.9	13 Osteoarthritis	34.8	19.2	3.9
14 COPD	14 COPD	22.2	-0.6	-9.8	14 COPD	16.2	2.8	-5.9
15 Autistic spectrum	15 Osteoarthritis	53.0	24.4	6.3	15 Falls	11.3	-1.5	-8.6
16 Haemoglobinopathies	16 Gynaecological diseases	29.1	5.0	-3.4	16 Autistic spectrum	12.3	-0.7	0.6
17 Gynaecological diseases	17 Autistic spectrum	23.2	0.2	0.5	17 Gynaecological diseases	10.7	-2.1	-3.3
18 Intestinal nematode	18 Other mental and substance	32.5	7.8	0.2	18 Drug use disorders	23.6	9.4	8.2
19 Osteoarthritis	19 Drug use disorders	42.1	15.6	11.6	19 Other mental and substance	18.7	5.0	0.3
20 Other mental and substance	20 Haemoglobinopathies	10.8	-9.9	-5.3	20 Medication overuse headache	18.9	5.2	0.6
21 Bipolar disorder	21 Bipolar disorder	29.4	5.2	0.1	21 Bipolar disorder	14.9	1.6	0.5
22 Epilepsy	22 Medication overuse headache	32.6	7.9	-1.5	22 Congenital anomalies	28.5	13.7	14.7
23 Medication overuse headache	23 Epilepsy	10.9	-9.8	-7.9	23 Haemoglobinopathies	4.3	-7.7	-4.9
24 Other unintentional	24 Congenital anomalies	48.9	21.1	22.4	24 Chronic kidney disease	23.8	9.5	0.1
25 Drug use disorders	25 Chronic kidney disease	35.3	10.1	-2.4	25 Ischaemic heart disease	30.2	15.2	-0.3
26 Diarrhoeal diseases	26 Conduct disorder	15.8	-5.8	0.7	26 Alzheimer's disease	38.8	22.8	1.1
27 Conduct disorder	27 Other unintentional	0.7	-18.1	-23.6	27 Cerebrovascular disease	20.7	6.8	-4.2
28 Chronic kidney disease	28 Alcohol use disorders	28.2	4.2	-2.5	28 Alcohol use disorders	11.1	-1.7	-4.5
29 Congenital anomalies	29 Ischaemic heart disease	40.7	14.4	-2.7	29 Epilepsy	-6.4	-17.2	-16.3
30 Alcohol use disorders	30 Diarrhoeal diseases	-2.2	-20.5	-9.9	30 Other cardiovascular	23.9	9.6	0.5
33 Cerebrovascular disease	31 Cerebrovascular disease				33 Conduct disorder			
34 Ischaemic heart disease	33 Alzheimer's disease				34 Other unintentional			
36 Other cardiovascular	34 Other cardiovascular				35 Diarrhoeal diseases			
40 Alzheimer's disease	39 Intestinal nematode				46 Intestinal nematode			

Leading 30 Level 3 causes of global YLDs for both sexes combined, 1990, 2005, and 2015, with percentage change in number of YLDs, and all-age and age-standardised rates. Causes are connected by lines between time periods. For the time period of 1990 to 2005 and for 2005 to 2015, three measures of change are shown: percent change in the number of YLDs, percent change in the all-age YLD rate, and percent change in the age-standardised YLD rate. YLD=years lived with disability. COPD=chronic obstructive pulmonary disease.

Figure 17 : Causes mondiales d'années vécues avec invalidités (46)

Pour 2030, il est estimé que 25% de la population aux USA (67 millions d'adultes) auront de l'arthrose, parmi lesquels 25 millions auront un retentissement fonctionnel avec une limitation de leurs activités (47). Pour 2020, il est attendu que l'arthrose représentera la 4^e cause d'années vécues avec invalidité (48).

Le coût estimé aux USA, Canada, UK, France et Australie est entre 1% et 2.5% du PIB avec les prothèses de genoux et de hanches représentant la majorité des coûts de soins

de santé (49). Le coût indirect peut être par ailleurs sous-estimé, lié aux arrêts de travail, aux retraites anticipées et aux conséquences financières des aides de l'entourage non rémunérées, et cela d'autant plus que l'invalidité est importante (en comparant le WOMAC score <15 et > 55) (50). Ainsi, le coût national ajouté au coût personnel pour le patient (diminution des revenus et des épargnes personnels) surpasse largement les coûts directs de soins (51,52).

En France, le coût de l'arthrose, selon une étude registre était estimé à 3,5 milliards d'euros en 2010 (53).

1.4 Diagnostic

Le diagnostic est souvent porté devant des douleurs rapportées par le patient. Bien que l'arthrose soit une pathologie commune, le diagnostic n'est pas toujours évident. Des critères diagnostiques ont été développés pour le genou, la hanche et la main. Mais il n'existe pas de critères spécifiques pour les autres sites (5) L'"American College of Rheumatology" (ACR) a proposé des classifications dans le but d'une homogénéisation épidémiologique.

Ainsi l'ACR a développé des critères pour la gonarthrose (54).

- **Clinique** : douleur du genou associée à 3 critères parmi les 6 suivants :
 - Age > 50 ans
 - Raideur matinale < 30 minutes
 - Crépitements articulaires aux mouvements
 - Douleur osseuse périarticulaire à l'examen
 - Hypertrophie osseuse périarticulaire
 - Absence de chaleur locale à la palpation
- **Clinique et radiographique** :
 - Douleur du genou + 1 des 3 premiers critères précédents
 - Associé à la présence d'ostéophytes à la radiographie

Pour l'arthrose de la main selon l'ACR (55) :

Parmi les 10 articulations sélectionnées la trapézo-métacarpienne, les interphalangiennes proximales (IPP) et distales (IPD) des 2e et 3e doigts des deux mains. Le diagnostic est positif si les critères 1, 2 et 3 sont présents + le critère 4 ou le critère 5.

1. Douleurs et/ou raideur dans les mains
2. Elargissement osseux de >2 articulations parmi les 10 sélectionnées
3. Moins de 3 MCP gonflées
4. Elargissement osseux d'au moins 2 IPD
5. Déformation d'au 2 des 10 articulations sélectionnées

Et pour la coxarthrose (56)

Douleur de hanche associé à :

- Ostéophyte fémoral ou acétabulaire à la radiographie
- Ou : VS ≤ 20mm/h ET pincement axial à la radiographie

Cependant, dans la pratique, le diagnostic est porté sur la clinique ou l'imagerie. Le but de ces classifications, étant avant tout le diagnostic différentiel.

La gonarthrose étant fréquente après 50 ans, le diagnostic peut être posé sur le regroupement suivant (recommandation EULAR 2017) : (57)

- Douleurs mécaniques du genou
- Personne de plus de 50 ans
- Avec facteur de risque de connu

Dans ce cas-là, la radiographie n'est pas nécessaire. Dans le cas contraire, la radiographie permettra de déceler une autre cause de douleur mécanique.

La prévalence de l'arthrose de la hanche étant moins importante, d'autres diagnostics sont aussi possibles devant une douleur mécanique et dès lors la radiographie est nécessaire.

1.5 Clinique

L'arthrose est un syndrome anatomoclinique associant une douleur mécanique, une raideur et une déformation à un stade tardif. Cependant, même si la douleur est plus fréquente en cas d'atteinte radiographique, il n'y a pas forcément de corrélation entre douleur et atteinte structurale. L'évolution est variable, souvent chronique, avec des poussées aiguës peuvent être présentes, douloureuses, congestives ou inflammatoires (58).

Les symptômes cardinaux pouvant faire évoquer le diagnostic d'arthrose sont : (58)

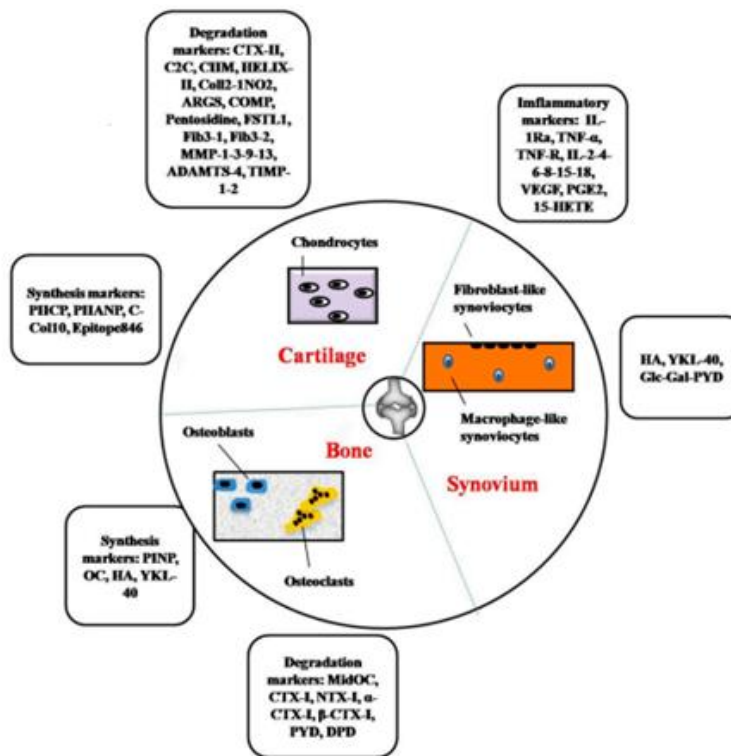
- La douleur, généralement décrite comme étant liée à l'activité ou mécanique (mais pouvant être présente au repos lorsque la maladie est avancée), souvent profonde et mal localisée, d'apparition insidieuse
- Une limitation fonctionnelle
- Une raideur avec dérouillage matinal court
- L'instabilité
- Une limitation des amplitudes, déformation
- Un épanchement articulaire, des crépitations
- Une détresse psychologique liée à la douleur si celle-ci persiste.

L'association entre douleurs et atteinte structurale radiographique est modérée (59), de même en IRM (60). Cette association est d'autant plus importante que la douleur est plus importante, ou si l'atteinte structurale est plus importante (61). En IRM, la douleur est associée avec des lésions spécifiques telles que les œdèmes osseux et les synovites, et est aussi corrélée avec le nombre ou la taille des lésions osseuses (62).

1.6 Biologie

Il n'y a pas de marqueurs biologiques de l'arthrose. Etant une maladie locale de l'articulation, il n'y a pas de traduction systémique évidente. Une élévation modérée de la CRP est possible en cas d'atteinte étendue mais doit faire discuter le diagnostic et rechercher une autre étiologie.

De nombreuses études ont porté sur le dosage de marqueurs de produits de dégradation du cartilage ou de l'inflammation afin de pouvoir aider au diagnostic ou au pronostic. Cependant les résultats sont inconstants et ne sont pas applicable en pratique courante. La principale raison étant probablement que ces marqueurs sont le reflet du métabolisme de l'ensemble du cartilage et non de l'articulation malade (63).



Schematic diagram of cartilage-, bone- and synovium-derived markers in osteoarthritis. Articular cartilage, subchondral bone and synovium are the main sources of many osteoarthritis markers. Generation of these molecular markers is closely related to metabolism of bone, cartilage and synovium via activities of chondrocytes, osteoblasts, osteoclasts and synoviocytes. In addition, inflammatory markers, such as growth factors and cytokines, are derived from the activities of chondrocytes, macrophages and even osteoblasts and osteoclasts.

Figure 18 . Marqueurs impliqués dans l'arthrose (63)

1.7 Imagerie

1.7.1 La radiographie

La radiographie est l'exploration la plus simple, la moins coûteuse et la plus ancienne.

On retrouve :

- Un pincement articulaire longtemps localisé
- Une ostéophytose implantée à la jonction os-cartilage "marginaux" ou sous le cartilage "sous chondral"
- Une sclérose sous chondrale, plus ou moins associée à des géodes.

L'évaluation de l'évolution se fait au moyen de la classification de Kellgren et Lawrence (64), allant de l'absence d'arthrose, stade 0, à l'arthrose terminale, stade 4 :

- Stade 0 : pas d'arthrose
- Stade 1 : Arthrose douteuse : ostéophyte minime ou pincement léger
- Stade 2 : Arthrose modérée : ostéophyte et/ou pincement plus important
- Stade 3 : Arthrose importante : pincement et sclérose sous chondrale
- Stade 4 : Arthrose évoluée : pincement complet de l'interligne

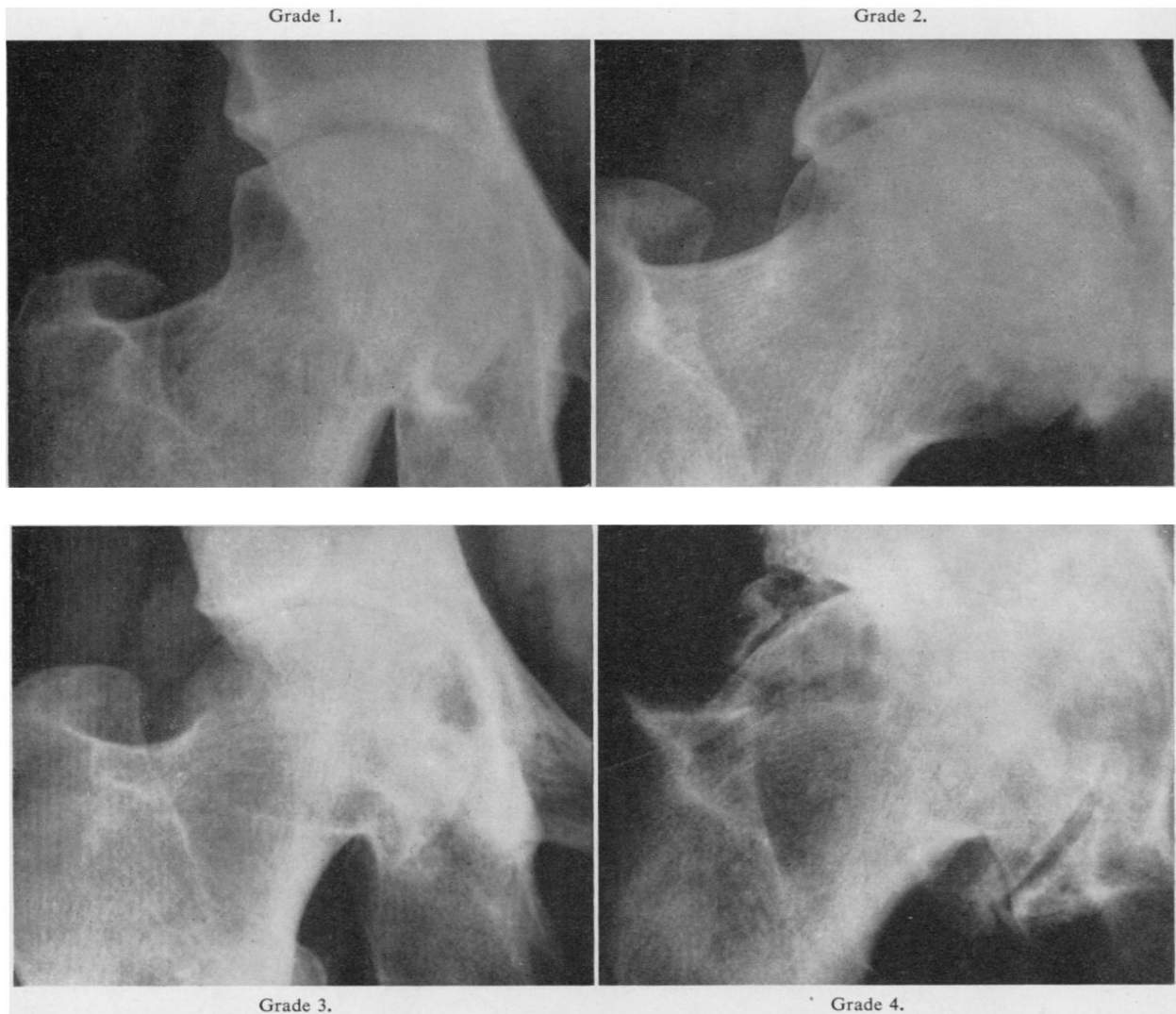


Figure 19 : Score de Kellgren et Lawrence - hanche (64)

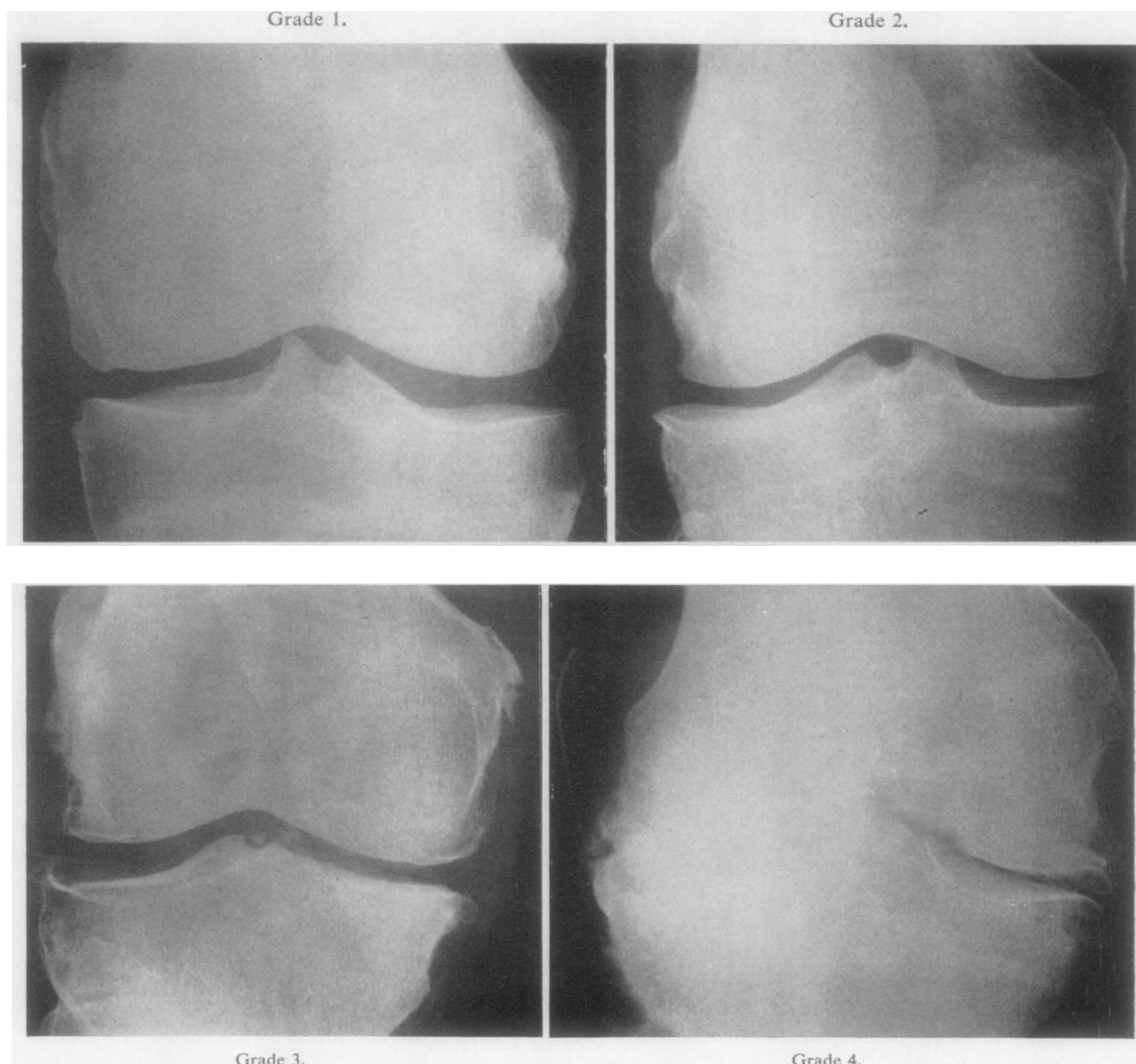


Figure 20 : Score de Kellgren et Lawrence - genou (64)

L'arthrose peut débuter par le pincement de l'interligne articulaire, témoin indirect de la dégradation du cartilage. Afin de sensibiliser les radiographies, elles doivent donc être réalisées en charge.

Concernant le genou, l'arthrose fémoro-patellaire et les dysplasies fémoro-patellaires seront mieux évaluées sur un cliché en défilé à 30°. Pour le compartiment fémoro-tibial, le cliché en "schuss", de face en flexion à 30°, peut démasquer un pincement majoré ou non vu alors que les interlignes étaient normaux sur le cliché de face en extension.

Concernant la hanche, le faux profil de Lequesne (profil de la tête fémoral) de face peut démasquer un pincement non visible de face.

Lorsque l'interligne est intact, seuls l'arthrographie, l'arthroscanner ou l'IRM montreront un amincissement partiel et focal du cartilage.

1.7.2 L'échographie

Elle permet d'évaluer les articulations périphériques et montre l'hypertrophie synoviale, l'épanchement articulaire, l'extrusion méniscale et une partie des cartilages articulaires. Elle est plus sensible que la radiographie pour la détection des ostéophytes. Elle est utile pour le diagnostic différentiel (65).

1.7.3 Le scanner

Le scanner bien qu'utile pour l'évaluation des articulations verticales telles que le rachis, a été supplanté par l'IRM.

1.7.4 L'IRM

L'IRM permet de décrire plus précocement et de quantifier les lésions vues sur les radiographies, ainsi qu'apprécier la présence de synovite, épanchement, lésion des ménisques, et de l'os sous chondral, la présence de kyste sous chondraux ou synoviaux, de lésions ligamentaires. Toutes ces lésions sont corrélées entre elles et avec la progression clinique et radiologique de l'arthrose (66). L'IRM permet ainsi une évaluation qualitative et quantitative du cartilage, avec une meilleure sensibilité que la radiographie (67). Cependant, l'IRM est avant tout utilisée en pratique clinique pour la recherche de diagnostic différentiel, et n'est pas utile en cas d'arthrose cliniquement et radiographiquement évidente.

1.8 Facteurs de risque

Il est possible de les classer de différentes façons : généraux Vs Locaux, Modifiables Vs non modifiables, mécaniques vs structuraux.

Il est aussi proposé de classer l'arthrose selon le facteur dominant tel que :

- L'âge
- Arthrose métabolique : associée au syndrome métabolique, l'obésité...
- Arthrose mécanique : secondaire à un traumatisme, au sport...
- Arthrose génétique

Nous allons voir ce qui est aujourd'hui rapporté dans la littérature.

1.8.1 L'âge

L'âge est le facteur de risque le plus évident d'arthrose comme le démontre l'augmentation de l'incidence avec l'âge. Il s'agit d'un facteur de risque indépendant, avec des changements biologiques de l'articulation liés à l'âge. Mais il s'agit aussi d'un risque d'effet cumulatif des différents facteurs de risque avec l'âge (68), parmi lesquels, on peut citer la baisse en œstrogène et en facteurs de croissance, l'augmentation de la masse grasse et la diminution de la masse osseuse.

Dans une revue de la littérature de 2017, Richard F. Loeser (69) explique qu'avec le vieillissement normal, le cartilage apparaît légèrement brun, phénomène dû à une accumulation d'*advanced glycation end-products*. Le cartilage devient alors plus fin que chez le jeune adulte mais demeure lisse et intact. Cependant, l'accumulation d'*advanced glycation end-products* a montré une altération des propriétés biomécaniques du cartilage le rendant plus « cassant » et susceptible de mener à la dégénérescence sénile. Comme autre facteur lié au vieillissement, il décrit des lésions télomériques de l'ADN et un excès de production de radicaux libres (ROS) par dysfonction mitochondriale, ceci amenant à une perturbation du signal intra chondrocytaire provoquant une baisse de la production de la MEC (diminution des PGs), une augmentation de sécrétion des métalloprotéases et cytokines pro-inflammatoires, et l'apoptose des chondrocytes.

1.8.2 Le sexe

L'arthrose est plus fréquente et plus sévère chez la femme ménopausée (41). Dans une revue de la littérature, Martín-Millán et al (39) ont décrit le rôle des estrogènes dans l'arthrose. La prévalence de l'arthrose est plus importante chez la femme ménopausée et plus symptomatique pour un même degré d'atteinte radiographique. L'augmentation de la prévalence de l'arthrose chez la femme ménopausée est associée à la présence de récepteurs des œstrogènes dans le tissu articulaire (70–72) suggérant un lien entre la perte de fonction ovarienne et l'arthrose. Ils ont ainsi regroupé les différents effets du déficit en œstrogène sur les composants de l'articulation.

Tissue	Main effects
Cartilage	Increases PG/glycosaminoglycan synthesis Decreases NF- κ B, iNOS, COX-2, ROS Regulates intracellular calcium concentration Decreases cartilage damage Decreases cyclooxygenase-2 mRNA expression High doses increases PG degradation and metalloproteinase production
Subchondral bone (SB)	Regulates bone growth and SB remodeling Controls OB development and function Regulates matrix production and mineralization Reduces bone formation and prevalence of marginal osteophytes in OVX monkeys Decreases MRI likelihood of bone attrition in women
Synovium	Increases synovial levels of components of the IGF pathway in animals Reverses autoimmune arthritis development in mice Decreases RF, anti-ds-DNA and anti-type II collagen serum levels in mice
Muscles	Promotes myoblasts proliferation and differentiation Decreases muscle cell apoptosis Reverses muscle contractile dysfunction in rats Decreases muscle atrophy and calpain levels in rats Enhances muscle performance and structure in women
Ligaments	Contrasting effects on ACL mechanical properties in animal models High estrogen levels during menstrual cycle have been associated with ACL ruptures in young women

ACL: anterior cruciate ligament; COX-2: cyclooxygenase-2; IGF: insulin-like growth factor; iNOS: inducible nitric oxide synthase; MRI: magnetic resonance imaging; OB: osteoblasts; OVX: ovariectomized; PG: proteoglycan; RF: rheumatoid factor; anti-ds-DNA: anti-double-stranded DNA.

Figure 21 : Influence de l'œstrogène sur les composants de l'articulation (39)

A partir de modèles animaux, il a été démontré que la carence en œstrogène (indépendamment de la perte osseuse par carence oestrogénique) était liée à des ostéophytes plus nombreux et plus larges, à une plaque osseuse sous chondrale épaissie et à une augmentation du remodelage osseux sous chondral (73–77). In vitro, l'œstrogène inhibe l'expression de l'ARMM de la cyclooxygenase-2, et est lié à la protection des dommages des chondrocytes induits par les ROS (78,79).

A l'inverse, de hautes doses d'œstrogènes (par voie systémique ou intra-articulaire) peuvent être nocives pour les articulations en stimulant la dégradation des protéoglycanes et la production de métalloprotéase par l'IL-1Béta (74,80,81).

L'étude du polymorphisme des récepteurs de l'œstrogène et de l'aromatase a montré une association avec l'arthrose radiographique du membre inférieur chez la femme (82). In vitro, le RALOXIFENE a montré un rôle chondroprotecteur en présence d'IL-1béta (83), en réduisant la sécrétion de MMP-3 et NO induit par l'IL-1béta.

Une étude observationnelle de Cirillo et al (84) a évalué contre placebo, l'effet de la supplémentation oestrogénique sur le risque d'arthroplastie (genou et hanche). Les résultats tendaient vers une association avec le risque d'arthroplastie de hanche mais non significativement. Tandis que Spector et al (85) ont montré dans une étude observationnelle prospective, le rôle protecteur de la supplémentation oestrogénique sur la gonarthrose radiographique définie par le score de Kellgren et Lawrence (KL) ou la présence d'ostéophyte (Odd Ratio (OR) à 0,31, IC95% [0,11, 0,93]). Il n'y a pas eu d'association démontré pour l'arthrose des IPD ou des métacarpo-phalangiennes (MCP).

Nevitt et al (86) ont montré que l'association avec un progestatif contrebalance l'effet bénéfique des œstrogènes.

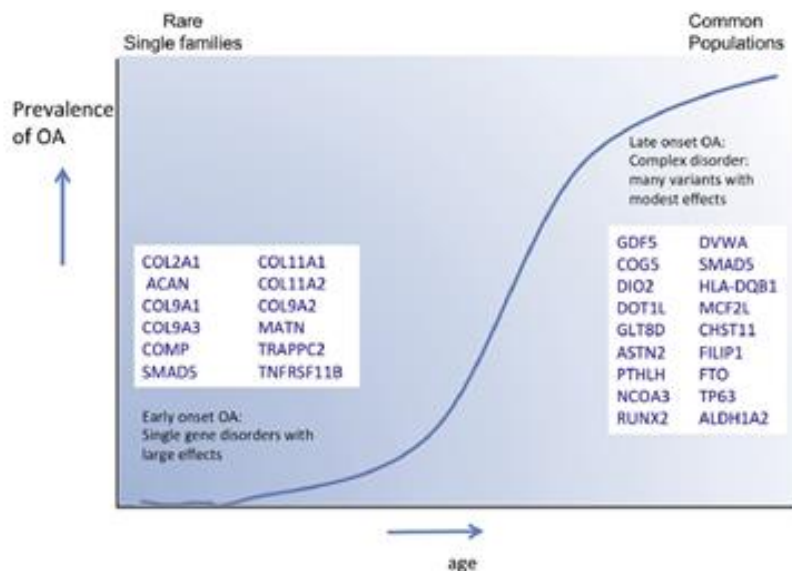
Garnero et al (87), dans une étude cas-témoins, ont comparé la concentration dans les urines de CTX-II chez des femmes en bonne santé entre 20 et 87ans. En comparant, femmes préménopausées et post-ménopausiques sans traitement hormonal substitutif (THS), la concentration urinaire en CTX-II était significativement plus importante, tandis qu'elle était significativement moins importante en comparaison aux femmes ménopausées avec traitement hormonal.

Ainsi malgré le risque d'effet secondaire du traitement hormonal sur le système cardiovasculaire, la néoplasie du sein et de l'endomètre, il semble tout de même montrer un intérêt du THS chez la femme post-ménopausique. Cependant la posologie et la période sont encore à préciser (39).

1.8.3 Hérité et génétique

La contribution de la génétique dans l'arthrose, étudiée via l'étude de familles ou des jumeaux, est estimée entre 40 et 80%, avec une contribution plus importante pour la main et la hanche que pour le genou (88).

De rares mutations monogéniques, de transmission mendélienne, sont associées avec l'arthrose avec un large effet sur la fonction du gène ou de la protéine aboutissant à une arthrose précoce. Au contraire, la forme commune d'arthrose, tardive, est plutôt multifactorielle, favorisée par une combinaison de nombreux variants d'ADN commun associés avec d'autres facteurs de risque. L'effet de ces variants commun est faible (88).



Genetics of OA. Rare mutations in monogenic disorders (single causal gene) are in general found in a single family and have a large effect size, resulting in early-onset OA. By contrast, late onset OA is a complex trait and is caused by a large number of common DNA variants together with environmental factors. The effect size of these common variants are in general small, and can vary between individuals in the population.

Figure 22 : Impact des mutations monogéniques et variants communs sur la prévalence de l'arthrose (88)

La compréhension des mécanismes biologiques via l'étude du génome est difficile tant les cas d'arthrose précoce sans autres facteurs de risque associés sont rares, ce qui rendrait l'association génétique plus aisée (89).

On peut toutefois citer une mutation (p.Stop402Leu) augmentant la fonction de TNFRSF11B (Ostéoprotégérine, OPG) responsable d'arthrose précoce polyarticulaire sévère familiale (90). Cette mutation montre les possibilités d'exploration, notamment thérapeutique, qu'offre l'étude de la génétique, au vu par exemple des traitements récents visant la voie OPG-RANKL-RANK (91).

Une étude du polymorphisme sur le promoteur du gène de l'IL-6 a aussi montré une association avec une augmentation des taux d'IL-6 et d'IL-1 β chez les patients arthrosiques (92).

Concernant l'étude du génome des variants communs, l'intérêt est de lier des phénotypes cliniques avec les études d'association pangénomique (en anglais *genome-wide association study*, GWAS). Le but est de mieux comprendre la physiopathologie de l'arthrose et les possibilités thérapeutiques qui en découleraient. Malgré l'hétérogénéité des phénotypes, 17 loci sur la hanche, le genou et les mains semblent montrer une association. Il semblerait que certains loci soient spécifiques d'une articulation voire d'un genre (88). Même si l'effet est faible, il a été montré qu'en ciblant les porteurs de gènes, cela pouvait doubler la réponse clinique des études thérapeutiques (93).

A

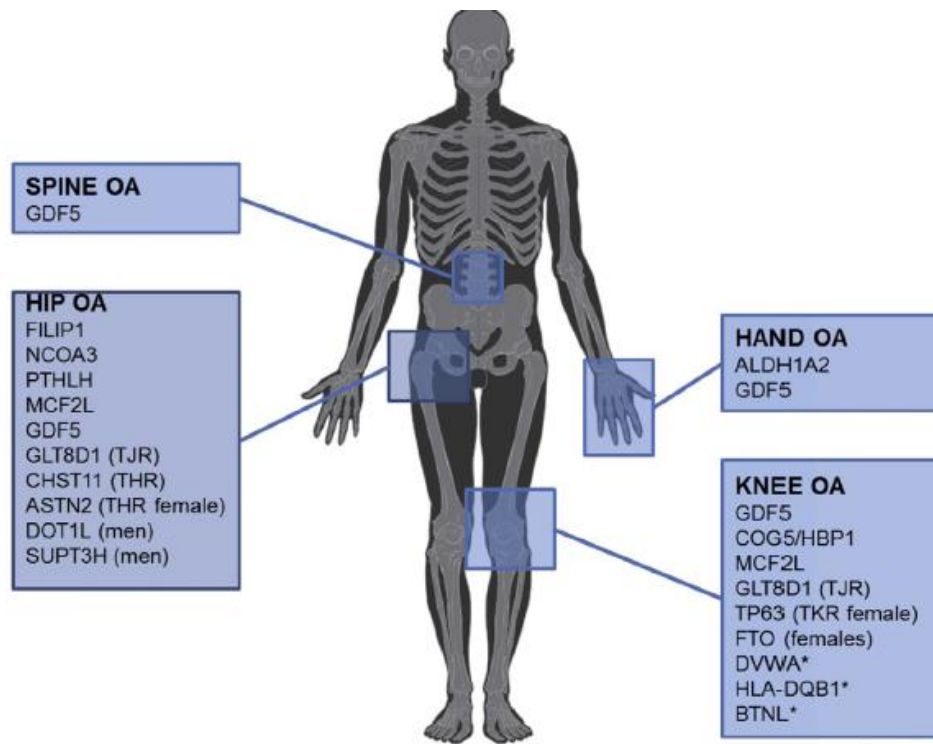


Figure 23 : variants communs impliqués dans l'arthrose (88)

1.8.4 Le surpoids / obésité

Une augmentation de l'indice de masse corporel (IMC) de 5kg/m² augmente le risque de coxarthrose avec un risque relatif (RR) de 1,11, IC95% [1,07, 1,16] (94). Cependant, l'obésité, indépendamment du rôle mécanique, est aussi responsable d'un état inflammatoire systémique de bas grade.

Cet état inflammatoire est lié aux adipokines, produites par le tissu adipeux, protéines bioactives avec une activité hormonale et cytokinique locale et systémique (37). Ces adipokines vont augmenter la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et d'enzymes cataboliques par la membrane synoviale et les chondrocytes. Cela aboutit finalement à des lésions de la matrice cartilagineuse et à une augmentation du remodelage de l'os sous-chondral (95).

Il a été montré que les adipokines, telles que la leptine et l'adipsine, sont associées à une progression structurale par IRM ou à la pose de prothèse du genou (96). En plus de ces effets systémiques de l'adiposité, des effets locaux ont également été observés; une augmentation de la teneur en graisse du vaste médial du quadriceps évaluée par IRM devient ainsi un facteur prédictif de la perte de cartilage du genou et de la progression et de l'incidence d'œdèmes osseux sous chondraux par IRM (97).

Pour la gonarthrose, dans la revue et méta-analyse de Silverwood et al de 2014 (98), le principal facteur associé avec la gonarthrose symptomatique est le surpoids (OR=1,98, IC95% [1,57, 2,20]), l'obésité (OR=2,66 , IC95% [2,15, 3,28]), mais aussi, le sexe féminin (OR=1,68, IC95% [1,37, 2,07]), l'antécédent de traumatisme du genou (OR=2,83, IC95% [1,91, 4,19]).

On peut noter que l'association avec l'arthrose de la main n'était pas significative (98).

Concernant la coxarthrose, les facteurs de risque tels que le sexe féminin (OR à 1,96 , IC95% [1,44, 2,69]) et l'obésité (OR à 1,04, IC95% [1,01, 1,08]) sont moins puissamment associés que pour la gonarthrose (99).

1.8.5 Facteurs mécaniques

Les forces de surcharge tant physiologiques que pathologiques peuvent affecter l'activité biologique et la viabilité des différents types de cellules des tissus articulaires. Ainsi, plusieurs facteurs peuvent affecter les forces locales subies par les cellules et leurs matrices extracellulaires, via la répartition du transfert de charge dans l'articulation, notamment l'alignement des articulations et la cinétique (100).

Les blessures articulaires - telles que la rupture du ligament croisé antérieur ou la perte d'intégrité des ménisques - sont des exemples d'affections qui influent sur la répartition des forces dans l'articulation et entraînent des altérations durables de la mécanique articulaire produisant des effets à long terme sur l'activité et la fonction des cellules (100).

Les déformations du membre inférieur en genu varum (ou valgum) ont montré une association significative avec le développement de l'arthrose radiographique (101,102), tandis que la faiblesse des extenseurs du genou est plus faiblement associée dans la méta-analyse de Øiestad et al (103).

Les déformations de l'articulation coxofémorale telles que le conflit fémoro-acétabulaire (CFA) type CAM et la dysplasie acétabulaire de hanche sont le plus fortement associées à l'arthrose que les déformations du genou (99). Ce risque d'arthrose est d'autant plus important entre 55 et 65 ans pour le conflit fémoro-acétabulaire type CAM et la dysplasie sont modérées (à partir de 65 ans, l'association n'est plus significative) (104). Si la dysplasie est sévère, le risque de développer une coxarthrose survient plus jeune, moins de 50 ans (105).

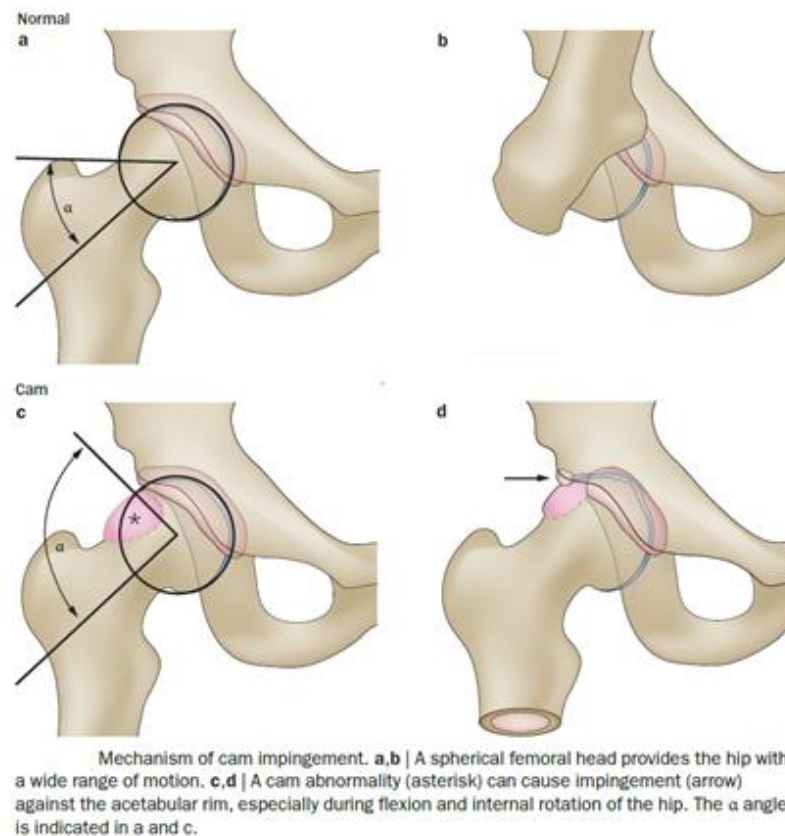


Figure 24 : mécanisme du conflit fémoro-acétabulaire (110)

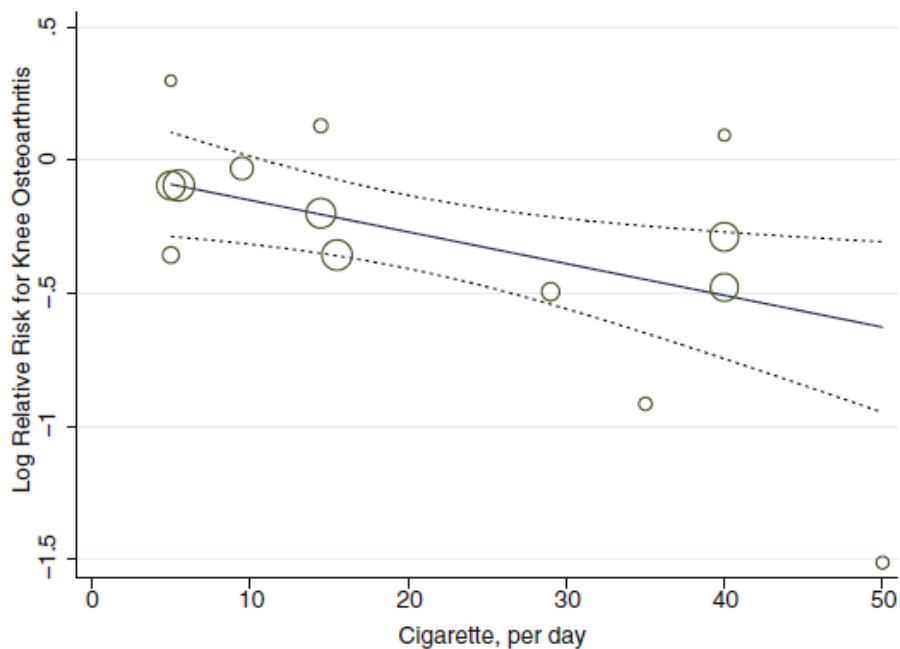
Les emplois avec une sollicitation articulaire élevée sont un facteur de risque pour la gonarthrose et surtout pour la coxarthrose (106). Les emplois avec port fréquent de charge, agenouillement, montée d'escalier sont des facteurs de risques associés à la gonarthrose (107).

Plusieurs sports avec forts impacts (comme le football, handball, hockey, catch, haltérophilie, et course à pied sur longue distance) sont associés à la coxarthrose (108) et à la gonarthrose, avec un effet de dose en partie lié aux traumatismes provoqués (109). Pour la hanche, ce risque peut être lié à une déformation de type CAM induite lors de la pratique sportive à l'adolescence (110).

Chez les patients présentant une arthrose symptomatique du genou, le maintien de la trophicité des muscles est associé à des changements structurels bénéfiques et à une réduction du risque d'arthroplastie du genou (111).

1.8.6 Le tabac

Le tabac, autre facteur de risque majeur de l'athérosclérose, semble ne pas augmenter le risque d'arthrose, et même avoir un effet protecteur, particulièrement chez l'homme. Une méta-analyse de Kong et al (112) de 2016, retrouve parmi 13 études observationnelles incluses, un effet protecteur du tabac sur la gonarthrose avec un RR à 0,80, IC95% [0,73, 0,88]. Le risque était moins important chez l'homme (RR=0,69, IC95% [0,58, 0,80]) que chez la femme (RR=0,89, IC95% [0,77, 1,02]). Une analyse dose-réponse montre aussi une décroissance linéaire de 11.3%, IC95% [7,81, 15,86] pour chaque dizaine de cigarette consommée en plus par jour de l'incidence de la gonarthrose.



Linear dose–response relationship between tobacco consumption and incidence of knee OA. Never smokers are the reference category for all calculated RRs. The solid line represents point estimates of association between smoking and risk for knee OA; dashed lines are 95% CIs. Circles present the dose-specific RR estimates reported in each study. The area of each circle is proportional to the inverse variance of the RR. The vertical axis is on a log scale.

Figure 25 : relation dose - réponse entre la consommation de tabac et l'incidence de la gonarthrose

2 Comorbidités cardiovasculaires : athérosclérose, syndrome métabolique et ses composants

2.1 L'athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie chronique de la paroi artérielle, cause sous-jacente de la majorité des événements cardiovasculaires et de 50% des décès dans les pays occidentaux (113). Elle est secondaire à une inflammation caractérisée par l'accumulation de lipides se transformant progressivement en athérome, puis en plaques athéromateuses et fibrose au sein de la paroi artérielle. L'accumulation des lipides dans l'artère dans le temps peut être vue comme une réponse à une lésion causée par une susceptibilité génétique et à d'autres facteurs de risque comme l'âge, le tabac, l'obésité, l'hypertension (HTA) et le cholestérol total, tandis que le LDL a un rôle causal (114). Avec l'augmentation de la sévérité des plaques de lipides, des plaques calcifiées apparaissent, accompagnées d'une inflammation chronique. Ces plaques peuvent rester stables durant plusieurs années mais la rupture aiguë de ces plaques athéromateuses va provoquer une thrombose locale responsable d'une occlusion partielle ou totale de l'artère. Les conséquences cliniques de ces plaques dépendent du site, du degré et de la vitesse d'occlusion du vaisseau. Ses principales manifestations cliniques sont les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et les maladies artérielles périphériques (115).

2.2 Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est un ensemble de symptômes ou de signes cliniques susceptibles d'être retrouvés simultanément chez un même patient, plus souvent que ne le voudrait le hasard. Sa définition a évolué au cours du temps (116). Le syndrome métabolique regroupe des anomalies métaboliques incluant l'obésité, l'insulino-résistance ou l'intolérance au glucose, la dyslipidémie et l'hypertension, un état pro-inflammatoire et un état pro-thrombotique (117).

Il est défini par l'Adult Treatment Panel III (ATPIII) en 2004 (117) par la présence de 3 facteurs parmi 5:

- Obésité abdominale : circonférence abdominale > 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme

- Triglycérides : ≥ 150 mg/dL ou ayant nécessité un traitement
- HDL cholestérol : < 40 mg/dL chez la femme, < 50 mg/dL chez l'homme ou traitement
- HTA : ≥ 130 de systolique ou ≥ 85 mm Hg de diastolique ou traitement
- Diabète de type 2 (DT2) ou glycémie : ≥ 100 mg/dL

Il est défini par l'*International Diabetes federation* (IDF) en 2005 (118) par l'obésité abdominale + 2 autres facteurs parmi les 4 restants. Les valeurs sont identiques hormis pour la circonférence abdominale qui doit être ≥ 94 cm chez l'homme, ≥ 90 cm chez l'homme d'origine asiatique, ≥ 80 cm chez la femme.

A noter qu'avant la mise à jour des définitions en 2004, la notion de traitement n'était pas incluse, et l'intolérance au glucose était définie par une glycémie ≥ 110 mg/dL (116).

2.3 Le diabète

Le diabète est caractérisé par une diminution de l'absorption du glucose stimulée par l'insuline, l'insulino-résistance. Cette insulino-résistance est associée à l'obésité, au vieillissement et à l'inactivité.

Le diabète de type 2 apparaît lorsque les îlots pancréatiques ne sont plus capables de compenser par une augmentation de la sécrétion d'insuline. Le diabète est responsable de complications macrovasculaires liées à l'athérosclérose telles que la cardiopathie ischémique, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, l'artériopathie des membres inférieurs, et de complications microvasculaires comme que la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie. L'insulino-résistance est responsable d'un stress cellulaire qui va induire une réponse inflammatoire ou être exacerbée par une inflammation, ou associée à celle-ci (119).

La glycémie et HBA1C sont aisément mesurées, de manière précise et reproductible. L'HBA1C est le reflet de la moyenne de la glycémie au cours des 8 à 12 précédentes semaines (37).

2.4 L'hypertension

L'hypertension fait partie des facteurs de risque les plus courants des maladies cardiovasculaires, des accidents vasculaires cérébraux et des maladies rénales. Sa prévalence mondiale en 2000 est estimée à 26.4% (972 millions de personnes), et devrait atteindre 29.2% d'ici 2025 (120). Elle a été identifiée comme la principale cause de mortalité et la troisième cause d'années de vie avec invalidité dans le monde (121).

Chez les personnes de plus de 50 ans, une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg est un facteur de risque de maladie cardiovasculaire (MCV) plus important que la pression artérielle diastolique. A partir de 115/75 mmHg, le risque de MCV double pour chaque augmentation de 20/10 mmHg. L'objectif thérapeutique est une HTA <140/90 mmHg, ou <130/80 mmHg pour les patients atteints de diabète et de maladie rénale chronique (122).

2.5 Les dyslipidémies

Les dyslipidémies ont une prévalence élevée et font partie des principaux facteurs de risque des pathologies cardiovasculaires.

On distingue trois classes principales de dyslipidémies (123):

- Hypercholestérolémie pure : avec un LDL ou une triglycéridémie augmentée.
- Hyperlipidémie mixte : avec à la fois un LDL et des triglycérides élevés.

Elles se distinguent par trois classes étiologiques (123):

- Les dyslipidémies communes, environnementales et polygéniques, qui sont les plus fréquentes.
- Les dyslipidémies secondaires à une autre pathologie comme l'obésité, le diabète de type 2, l'insuffisance rénale, les hépatopathies etc.
- Les formes familiales génétiques.

La prise en charge varie selon l'étiologie, et le seuil thérapeutique selon le risque cardiovasculaire évalué par le diagramme SCORE (124).

3 Association de l'arthrose avec les comorbidités cardiovasculaires et ses complications

Alors que l'arthrose liée au syndrome métabolique était supposée comme la conséquence de l'excès de poids sur l'articulation, les données de la littérature montre aujourd'hui un rôle du syndrome métabolique dans l'arthrose lié au profil métabolique et inflammatoire. Il semble en effet que les adipokines, médiateurs inflammatoires sécrétés par le tissu graisseux, l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, ou la dyslipidémie pourraient réguler le métabolisme de l'articulation comme pour d'autres organes (1).

3.1 Impact de l'arthrose sur le risque d'évènements cardiovasculaire

De nombreuses données sont disponibles concernant le risque de mortalité et/ou d'évènements cardiovasculaire chez les patients arthrosiques.

Dans une méta-analyse de 2014 (125), Hall et al ont étudié l'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires (définies comme critère composite avec diagnostic d'AVC, d'artériopathie des membres inférieurs, d'infarctus du myocarde (IDM), de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque ou d'athérosclérose) en présence d'arthrose. La prévalence des pathologies cardiovasculaires dans le groupe arthrose était de 38.4% contre 9% dans le groupe contrôle. 15 études, à la fois longitudinales ou transversales, ont été incluses, mais un maximum de 3 études étaient utilisées pour chaque méta-analyse, avec des facteurs confondants résiduels dans l'analyse : Les individus avec arthrose étaient plus à risque d'insuffisance cardiaque (RR=2,80, IC95% [2,25, 3,49]), de cardiopathie ischémique (RR=1,78, IC95% [1,18, 2,69]) ou de pathologie cardiovasculaire au total (RR=1,69, IC95% [1,13, 2,53]). Il n'y avait de différence significative sur le risque d'IDM ou d'AVC.

Dans la méta-analyse de Wang et al (126), basée sur une recherche jusque mai 2016, 15 études étaient incluses. Le risque de pathologies cardiovasculaires au total était significativement majoré parmi les 10 études prospectives (RR=1,24, IC95% [1,12, 1,37]) chez les patients avec arthrose comparés à la population générale, mais non significatif parmi les 5 études rétrospectives (RR=1,15, IC95% [0,95, 1,38]). Toutes les études, exceptée une, étaient ajustées sur les principaux facteurs confondants. Il n'était pas révélé de biais de publication. 9 études étaient retenues pour l'analyse de l'augmentation

du risque d'insuffisance cardiaque chez les patients avec arthrose avec un RR à 1,33, IC95% [1,2, 1,46]. Le risque d'insuffisance cardiaque, basé sur 5 études, était aussi augmenté dans le groupe arthrose avec RR à 1,4, IC95% [1,13, 1,73]. Parmi 6 études, il n'était pas retrouvé d'association significative avec le risque d'AVC en présence d'arthrose (RR=1,11, IC95% [0,96, 1,29]). Concernant la mortalité cardiovasculaire, basée sur 6 études, l'arthrose apparaissait comme un facteur de risque avec un RR de 1,53, IC95% [1,27, 1,87].

Veronese et al (127), ont évalué le risque de mortalité de cause cardiovasculaire avec la présence initiale d'arthrose vs sans arthrose. Dans un premier temps, l'analyse a été menée à partir d'une cohorte prospective PRO.V.A. avec suivi moyen de 4.4 ans. L'association de la mortalité de cause cardiovasculaire avec l'arthrose (toute localisation confondue) n'a pas été retrouvée, ni même lors de l'analyse en sous-groupe selon la localisation (main, genou ou hanche). L'ajustement portait sur l'âge, le sexe, l'IMC, le niveau d'éducation, la consommation d'alcool, le revenu mensuel, le niveau d'activité physique, la présence au départ de maladies cardiovasculaires, de fractures, de bronchopneumopathie chronique obstructive, d'hypotension orthostatique, d'hypertension, de diabète, de fragilité, de cancer, le nombre de médicaments, le statut tabagique, le score "*Activities of Daily Living*" (ADL), le "*Mini-Mental State Examination*" (MMSE), le score "*Geriatric Depression Scale*", le score "*Geriatric Nutrition Risk Index*".

Ensuite, ils ont réalisé une méta-analyse avec une recherche jusque novembre 2015 et ont rapporté, à partir de trois études incluses, qu'il n'y avait pas d'association avec la mortalité toute cause chez les patients arthrosiques avec un Hazard ratio (HR) à 1,10, IC95% [0,97, 1,25]. Puis, à partir de quatre études incluses, ils ont montré que l'arthrose était un facteur de risque de mortalité cardiovasculaires avec un HR à 1,21, IC95% [1,10, 1,34], avec un haut niveau d'homogénéité parmi les études. Lors de l'analyse en sous-groupes selon la localisation de l'arthrose (main, genou, hanche), il n'a pas été retrouvé d'association significative.

Ne figure pas dans leur méta-analyse, l'étude de Chung et al (128) qui a rapporté un risque augmenté de syndrome coronarien aigu chez les patients avec arthrose (à partir des données de registre sur population générale à Taiwan). Ils ont apparié 46042 patients avec diagnostic récent d'arthrose (rachis et périphérique) sur 2002-2003 avec des participants de la population générale sans arthrose sur le sexe, âge, et date d'entrée. Ils ont évalué l'incidence du syndrome coronarien aigu jusque fin 2010. Après ajustement sur le sexe, l'âge, et les comorbidités, ils ont retrouvé une augmentation du risque de

syndrome coronarien aigu chez les patients avec arthrose avec un HR à 1,15, IC95% [1,08, 1,23]. Dans l'analyse stratifiée, ils ont montré que le risque était plus important chez l'homme (HR=1,22, IC95% [1,11, 1,34]), pour le groupe d'âge jeune entre 20 et 49 ans (HR=2,0, IC95% [1,44, 2,78]) et les personnes sans comorbidité (HR=1,30, IC95% [1,19, 1,43]). De plus, ils ont montré une relation dose-réponse avec la sévérité de l'arthrose. Cependant il n'y avait pas d'ajustement sur le tabac ou l'IMC.

En utilisant la même cohorte taiwanaise, en 2017, Hsu et al (129) ont étudié le risque d'AVC (sans distinction entre ischémique et hémorragique). L'incidence de l'AVC était 36% plus importante dans la cohorte arthrose comparée à celle non arthrosique. L'arthrose était un facteur de risque d'AVC avec un HR de 1,10, IC95% [1,06, 1,14] ajusté sur l'âge, sexe, comorbidités, et l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Dans les analyses en sous-groupe, le risque était plus important chez l'homme, les personnes jeunes, et ceux sans comorbidités. Après la stratification pour l'utilisation des AINS, ils ont également montré que le risque d'AVC chez les malades avec arthrose était plus élevé dans le groupe des non-utilisateurs d'AINS que dans le groupe des utilisateurs d'AINS. Cette observation renforce l'idée que la prise d'AINS n'influe pas sur le risque d'AVC dû à l'arthrose.

Cependant, il faut noter que l'activité physique ou la prise de médicaments n'ont pas toujours été prises en compte comme facteurs confondants, alors que le rôle important de l'activité physique sur la mortalité cardiovasculaire et ses facteurs de risque est bien démontré (130). Toutefois, certains auteurs se sont intéressés à l'effet du handicap et de l'activité physique comme facteurs confondants.

Dans l'étude de Barbour et al (131), basée sur une cohorte américaine de femmes, avec un suivi moyen de 16 ans, la coxarthrose radiographique était associée à un sursurrisque de mortalité toute cause (HR=1,14, IC95% [1,05, 1,24]) et à la mortalité cardiovasculaire (HR=1,24, IC95% [1,09, 1,41]) avec ajustement sur l'âge, l'IMC, l'éducation, le tabac, le statut de santé, le diabète, et l'AVC. Il n'a pas été trouvé d'effet médiateur de l'activité physique, du handicap, de la douleur ou des AINS sur le risque accru de mortalité due aux maladies cardiovasculaires chez les femmes atteintes d'arthrose de la hanche.

Dans l'étude de Hoeven et al (132), basée sur une cohorte néerlandaise avec un suivi moyen de 14 ans, le risque accru d'événements cardiovasculaires dus à un handicap chez les patients atteints d'arthrose était exactement le même que chez les

patients non atteints d'arthrose, radiographique (HR=0,99, IC95% [0,86, 1,15]) ou clinique (HR=1,09, IC95% [0,88, 1,34]). Cependant les personnes souffrant d'un handicap étaient plus susceptibles de subir un accident cardiovasculaire que les personnes non handicapées (HR=1,26, IC95% [1,12, 1,42]), et ce indépendamment de la présence d'arthrose. L'auteur suggère que le lien avec le handicap représente une fragilité générale.

A partir d'une cohorte canadienne, Kendzerska et al (133) ont évalué le risque d'évènements cardiovasculaires (score composite avec infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, revascularisation) si l'on a de l'arthrose (genou ou hanche). En corrélant l'âge, l'IMC, le sexe, les facteurs métaboliques préexistants, les comorbidités, le revenu, et l'exposition aux soins primaires, ils ont alors montré un effet dose réponse entre le nombre d'articulations touchées (genoux/hanches) et le risque cardiovasculaire (HR à 1,13 pour 2 articulations touchées vs 0, IC95% [1,03, 1,23] ; HR à 1,22 si >3 articulations touchées vs 0, IC95% [1,09, 1,36]). Cette relation disparaissait si elle était ajustée à la difficulté à marcher. Les auteurs ont donc supposé que l'effet de l'arthrose était lié aux difficultés à marcher.

De ces analyses, on pourrait déduire que si le handicap était effectivement le médiateur, la chirurgie de remplacement réduirait le risque d'évènements cardiovasculaires.

Dans cette logique, bien qu'il ne s'agisse pas de la mortalité cardiovasculaire en particulier, Misra et al (134) ont étudié à partir d'une cohorte anglaise, l'impact de la prothèse de genou sur la mortalité toute cause. Les sujets ayant une prothèse de genou avaient 28% de risque en moins de mortalité que les sujets sans prothèse (HR=0,72, IC95% [0,66, 0,78]). Toutefois, stratifiés par âge, l'effet n'a été constaté que dans les groupes d'âge plus avancé (>63 ans) et non parmi les sujets plus jeunes (≤63 ans). Cependant l'analyse stratifiée par déciles du score de propension a montré que, plus le score de propension diminuait dans les déciles (c'est à dire, plus grande probabilité de prothèse de genou), plus le taux de mortalité parmi les sujets avec prothèse diminuait de façon constante (de 21 à 15 morts pour 1000 personnes-années), avec le taux de mortalité le plus bas dans la catégorie du plus haut décile du score de propension. Même si l'effet protecteur d'une pose de prothèse ne peut être écarté, cela suggère que le

pronostic de base des sujets candidats pour une pose de prothèse est un facteur de confusion, surestimant l'effet protecteur de la pose de prothèse.

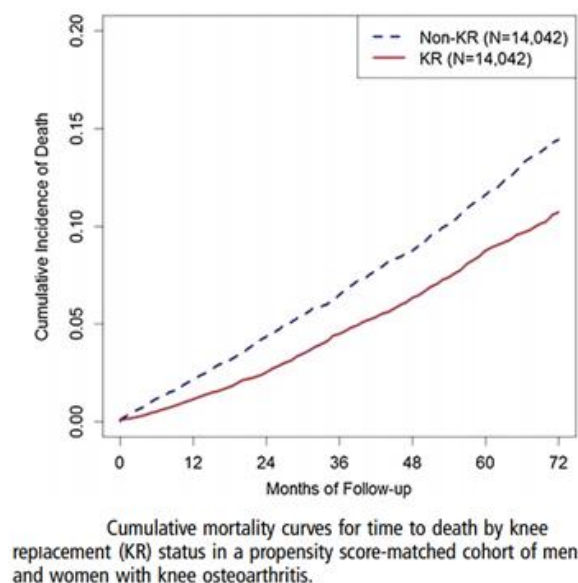


Figure 26 : Mortalité cumulée suite à l'arthroplastie du genou (134)

Une étude récente (135) de 2020, portant sur une cohorte africaine avec un suivi moyen de 14.2 ans, a évalué le risque de mortalité chez les patients atteints d'arthrose de hanche confirmée par radiographie. 29.9% des participants avaient de l'arthrose de hanche initialement. Les auteurs ont montré que les personnes avec douleurs sans arthrose radiographique avaient un risque augmenté de mortalité toutes causes confondues (HR=1,28, IC95% [1,13, 1,46]), tandis qu'il n'y avait pas d'association avec l'arthrose de hanche symptomatique ou non. L'ajustement portait sur la date de début de suivi, l'âge, le sexe, l'ethnie, l'éducation, le traumatisme de hanche, les AINS, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité physique, le handicap, l'IMC, et la lombalgie. Cependant, l'analyse sur la mortalité cardiovasculaire n'était significative dans aucun des sous-groupes.

L'étude sur la mortalité toute cause via les données de la cohorte prospective OAI (136) par Wang et al, a montré que la gonarthrose symptomatique était un facteur de risque de mortalité (HR=2,2, IC95% [1,6, 3,1]), de même que l'arthrose asymptomatique (HR=2,0, IC95% [1,4, 2,9]), alors que les symptômes seuls n'étaient pas significativement associés (HR=0,9, IC95% [0,6, 1,4]). Ils ont aussi montré que l'invalidité (via le score "physical function subscale", avec un HR à 1,1, IC95% [1,0, 1,4]) et l'activité physique (via le composant physique de l'échelle "Quality Of Life" (QoL), HR à 1,2, IC95% [1,0, 1,4]) avaient un effet indirect sur la mortalité chez les patients avec gonarthrose

symptomatique, tandis qu'il n'était pas retrouvé d'effet via le composant psychique de l'échelle QoL et l'usage d'antalgiques.

Wilkie et al (137) ont aussi montré que le surrisque de mortalité associé à l'arthrose était lié à un effet indirect de la fréquence de marche (OR=1,05, IC95% [1,04, 1,06]), de la dépression (OR=1,02, IC95% [1,02, 1,03]), de l'anxiété (OR=1,01, IC95% [1,00, 1,02]) et d'une mauvaise qualité de sommeil (OR=1,01, IC95% [1,00, 1,01]).

Une méta-analyse récente de 2019 (138) retrouve, à partir de 3 études incluses, un risque d'IDM chez les patients arthrosiques significatif avec un RR à 1,22, IC95% [1,02, 1,45] et d'AVC avec un RR à 1,43, IC95% [1,38, 1,48].

Synthèse: Ces études montrent que les pathologies cardiovasculaires sont plus fréquentes chez les patients arthrosiques, et que l'arthrose est un facteur de risque de mortalité de causes cardiovasculaires, de pathologies cardiovasculaires, incluant la cardiopathie ischémique, l'insuffisance cardiaque, d'AVC et d'IDM, avec un effet favorisant de la douleur, du handicap et de la diminution de l'activité physique secondaire à l'arthrose.

3.2 Impact de l'arthrose sur les comorbidités cardiovasculaires

3.2.1 Diabète

Dans la méta-analyse de Louati et al (139) sur le risque de diabète chez les patients arthrosiques versus non arthrosiques, à partir de 20 études incluses, le risque de diabète était de 1,41, IC95% [1,21, 1,65] avec une forte hétérogénéité.

Une étude de cohorte (140) avec un suivi moyen de 13.5 ans, a évalué l'incidence du diabète à 22%. L'incidence du diabète était associée avec l'arthrose (clinique) de hanche (OR=1,25, IC95% [1,08, 1,44]) et du genou (HR=1,16, IC95% [1,04, 1,29]). Ils ont estimé que 37% à 46% de l'effet étaient liés à une limitation de la marche initiale.

3.2.2 HTA

Une étude basée sur la cohorte OAI avec un suivi de 96 mois, de Veronese et al (141), ont évalué le risque d'HTA en cas d'arthrose du genou initiale. L'incidence de l'HTA, définie par une tension artérielle $\geq 140/90$ mmHg, était plus importante dans le groupe arthrose (60/1000 personnes-année contre 55/1000 personnes-année).

L'ajustement portait sur l'âge, l'obésité, la présence de toute maladie, le revenu annuel, le sexe, l'ethnie, l'éducation, le tabagisme, le diabète, la maladie cardiovasculaire initiale. Les patients avec arthrose avaient un risque plus important de développer une HTA avec un HR à 1,13, IC95% [1,01, 1,26].

3.2.3 Syndrome métabolique

Dans la méta-analyse de Mathieu et al (138), à partir de quatre études incluses, l'arthrose est un facteur de risque de syndrome métabolique avec un OR à 2,08, IC95% [1,30, 3,34]. Ils ont aussi montré que les patients avec arthrose avaient des taux de cholestérol total, LDL, HDL, HBA1C et IMC plus importants que les témoins.

3.3 Impact de l'arthrose sur le risque d'athérosclérose

Les pathologies cardiovasculaires sont l'évolution terminale d'un processus pré-clinique dont l'athérosclérose fait partie.(115) Des processus inflammatoires jouent un rôle crucial dans l'arthrose comme dans l'athérosclérose. La prévalence des deux pathologies est aussi fortement liée à l'âge, avec une différence liée au sexe (aggravé chez la femme ménopausée) dans les deux pathologies (142).

Il est ainsi possible de se poser la question d'une interconnexion entre ces 2 pathologies, mais il n'existe pas de données dans la littérature évaluant le risque d'athérosclérose comme critère de jugement principal avec l'arthrose comme exposant.

3.4 Impact des comorbidités sur l'arthrose

3.4.1 Maladies cardiovasculaires

Calders et van Ginckel (143) ont mis en évidence que la présence de comorbidités aggravait la douleur et la fonction physique des patients avec arthrose de hanche et de genou. Ainsi, à partir d'une méta-analyse basée sur 4 études, ils ont conclu que la présence de maladie cardiaque et/ou hypertension était prédictive d'une aggravation de la fonction chez les patients avec arthrose.

Dans une analyse post hoc d'une étude de phase III sur l'efficacité du ranélate de strontium sur la gonarthrose (SEKOIA), Courties et al (144) ont étudié, l'association entre maladie coronarienne et devenir clinique de l'arthrose de la main. Sur l'analyse transversale, l'arthrose de la main symptomatique était associée avec la maladie coronarienne (définie par un IDM, un angor, une coronaropathie par maladie /insuffisance

/occlusion /sténose /thrombose) avec un OR à 3,59, IC95% [1,78, 7,26]), mais pas avec le syndrome métabolique. Sur l'analyse longitudinale, avec un suivi moyen de 2.6 ans, une aggravation clinique de l'arthrose de la main était aussi associée avec la maladie coronarienne (OR=2,91, IC95% [1,02, 8,26]). La progression radiographique n'a pas révélé de facteurs associés.

Synthèse: Les données actuelles nous permettent de supposer que la présence de comorbidités et/ou maladies cardiovasculaires majore le risque d'arthrose symptomatique, sous réserve de l'absence d'ajustement sur l'activité physique parmi ces études.

3.4.2 Diabète

Dans une méta-analyse, Louati et al (139) ont évalué l'association entre arthrose et diabète. Concernant le risque d'arthrose (défini cliniquement ou radiographiquement ou sur registre) chez les patients atteints de diabète versus non diabétiques, à partir de 17 études incluses, le risque était significatif avec un OR à 1,46, IC95% [1,08, 1,96], avec cependant une haute hétérogénéité ($I^2=88\%$). L'association était plus importante en excluant les études déclaratives pour le diagnostic de diabète, avec un OR à 1,58, IC95% [1,14, 2,20], avec une hétérogénéité similaire.

Cependant dans cette méta-analyse, les études retenues pouvaient être basées sur des cohortes ou être transversales, et la définition de l'arthrose était hétérogène, allant du registre à la définition radiographique. De plus, toutes les études incluses n'étaient pas ajustées sur l'IMC, principal facteur confondant.

Dans une seconde méta-analyse, Williams et al (145) ont évalué l'association entre la progression ou le développement de l'arthrose (toute localisation) avec le diabète. A partir des 7 études incluses avec ajustement sur l'IMC, était retrouvé un OR à 1,25, IC95% [1,05, 1,46].

Dans la cohorte OAI, Shirinsky et al.(146) ont montré que le diabète traité était associé à une réduction de la progression radiographique de la gonarthrose (OR=0,66, IC95% [0,44, 0,98]).

3.4.3 Hypertension

Une méta-analyse de Zhang et al (147) en 2017, a évalué l'association entre l'arthrose du genou définie radiographiquement par $KL \geq 2$ ou symptomatique ($KL \geq 2$ avec douleurs) et l'HTA. A partir de 8 études incluses, dont 2 cohortes et 6 études cas-témoins, une association significative était retrouvée pour l'arthrose radiographique avec un OR à 2,01, IC 95% [1,28, 3,15] et pour l'arthrose symptomatique avec un OR à 1,49, IC 95% [1,26, 1,7] avec une hétérogénéité faible et l'absence de biais retrouvés. L'HTA augmente donc de 1.5 à 2 fois le risque de gonarthrose radiographique et symptomatique respectivement.

3.4.4 Dyslipidémie

Une première méta-analyse en 2017 de Baudart et al (148), a évalué parmi 48 études retenues (29 transversales, 10 cohortes et 9 cas-control), une prévalence moyenne de la dyslipidémie de $30.2 \pm 0.6\%$ dans le groupe arthrose contre $8.0\% \pm 0.1\%$ dans le groupe sans arthrose. Parmi 13 études incluses, le risque de dyslipidémie entre patients avec arthrose versus sans arthrose était significativement augmenté avec un OR à 1,98, IC 95% [1,43, 2,75] mais avec une hétérogénéité forte. En ne retenant que les 6 articles où l'arthrose respectait les critères de l'"*European League Against Rheumatism*" (EULAR) ou radiographiques, avec une faible hétérogénéité, le risque de dyslipidémie augmentait avec un OR à 2,64, IC 95% [2,14, 3,26].

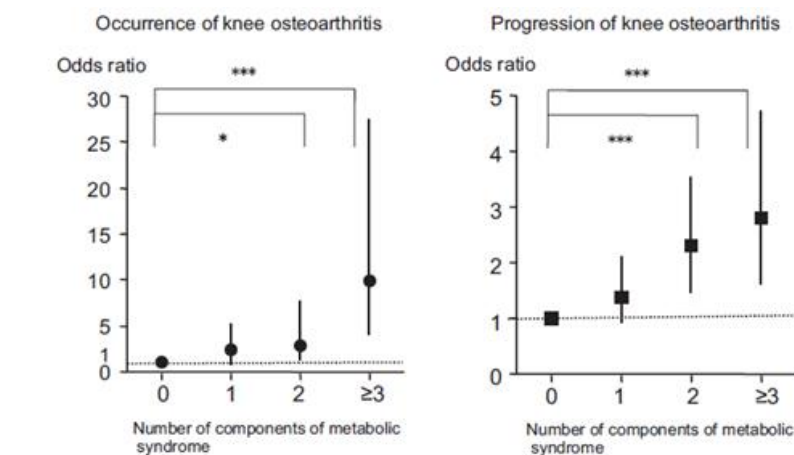
Une seconde méta-analyse de Xiong et al (149) en 2020, a évalué l'association entre la dyslipidémie et l'arthrose. 4 études de cohortes étaient incluses. Il n'a pas été retrouvé d'association significative avec un RR à 1,00, IC 95% [0,85, 1,14] avec une faible hétérogénéité.

3.4.5 Syndrome métabolique

Dans une méta-analyse de 2020, Xie et al (150) ont évalué l'association entre le syndrome métabolique et ses composants, et l'arthrose radiographique définie par le $KL \geq 2$ ou la prothèse. A partir de 18 cohortes, 4 études cas témoins et 18 études transversales, ils ont retrouvé une association avec le syndrome métabolique avec un OR à 1,418, IC 95% [1,162, 1,730], l'hypertension (OR à 1,701, IC 95% [1,411, 2,052] et l'hyperglycémie (OR à 1,225, IC 95% [1,054, 1,424]. A partir des études symptomatiques, les résultats étaient similaires, avec le syndrome métabolique (OR à 1,174, IC 95%

[1,034, 1,332], l'hypertension (OR à 1,324, IC 95% [1,186, 1,478]), mais pas d'association avec l'hyperglycémie (OR à 0,975, IC 95% [0,860, 1,106]). Il n'était pas retrouvé d'associations de la dyslipidémie avec l'arthrose radiographique (OR 1,216, IC 95% [0,968, 1,529]) ou symptomatique (OR à 1,050, IC 95% [0,961, 1,146]).

A partir de la cohorte ROAD, Yoshimura et al (151) ont montré que le risque de progression et d'incidence de l'arthrose du genou augmentait avec le nombre de composants du syndrome métabolique (figure 29).



*:p < 0.05,***:p < 0.001

Multivariate logistic regression analysis using the occurrence or progression of KOA (over 3 years, 1: yes, 0: no) as the objective variable and the number of MS components as the explanatory variable, after adjusting for age, gender, region (0: coastal area, 1: mountainous area), smoking (0: ex- or non-smoker, 1: current smoker), alcohol consumption (0: ex- or non-drinker, 1: current drinker), bicycling every day (0: no, 1: yes), regular exercise (0: no, 1: yes), and past history of knee injuries (0: no, 1: yes).

Figure 27 : incidence et progression de la gonarthrose en fonction du nombre de composant du syndrome métabolique (150)

Cependant, telles que décrites dans la revue de la littérature de Li et al (152), les données sur l'association avec le syndrome métabolique sont insuffisantes, du fait d'un ajustement insuffisant notamment sur l'IMC, et à un nombre d'études longitudinales insuffisant.

A partir des données d'une cohorte où l'arthrose était définie cliniquement, Visser et al (153) ont montré que la gonarthrose était d'avantage associée au surpoids qu'au syndrome métabolique. Ce qui expliquerait qu'une fois ajusté à l'IMC, l'effet soit difficile à mettre en évidence.

Ils ont aussi montré une association entre arthrose du genou, de la main ou de la main et genou, avec les différents types de profils de graisse (poids, masse maigre et masse grasse) ajustés pour âge, sexe, taille, fumeur, éducation, ethnie, syndrome métabolique, hypertension, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, HDL bas :

Associations of surrogates for mechanical stress with different types of OA (individuals without OA served as reference)							
	OR (95% CI)						
	Knee OA			Knee and hand OA		Hand OA	
	SD	Adjusted*	Adjusted incl. metabolic factors†	Adjusted*	Adjusted incl. metabolic factors†	Adjusted*	Adjusted incl. metabolic factors†
Weight (kg)	15.95	1.55 (1.39 to 1.73)	1.49 (1.32 to 1.68)	1.52 (1.31 to 1.76)	1.51 (1.29 to 1.78)	1.25 (1.09 to 1.42)	1.12 (0.96 to 1.32)
Fat-free mass (kg)	11.68	2.33 (1.83 to 2.96)	2.05 (1.60 to 2.62)	2.29 (1.63 to 3.22)	2.17 (1.52 to 3.10)	1.43 (1.06 to 1.93)	1.17 (0.83 to 1.63)
Fat mass (kg)	9.97	1.43 (1.30 to 1.57)	1.37 (1.24 to 1.52)	1.42 (1.25 to 1.61)	1.41 (1.22 to 1.63)	1.21 (1.09 to 1.35)	1.11 (0.97 to 1.27)

Results are based on weighted analyses of the study population.
 All ORs express the risk of OA per SD of the independent variable.
 *Adjusted for age, sex, height, smoking, education, ethnicity.
 †Adjusted for age, sex, height, smoking, education, ethnicity, metabolic syndrome, hypertension, hyperglycaemia, hypertriglyceridaemia, low high density lipoprotein cholesterol, OA, osteoarthritis.

Figure 28 : Association de l'arthrose et du surpoids ajusté sur les composants du syndrome métabolique (153)

Ils ont ensuite montré une association entre le syndrome métabolique et l'arthrose de la main, tandis qu'elle n'était pas significative pour le genou.

Associations of surrogates for systemic processes with different types of OA (individuals without OA served as reference)							
	OR (95% CI)						
	Knee OA			Knee and hand OA		Hand OA	
	SD	Adjusted*	Adjusted incl. weight†	Adjusted*	Adjusted incl. weight†	Adjusted*	Adjusted incl. weight†
Fat mass (kg)	9.97	1.43 (1.30 to 1.57)	0.88 (0.61 to 1.26)	1.42 (1.25 to 1.61)	1.03 (0.51 to 2.11)	1.21 (1.09 to 1.35)	1.17 (0.74 to 1.86)
Metabolic syndrome		1.56 (1.24 to 1.97)	1.08 (0.85 to 1.39)	1.48 (1.07 to 2.05)	1.03 (0.72 to 1.46)	1.62 (1.23 to 2.13)	1.46 (1.06 to 2.02)

Results are based on weighted analyses of the study population.
 The OR of fat mass expresses the risk of OA per SD.
 *Adjusted for age, sex, smoking, education, ethnicity, height.
 †Adjusted for age, sex, smoking, education, ethnicity, height, weight.
 OA, osteoarthritis.

Figure 29 : Association de l'arthrose et du syndrome métabolique ajusté sur le poids (153)

3.4.6 Athérosclérose : atteinte macrovasculaire

Karasik et al, dans une première étude transversale (154), n'ont pas montré d'association significative entre la calcification de l'aorte abdominale et l'arthrose radiographique de la main. Une autre étude (155) évaluait l'association entre la présence de calcifications artérielles des membres inférieurs et l'incidence de l'arthrose du genou ou de la hanche sur 8 ans. L'analyse était stratifiée sur le sexe avec un effet protecteur chez les hommes avec un OR à 0,70, IC 95% [0,54, 0,90], et un risque augmenté chez les femmes avec un OR à 2,51, IC 95% [1,57, 4,03]. Saleh et al (156), sur une cohorte transversale n'ont pas retrouvé d'association significative entre la vitesse d'onde de pouls (mesurée en fémorale et carotide) et l'arthrose radiographique de la main après ajustement sur l'âge, l'IMC, le sexe, la pression artérielle systolique et diastolique, le tabagisme et le diabète.

Sur une cohorte prospective (Rotterdam), Hoeven et al (157) ont d'abord étudié, en transversal, l'association entre l'épaisseur de la média-intima au niveau des carotides et la présence de plaques d'athérome avec l'arthrose définie par la radiographie. Lors de

l'analyse avec arthrose prévalente, ils ont montré que l'épaisseur média-intima est un facteur de risque d'arthrose du genou uniquement chez la femme (non significatif sur la présence de plaques et l'arthrose de la main ou de la hanche). Sur l'analyse sur la progression de l'arthrose, évaluée chez la femme, ils ont montré que l'épaisseur intima média était un facteur de risque de progression de l'arthrose de la main au niveau des MCP avec un OR à 2,9, IC 95% [1,18, 6,93] (non significatif sur les autres localisations, IPP, IPD, genoux, hanche ou avec la présence de plaque comme exposant).

Jonsson et al (158) à partir d'une cohorte prospective sur 5 ans, (après ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC, la prise de statines, l'activité physique, l'HbA1c, l'hypertension, le cholestérol total, la microalbuminurie, les AINS et traitement anti-hypertenseur), ont montré que le rétrécissement artériolaire rétinien était associé à l'arthrose de la main prévalente avec un OR à 1,10, IC 95% [1,03, 1,17] mais aussi au risque de pose de prothèse du genou lors du suivi sur 5 ans avec un OR à 1,26, IC 95% [1,01, 1,57].

Il a été aussi postulé que l'athérosclérose via des perturbations circulatoires pourrait avoir un rôle dans l'initiation et la progression structurale de l'arthrose, en provoquant des dommages de la synoviale et l'os sous chondral, causant ainsi une augmentation des cytokines ou affectant l'intégrité mécanique de l'os sous chondrale ou du cartilage (114,157).

Synthèse : Il existe donc des arguments en faveur d'une association entre arthrose et atteinte macro-vasculaire.

3.4.7 Microcirculation

Les atteintes microvasculaires rétiniennes (rétrécissement artériolaire et élargissement des veinules) sont associées avec un risque à long terme de diabète de type 2, d'HTA, d'obésité et de dyslipidémie. Elles sont aussi associées à des complications micro et macrovasculaires telles que la mortalité cardiovasculaire et les AVC. Ainsi, la dysfonction endothéliale et l'inflammation pourraient être des mécanismes impliqués dans le développement de plusieurs changements microvasculaires rétiniens chez les patients diabétiques, hypertendus et avec d'autres désordres métaboliques. (159).

Davies-Tuck et al (160) chez des sujets asymptomatiques, avec une IRM du genou, d'âge moyen de 58ans, ont rapporté que le calibre des vaisseaux rétiniens était plus large chez les sujets avec lésions médullaires comparés à ceux sans lésion, ceci

indépendamment de l'âge, du sexe et de l'IMC. Les auteurs suggèrent un rôle causal de la pathologie microvasculaire dans la pathogénie de la gonarthrose.

Synthèse : Il y a donc des éléments restant à confirmer d'une association ou d'une interconnexion entre vasculopathie micro et macro vasculaire et l'arthrose.

4 Objectif et hypothèse

Au vu des données à ce jour, il reste à déterminer si l'arthrose et les comorbidités cardiovasculaires ne font que coexister chez des patients partageant des facteurs de risque communs, ou si des mécanismes physiopathologiques partagés sous-tendent une interconnexion entre ces pathologies.

Afin d'explorer le rôle des comorbidités cardiovasculaires dans le développement et la progression structurale de l'arthrose, il n'existe pas à notre connaissance de méta-analyse n'ayant retenu que les articles basés sur des cohortes longitudinales uniquement, explorant l'incidence et la progression de l'arthrose sur radiographie ou par la pose de prothèse.

Nous avons ainsi réalisé deux méta-analyses, l'une portant sur l'incidence, l'autre sur la progression structurale, évaluant l'association avec les comorbidités cardiovasculaires.

Méta-analyse : Impact des comorbidités cardiovasculaires sur l'incidence radiographique de l'arthrose

1 Méthode

1.1 Source de donnée et recherche

En accord avec les "PRISMA guidelines" (<http://www.prisma-statement.org/>, dernier accès en mars 2020), nous avons réalisé une revue systématique de la littérature. Les articles pertinents ont été sélectionnés à partir de 3 bases de données (PubMed, EMBASE et the Cochrane Library) jusqu'au 14.08.20 ainsi que des principaux congrès de rhumatologie (ACR, EULAR, Osteoarthritis Research Society International (OARSI) et la société française de rhumatologie (SFR)) de 2017 à 2019.

La stratégie de recherche utilisée pour les moteurs de recherche, PUBMED, EMBASE et Cochrane est présentée en annexe.

La qualité des études est évaluée par *the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) scale. Les résultats sont reportés sur 22 items.

https://strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_cohort.pdf

1.2 Sélection des études

Deux auteurs ont indépendamment inclus les études observationnelles longitudinales évaluant l'association entre incidence de l'arthrose et la présence de comorbidités cardiovasculaires. L'incidence de l'arthrose, symptomatique ou non, était définie radiographiquement par $KL \geq 2$ au cours du suivi et $KL \leq 1$ à baseline. Les comorbidités évaluées comme exposants étaient : cardiopathie ischémique, AVC, hypertension artérielle, diabète, hyperglycémie, syndrome métabolique, artériopathie, dyslipidémie. Nous avons choisi de ne pas analyser l'association avec le surpoids ou l'obésité car elle a été clairement établie lors d'une méta-analyse de 2016 pour l'arthrose du genou (98), tandis que l'association est contradictoire pour la main(161,162), avec la réserve que l'IMC n'est qu'un reflet indirect de la masse grasse.

L'ensemble des études incluses est basé sur des cohortes prospectives. Nous avons exclu les articles thérapeutiques, les études observationnelles transversales, les revues, les lettres, les case-report, et les études portant sur l'animal, ainsi que les études en langues autres que anglais ou français. La sélection des articles était basée sur les titres et les résumés puis lorsqu'ils étaient retenus, sur la lecture complète du texte. Lorsque 2 articles évaluaient le même critère de jugement à partir des données d'une même cohorte, celui avec la meilleure qualité méthodologique était retenu.

1.3 Recueil et synthèse des données

Deux auteurs, OY et LC ont indépendamment extrait les données suivantes présentées en tableau: Design de l'étude et population (type d'étude, score de qualité, définition de l'exposant et sa prévalence (diabète, hypertension, dyslipidémie, syndrome métabolique), définition de l'arthrose/ incidence et sa localisation, le nombre de patients suivis, outcome (patient avec arthrose), âge moyen, sexe, indice de masse corporelle (IMC, kg/m²) ou nombre de patients obèses comme potentiel facteur de confusion, les mesures d'associations (risque relatif ou OR ou seulement conclusion sur une association).

1.4 Analyse statistique

Nous avons réalisé une analyse comparative en utilisant les études longitudinales évaluant l'association entre comorbidités cardiovasculaires et incidence de l'arthrose avec une variable binaire. Etaient analysées ensemble la gonarthrose et l'arthrose de hanche, et celle de la main séparément. Les données des différents articles ont été regroupées pour réaliser une méta-analyse via le logiciel REVMAN 5.4 software. Puis si possible, une analyse était réalisée en évaluant l'association avec l'arthrose symptomatique, et stratifiée par le sexe.

L'hétérogénéité entre les différents articles sélectionnés a été mesurée par le χ^2 du test de Cochran avec un degré de significativité à 0,05 et une mesure de l'indicateur I^2 . Ainsi, $OR > 1$ et $p \leq 0.05$ signifie un risque augmenté d'incidence de l'arthrose chez les patients avec la variable étudiée. Les valeurs de I^2 égales à 25%, 50% et 75% représentent respectivement une hétérogénéité basse, modérée et forte. L'ensemble des résultats ont été exprimés sous forme de Forrest-plot. Un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour la méta-analyse lorsque l'hétérogénéité mesurée avec un modèle à effets fixes était jugée importante ($> 50\%$).

2 Résultats

2.1 Caractéristiques des études incluses

La sélection des articles est reportée sur le Flow chart (figure 33). Nous avons identifié 303 publications sur les bases de données, 2 abstracts de congrès. Parmi ces publications, huit articles ont été inclus dont les caractéristiques sont reportées sur le tableau 1 et 2. La sélection inclut 2 abstracts.(163,164). Evaluant une même association sur une variable commune, deux études (163,165) sont basées sur la cohorte MOST et évaluent l'association entre l'incidence de l'arthrose du genou et l'association avec le diabète. Les données de l'article de Kuusalo et al (163), basées sur un abstract, étaient utilisées lorsqu'elles manquaient dans l'article de Roger-Soders et al (165). La recherche manuelle n'a pas retrouvé d'article supplémentaire.

Concernant le diabète, cinq études (146,151,163,165,166) évaluaient l'incidence de la gonarthrose, et une concernait celle de la hanche (167). Pour l'HTA, trois études avec la gonarthrose (151,166,168). Pour la dyslipidémie, trois concernaient le genou (151,166,169). Pour le syndrome métabolique, trois les genoux (151,164,166). Pour les maladies cardiovasculaires, une portait sur le genou (163), et une, sur la hanche (167).Les résultats sont présentés dans le tableau 1 et 2.

Concernant l'association avec la main, une seule étude répondait aux critères d'inclusion, celle de Strand et al (170), mais faute de données suffisantes pour l'inclure dans une méta-analyse, elle a été exclue. Pour ces mêmes raisons, l'étude évaluant l'association des calcifications artérielles avec l'arthrose de la hanche et du genou (155) a été exclue. Idem, pour trois études (168,171,172) car elles ne présentaient pas les résultats avec une variable binaire.

Les analyses statistiques ont au minimum comme covariables l'âge, le sexe et l'IMC, excepté pour l'abstract de l'étude de OREIRO VILLAR (164) pour lequel il n'était pas précisé si des covariables étaient prévues.

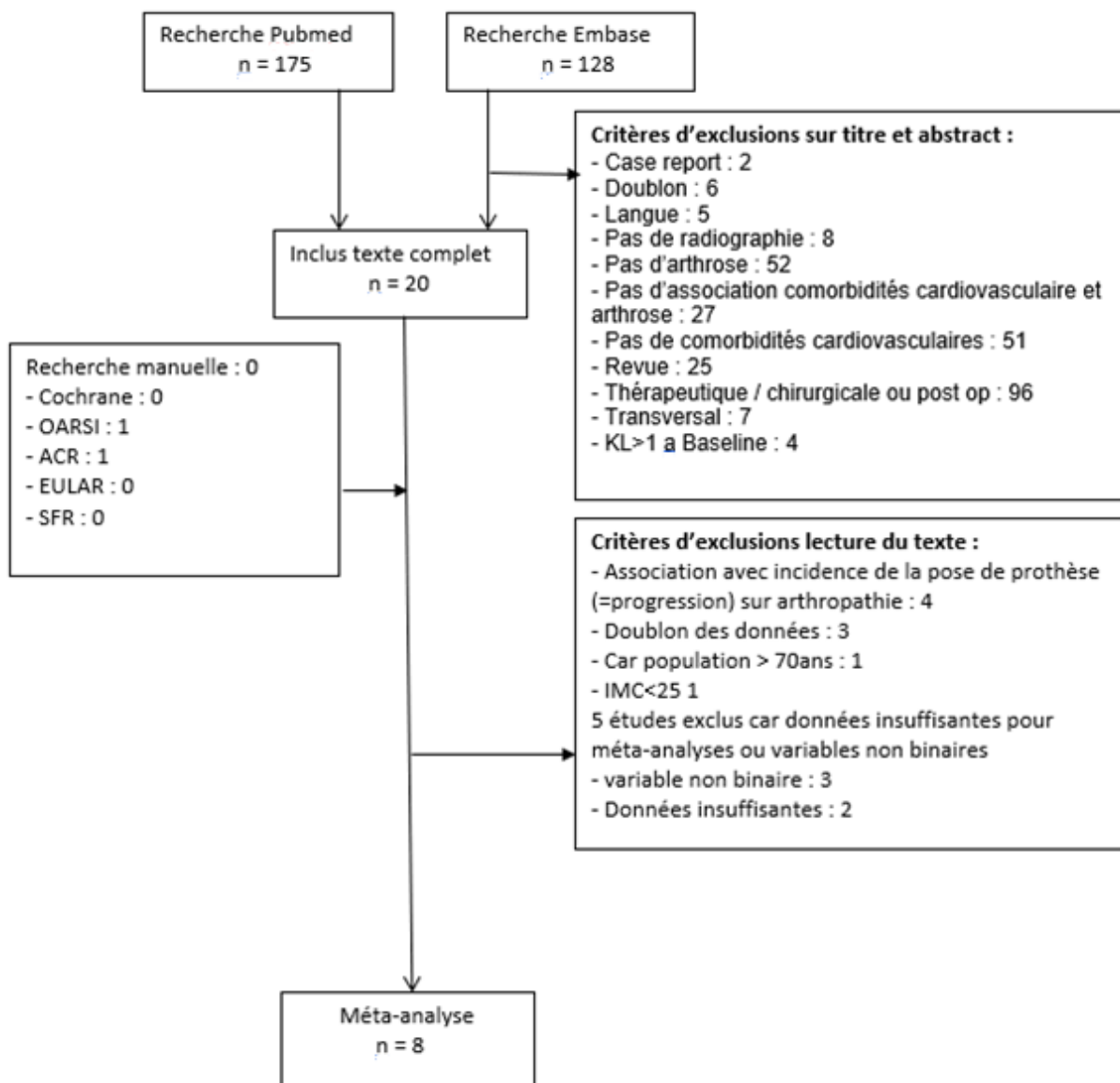


Figure 30 : Flow chart incidence

2.2 Qualité des études sélectionnées

Le score obtenu sur 22 selon l'échelle de STROBE est reporté dans les tableaux 1 et 2. Les scores bas correspondent aux résultats obtenus à partir d'abstract.

Auteur	année	Cohorte / pays	Articulation	exposant	durée de suivi	Date de début d'inclusion	définition incidence	Inclusion	Exclusion
<u>ALVAREZ et al</u>	2020	JoCo / USA	Hanche	Diabète Maladies cardiovasculaires	12ans	recueil initial des données 1991-1997 et enrichissement en 2003-2004	KL ≥ 2	Radiographies si >50ans chez la femme	<45ans traumatisme de hanche
<u>KUUSALO et al</u>	2017	MOST / USA	Genoux	Diabète Pathologies cardiovasculaires	5ans	NC	KL ≥ 2	NC	NC
<u>NIU et al</u>	2017	Framingham Heart Study Offspring cohort / USA	Genoux	Diabète, HTA, TG, HDL, Syndrome métabolique	10ans	1992-95	KL ≥ 2	âge >40ans	Genou avec arthrose prévalente initialement
<u>Oreiro-Villar et al</u>	2017	PROCOAC/ Espagne	Genoux	Syndrome métabolique	9ans	NC	KL ≥ 2	NC	NC
<u>Rogers-Soeder et al</u>	2018	MOST/USA	Genoux	Diabète	7ans	NC	KL ≥ 2 ou TKR	Homme et femme entre 50-79 ans avec ou à risque d'arthrose du genou	PTG bilatéral, incapacité de marcher sans assistance, ou participer au suivi, traitement par insuline. KL ≥ 2 à un ou au 2 genoux initialement
<u>Shirinsky et al</u>	2017	OAI/USA	Genoux	Diabète	4 ANS	Février 2004 et mai 2006	combinaison de pincement et KL ≥ 2	âge entre 45 et 79ans	Diagnostic de diabète au cours du suivi, KL ≥ 2 à un genou initialement
<u>YOSHIMURA et al</u>	2012	ROAD/japon	Genoux	Diabète, HTA, HDL Syndrome métabolique	3 ANS	2005-2007	KL ≥ 2		KL ≥ 2 initialement
<u>Zhou et al</u>	2017	Dongfeng-Tongji cohort/Chine	Genoux	TG, HDL LDL Cholestérol total	4.91 (0.49)	2008	KL ≥ 2		Chirurgie du genou pour traumatisme, arthrose du genou secondaire. Ou PR

légende : † = abstract, £ Non ajusté sur IMC, NC = Non connu, HTA = hypertension, IMC = indice de masse corporel, OA+ : cohorte avec incidence, OA- = cohorte sans incidence, MetS = syndrome métabolique, KL = Kellgren et Lawrence,

Tableau 1 : Caractéristiques des études - Incidence

Auteur	Outcome	âge Moy (SD)	sexe	IMC (Kg/m2)	Analyse statistique	Covariable	STROBE quality
ALVAREZ et al	Transition en 4 états avec A = pas d'arthrose ni symptômes, C = symptômes uniquement, B = Arthrose asymptomatique, D = arthrose symptomatique. Incidence arthrose (A à B ou C à D), développement de symptômes (A à C ou B à D), ou résolution des symptômes (C à A ou D à B).	62.2 (9.8)	61,2% de femmes	IMC > 30 : 40%	time-to-event analysis with Markov multi-state models	les valeurs de base de l'année de naissance, de la cohorte d'étude, de l'âge, du sexe, de l'ethnie, de l'éducation, des valeurs temps-dépendants l'obésité, du diabète, des maladies cardiovasculaires, traumatismes de hanches	22
KUUSALO et al	1. Incidence arthrose radiographique 2. Incidence arthrose symptomatique	60.7 (7.7)	NC	29.1±4.7kg/m2	logistic regression	âge, sexe, ethnie, IMC, traumatisme/chirurgie du genou, activité physique, et corrélation entre les genoux	11
NIU et al	1. Incidence arthrose radiographique 2. Incidence arthrose symptomatique	54.2 (8.1)	femmes : 55,1%	Hommes : NoMetS : 27.1 (3.2) MetS : 30.9 (3.8) Femmes : NoMetS : 24.9 (3.9) MetS : 30.7 (5.6)	Sex specific analysis Generalized estimating equation	Age, sexe, éducation, tabac, activité physique, alcool, IMC.	22
Oreiro-Villar et al	Incidence arthrose radiographique	63,86 [32-88] (cohorte progression + incidence)	75,6% de femmes (progression + incidence)	NC	Cox regression models with Kaplan-Meier survival curves and chi-square contingency tables	NC	7
Rogers-Soeder et al	Incidence arthrose radiographique	60.6±7.8	58% de femmes	29.1±4.9	analysis of variance (ANOVA) for continuous variables chi-squared test for categorical variables	âge, sexe, ethnie, site de la clinique, visite (time to event and time-) et temps dépendant de l'IMC à chaque visite,	20
Shirinsky et al	Incidence arthrose radiographique	D- : 59.42 (8.79) D+ : 62.37 (9.06)	Femmes : D- : 39.28% D+ : 50.88%	D+ : 31.08 (4.41) D- : 27.35 (4.41)	logistic regression models	IMC, âge, ethnie, sexe, tabac, éducation, antécédent de chirurgie du genou, antécédent familiale d'arthroplastie du genou, activité physique (PASE), subcohorte,	22
YOSHIMURA et al	Incidence arthrose radiographique	OA- : 58.2 (11.8) OA+ : 67.3 (8.2)	femmes : 60,1%	OA- : 22.4 (3.2) OA+ : 23.6 (2.9)	in continuous variables : analysis of variance multivariate logistic regression analysis.	âge, sexe, région d'habitats, tabac, alcool, vélo quotidien, activité régulière, antécédent de lésion du genou, et autres facteur de risque : IMC, PAS, HDL-cho, HbA1c, mutuellement	21
	Incidence arthrose radiographique	OA+ : 66.9 ± 7.3 OA- : 60.7 ± 8.4	45,6% d'hommes sur la cohorte transversale (n=13906)	NC	Cox regression models	âge, rapport taille-hanche, sexe	20

Tableau 2 : Caractéristiques des études - Incidence bis

2.3 Association avec l'arthrose du genou ou de la hanche

2.3.1 Association avec le diabète

2.3.1.1 Association du diabète avec l'incidence de l'arthrose de genou et hanche

Cinq études (146,151,165–167) ont été retenues, dont une portant sur la hanche (167), présentant des définitions hétérogènes du diabète, allant du "self report" à un dosage sanguin, avec hyperglycémie définie par une glycémie allant de >1g/L à >1.26g/l. Les traitements antidiabétiques pouvaient varier, comme pour l'étude de Rogers Sodars (165) où faisaient partie des critères d'inclusion l'absence d'insuline. La prévalence du

diabète était plus importante dans le groupe sans arthrose qu'avec arthrose, excepté pour une étude (146). Toutefois, aucune association n'était significative parmi ces études.

Arthrose	Auteur	effectif	définition exposant	Outcome n(%)	résultats (IC95%)
Genoux	KUUSALO et al†	2317 genoux / 1181 participants	self-report	RHOA : No : 304 (14.0) YES : 26 (17.2) SxOA : No : 75 (3.7) YES : 8 (5.7)	ROA : OR : 0.81 (0.48-1.38) SxOA : OR : 1.09 (0.47-2.53)
	NIU et al	991	1. HFG >110 mg/dL 2. HFG >100mg/dL		
	Hommes	800 genoux / 445 participants		ROA : HFG >110mg/dL : No 63(9.1) Yes : 15 (14.3) HFG >100mg/dL : No 48 (10.1) Yes : 30(9.2) SxOA : HFG >110mg/dL : No : 30(6.1%) Yes : 23(6.7) HFG >100mg/dL : No : 44 (6.1) Yes : 9 (8.0)	ROA : HFG >110mg/dL RR : 1.1 (0.6,2.2) HFG >100mg/dL RR : 0.8 (0.5,1.4) SxOA : HFG >110mg/dL RR : 0.8 (0.4,1.5) HFG >100mg/dL RR : 0.8 (0.3,1.7)
	Femmes	1003 genoux / 546 participants		ROA : HFG >110mg/dL : No : 92 (10.0) Yes : 13 (15.7) HFG >100mg/dL : No : 76 (9.6) Yes : 29 (13.9) SxOA : HFG >110mg/dL : No : 56(6.9) Yes : 19 (8.6) HFG >100mg/dL : No : 65 (6.9) Yes : 10 (11.1)	ROA : HFG >110mg/dL RR : 0.9 (0.4,1.7) HFG >100mg/dL RR : 0.9 (0.5,1.5) SxOA : HFG >110mg/dL RR : 0.7 (0.4,1.3) HFG >100mg/dL RR : 0.9 (0.4,1.9)
	ROGERS SODER et al	987	self-report de diabète, traitements antidiabétiques, (ie meglistinides, metformine, sulfonylurées, thiazolidinediones) déterminés par une revue des traitements des 30 jours passé ou glycémie \geq 126 mg/dL.	D- : 368 (20,6) D+ : 41 (21,9)	DM statut a Baseline : OR : 0.79 (0.53-1.18) Fasting glucose (per 1 SD) : OR : 0.98 (0.87-1.11) HOMA-IR (per 1SD) OR : 0.89 (0.79-1.01)
	Stratifié par sexe				HOMA-IR(per 1SD) Hommes : OR : 0.80 (0.69-0.94) Femmes : OR : 1.09 (0.89-1.33)
	SHIRINSKY et al	3725 genoux / 1863 participants	self-report de diabète traité et traitement antidiabétique documenté (ADO ou insuline) dans les 30 jours avant recrutement.	D- : 181 (5.17) D+ : 11 (4.8)	Total : OR : 0.53 (0.23-1.25)
	Stratifié par sexe				Hommes : OR : 0.59 (0.18-1.97) Femmes : OR : 0.5 (0.14-1.81)
	YOSHIMURA et al	728	IGT, HbA1c > 5.5% ou traitement	D- : 104 (15.8) D+ : 25 (35.2)	Quantitatif : OR : 1.94 (1.05-3.59) HbA1c (1%) : OR : 1.07 (0.73-1.56)
Hanche	ALVAREZ	3857	Self-report	NC	RHOA : HR : 1.06 (0.68, 1.63) SxRHOA : HR : 1.49 (0.86, 2.59)
	Stratifié par sexe				Femmes : RHOA : HR : 1.03 (0.61, 1.75) SxHOA : HR : 1.42 (0.74, 2.75) Hommes : RHOA : HR : 0.92 (0.56, 1.50) SxHOA : HR : 1.42 (0.78, 2.61)

† = Abstract, NC = non cinnu, HFG = glycémie, ROA = arthrose radiographique, SxOA = arthrose symptomatique, D- = cohorte non diabétique, D+ = cohorte diabétique

Tableau 3 : Résultats études - Diabète sur incidence

La méta-analyse ne retrouve pas d'association significative entre diabète et incidence de l'arthrose avec un OR à 0,99, IC 95% [0,79, 1,23] avec une hétérogénéité à 40%. L'étude de Kuusalo et al (163) n'a pas été incluse dans cette analyse car elle portait sur la même cohorte que celle de Rogers-Soder (165), était plus ancienne et parce que sa qualité méthodologique n'était pas entièrement évaluable car basée sur un abstract.

De même, l'analyse stratifiée sur le sexe à partir de trois études (146,166,167) ne retrouve pas d'association, pour l'homme (OR à 0,95, IC 95% [0,65,1,37]) et pour la femme (OR à 0,85, IC 95% [0,58,1,25]), avec pour chacun, un coefficient d'hétérogénéité à 0%.

Trois études (163,166,167) ont évalué l'association avec l'arthrose symptomatique. La méta-analyse ne retrouve pas d'association avec un OR à 0,99, IC 95% [0,72,1,37] et un coefficient d'hétérogénéité à 21%.

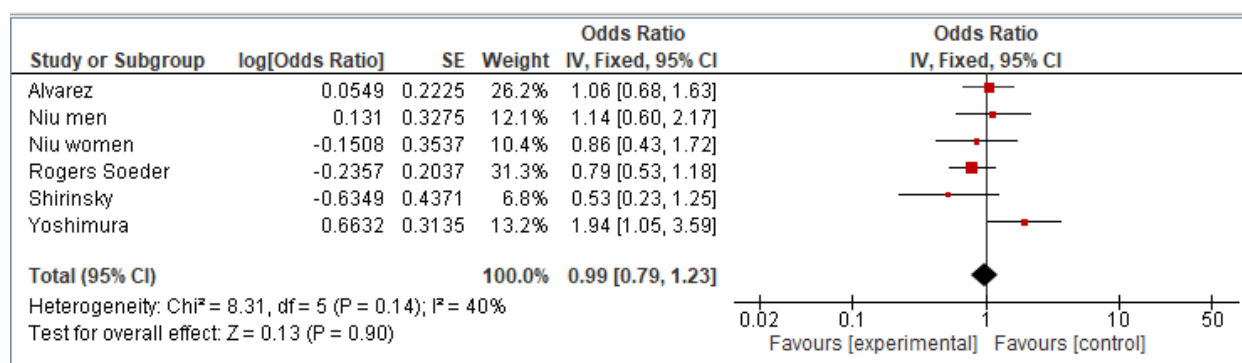


Figure 31 : Diabète - Incidence sur l'arthrose genou et hanche

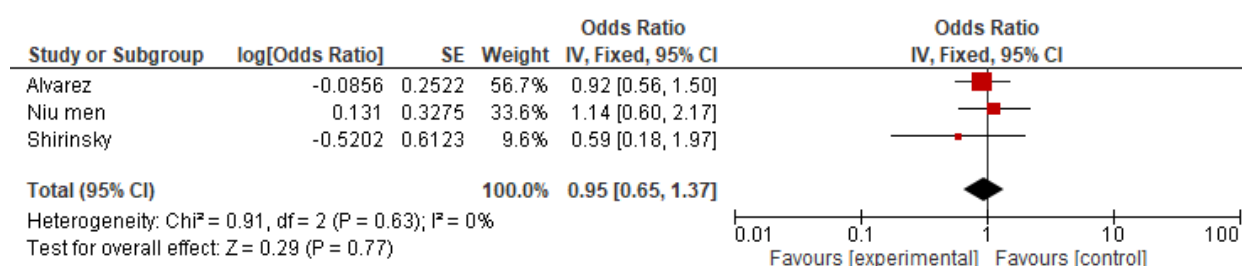


Figure 32 : Diabète chez l'homme - incidence sur l'arthrose genou et hanche

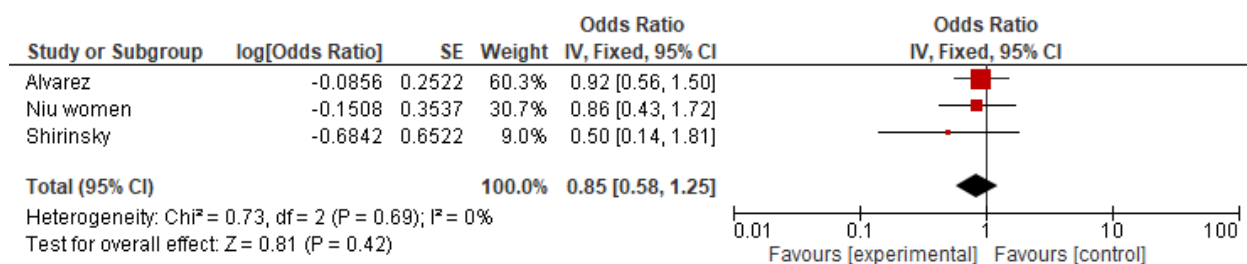


Figure 33 : Diabète chez la femme - incidence sur l'arthrose genou et hanche

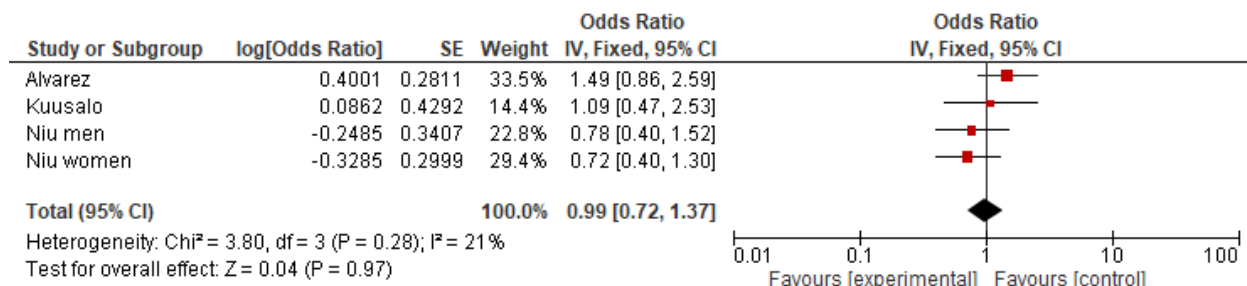


Figure 34: Diabète - Incidence sur genou et hanche symptomatique

2.3.1.2 Association du diabète et incidence de la gonarthrose

Une seule étude, de Alvarez et al, a évalué l'association avec la coxarthrose(167). Ainsi, si on exclut cette dernière étude, la méta-analyse comprenant les 4 études incluses mesurant l'association du diabète avec la gonarthrose (146,151,165,166) ne retrouve pas non plus, d'association significative.

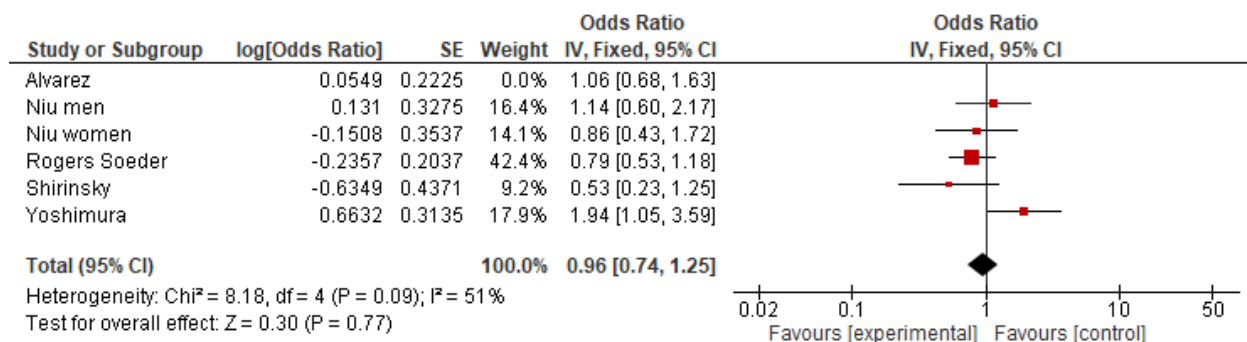


Figure 35 : Incidence du diabète sur la gonarthrose

2.3.2 Association avec l'HTA

Deux études (151,166) ont pu être incluses dans la méta-analyse. La prévalence de l'HTA était plus importante dans le groupe avec arthrose dans les deux études. (85.7 vs 55.6% dans l'étude de Yoshimura et al ; 13.0 vs 7.2% chez l'homme et 15.0 vs 7.9% chez la femme dans l'étude de Niu et al)

Stratifiée par le sexe, il n'y avait pas d'association significative dans l'étude de Niu et al (166) tandis qu'une association significative était retrouvée dans l'étude de Yoshimura et al (151) avec un OR à 2,74, IC 95% [1,30, 5,78]. La méta-analyse était significative avec un OR à 1,47, IC 95% [1,09, 1,98] avec un index d'hétérogénéité à 37%.

Auteur	effectif	définition exposant	outcome n (%)	résultats (IC95%)
NIU		PAS >130mmHg ou PAD > 85mmHg ou traitement		
Hommes	800 genoux / 445 participants		ROA : YES : 46 (13.0) NO 32 (7.2) SxOA : Yes : 36 (9,5) NO : 17 (3,7)	ROA : RR : 1.3 (0.8-2.1) SxOA RR : 1.8 (1.0,3.4)
Femmes	1003 genoux / 546 participants		ROA : Yes : 54 (15.0) NO : 51 (7.9) SxOA : Yes : 46 (11,7) NO : 29 (4,5)	ROA : RR : 1.3 (0.8-2.0) SxOA RR : 1.7 (1.0-3.0)
YOSHIMURA	728	PAS >130mmHg ou PAD > 85mmHg ou traitement	HTA+ : 61 (85,7) HTA- : 365 (55,6)	Qualitatif OR : 2.74 (1.30-5.78) PAS (+1 mm Hg) : OR : 1.01 (1.00-1.03) (+1 mm Hg) OR : 1.01 (0.99-1.04)

Légende : † = Abstract, HTA = hypertension, ROA = arthrose radiographique, SxOA = arthrose symptomatique, HTA- = cohorte sans HTA, HTA+ = cohorte avec HTA

Tableau 4 : résultats des études - HTA sur incidence gonarthrose

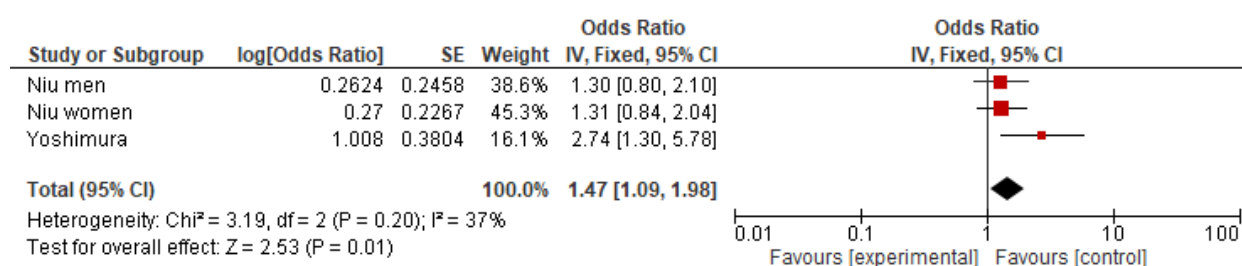


Figure 36 : HTA - incidence gonarthrose

2.3.3 Association avec la dyslipidémie

Trois études (151,166,169) ont évalué l'association entre le HDL bas et l'incidence de la gonarthrose. La prévalence du HDL bas était plus importante dans le groupe avec arthrose dans l'étude de Yoshimura et al (151) (15.6 dans le groupe incidence vs 11.6% dans le groupe sans incidence) et dans le sous-groupe des hommes de l'étude de Niu (12.5 vs 7.8%) et al, et inversement dans celui des femmes (10.0% dans le groupe incidence vs 10.7% dans le groupe sans incidence). La définition du HDL bas était

différemment définie, par HDL<40mg/dL dans l'étude de Yoshimura et al et celle Zhou et al, tandis que la limite était fixée <50mg/dL pour les hommes et <40mg/dL pour les femmes dans l'étude de Niu et al.

Exposant	Auteur	effectif	définition exposant	outcome (%)	résultats (IC95%)
TG					
	NIU		TG >150 mg/dL		
	homme	800 genoux / 445 participants		ROA : YES : 36 (11.6) NO : 42 (8.6) SxOA : YES : 19 (5,9) NO : 34 (6,6)	ROA : RR : 1.3 (0.8,2.2) SxOA : RR : 0.7 (0.4,1.3)
	femme	1003 genoux / 546 participants		ROA : YES : 31 (11.4) NO : 74 (10.1) SxOA : YES : 32 (11,0) NO : 43 (5,8)	ROA : RR : 0.7 (0.5,1.2) SxOA : RR : 1.1 (0.6,1.9)
	Zhou	9062	TG ≥1.70 mmol/L et sans traitement	361 /9062	OR : 1.05(0.79–1.38)
HDL					
	NIU		HDLc (<40 mg/dL chez l'homme, <50 mg/dL chez la femme)		
	homme	800 genoux / 445 participants		ROA : YES : 42 (12.5) NO : 36 (7.8) SxOA : YES : 22 (6,4) NO : 31 (6,3)	ROA : 1.5 (0.9,2.5) SxOA : RR : 0.8 (0.4,1.5)
	femme	1003 genoux / 546 participants		ROA : YES : 34 (10.0) NO : 71 (10.7) SxOA : YES : 30 (8,4) NO : 45 (6,6)	ROA : 0.7 (0.4,1.2) SxOA : RR : 0.8 (0.5,1.4)
	YOSHIMURA	728	HDLc < 40 mg/dL	YES : 11 (15.5) No : 76 (11.6)	Qualitatif : OR 1.20 (0.55-2.59) HDL-cho (+1 mg/dL) OR : 0.989 (0.968-1.009)
	Zhou	9062	HDLc<1.04 mmol/L et sans traitement	361 /9062	OR :0.93(0.65–1.34)
Cholestérol total					
	Zhou	9062	Cholestérol total ≥3.37 mmol/L et sans traitement	361 /9062	OR : 0.95(0.75–1.20)
LDL					
	Zhou	9062	LDLc ≥5.18 mmol/L et sans traitement	361 /9062	OR : 1.10(0.86–1.41)

légende : TG = triglycéride, ROA = Arthrose, SxOA = arthrose symptomatique

Tableau 5 : Résultats des études - Dyslipidémie sur incidence gonarthrose

Aucune ne retrouvait d'association significative. Dans la méta-analyse, il n'y avait pas non plus d'association significative avec un OR à 1,02, IC 95% [0,74,1,39] et un index d'hétérogénéité modérée de 33%.

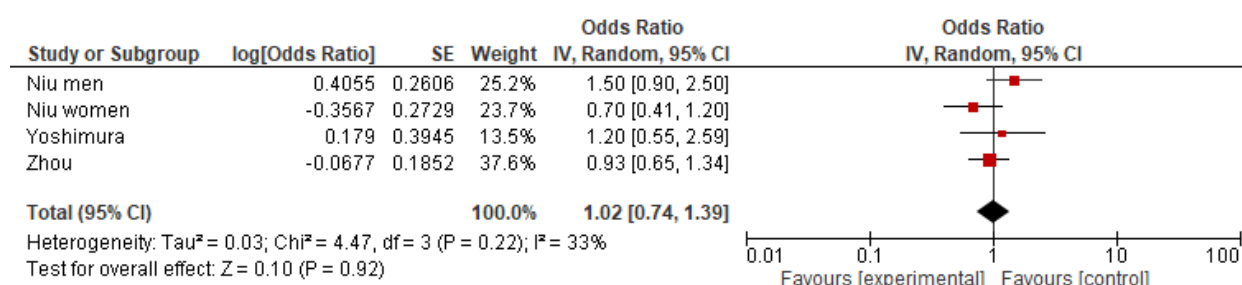


Figure 37 : HDL - incidence de la gonarthrose

Evaluant l'association avec une hypertriglycémie, deux études ont été retenues (166,169). Dans l'étude de Niu et al, la prévalence de la variable était plus importante dans le groupe arthrose chez les hommes (46,1 vs 38,0%) contrairement au groupe des femmes (29,5 vs 36,7%), mais il n'a pas été retrouvé d'association significative dans aucun des deux groupes.

La prévalence n'est pas connue dans l'étude de Zhou et al (169). Dans la méta-analyse, il n'a pas été retrouvé d'association significative avec un OR à 1,02, IC 95% [0,82,1,27] et un index d'hétérogénéité modérée de 27%.

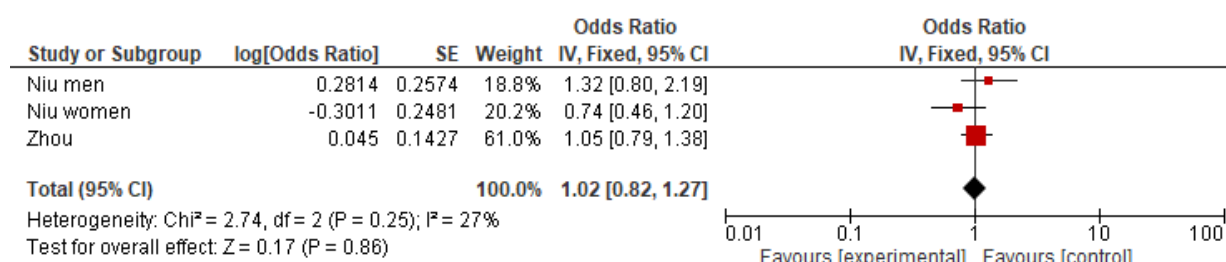


Figure 38 : Hypertriglycémie - incidence de la gonarthrose

Seule l'étude de Zhou et al (169) a évalué l'association avec le cholestérol total et le LDL, aucune association significative n'a été retrouvée.

2.3.4 Association avec le syndrome métabolique

Trois études (151,164,166) ont évalué l'association de l'incidence de la gonarthrose avec le syndrome métabolique, avec des définitions similaires. La prévalence du syndrome métabolique n'était disponible que dans l'étude de Niu et al (166), et était plus importante dans le groupe avec arthrose, dans le sous-groupe des hommes comme pour les femmes.

Les études de Yoshimura et al (151) et Oreiro villar et al (164) montraient un risque augmenté d'incidence de l'arthrose avec des OR à 8,38, IC 95% [3,12, 22,5] et 12,3, IC 95% [3,037, 55,051] respectivement, tandis qu'il n'était pas retrouvé d'association après stratification sur le sexe dans l'étude de Niu et al. En méta-analyse, un risque augmenté d'incidence de l'arthrose est retrouvé avec un OR à 2,96, IC 95% [1,00, 8,77], avec un index d'hétérogénéité élevé à 88%.

Pourrait se discuter de retirer les résultats de l'étude d'Oreiro villar et al (164). Cependant, cela n'améliorerait pas l'index d'hétérogénéité, puisque les résultats de cette dernière semblent cohérents avec celle de Yoshimura et al (151).

Auteur	effectif	définition exposant	outcome (%)	résultats (IC95%)
NIU		1.ATP III 2.ATP III modifié		
Hommes	800 genoux / 445 participants		ROA : ATP III : YES : 35 (16.4) NO : 43 (7.3) ATP III m : YES : 37 (14.1) NO : 41 (7.6) SxOA : ATP III : YES : 18(8,2) NO : 35 (5,7) ATP III m : YES : 27 (9,5) NO : 26 (4,7)	RAO : ATP III : RR : 1.5 (0.9,2.6) ATP III m RR : 1.2 (0.7,2.0) SxOA : ATP III : RR : 0.8 (0.4,1.6) ATP III m RR : 1.3 (0.6,2.5)
Femmes	1003 genoux / 546 participants		ROA : ATP III : YES : 31 (14.6) NO : 74 (9.4) ATP III m : YES : 34 (14.4) NO : 71 (9.3) SxOA : ATP III : YES : 32 (13,7) NO : 43 (5,4) ATP III m : YES : 33 (12,8) NO : 42 (5,4)	ROA : ATP III : RR : 0.8 (0.5,1.4) ATP III m RR : 0.8 (0.5,1.4) SxOA : ATP III : RR : 1.2 (0.7,2.1) ATP III m RR : 1.1 (0.6,2.0)
Oreiro-Villar † £	984 (progression + incidence)	périmètre abdominale + 2 paramètres parmi : triglycérides > 200 mg/dL, low HDL (<35 mg/dL), hypertension, Glycémie >110 mg/dL.	NC	HR : 12.931 (3.037-55.051)
YOSHIMURA	728	Surpoids = IMC > 25 kg/m ² , PAS > 130 mm Hg et/ou PAD > 85 mm Hg, HDL < 40 mg/dL et intolérance au glucose, HbA1c > 5,5% ou traitement,	NC	0 vs 1 composant OR : 2.16 (0.90-5.20) 0 vs 2 composant OR : 2.49 (0.95-6.55) 0 vs 3 composant OR : 8.38 (3.12-22.5)

Légende : † = abstract £ Non ajusté sur IMCNC = Non connu, PAS = pression artérielle systolique, PAD = pression artérielle diastolique, ROA = arthrose, SxOA = arthrose symptomatique, ATP III = Syndrome métabolique si : Critères ATP III = Périmètre abdominal ≥ 94 cm chez l'homme, ≥ 80 cm chez la femme. + 2 critères parmi : triglycérides ≥ 150 mg/dL mmol/L, HDL (< 40 mg/dL chez l'homme, < 50 mg/dL chez la femme) ou traitement, PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg ou traitement, glycémie si > 110 mg/ml. ATP III m = syndrome métabolique si glycémie > 100 mg/ml

Tableau 6 : résultats des études - syndrome métabolique - incidence de la gonarthrose

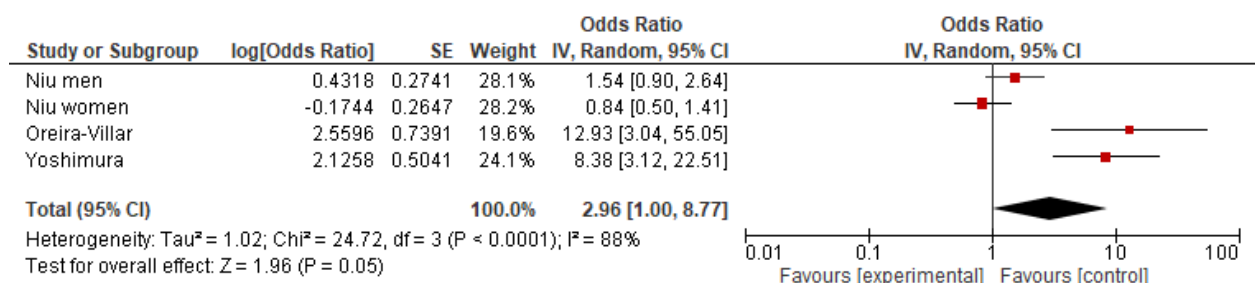


Figure 39 : Syndrome métabolique - incidence gonarthrose

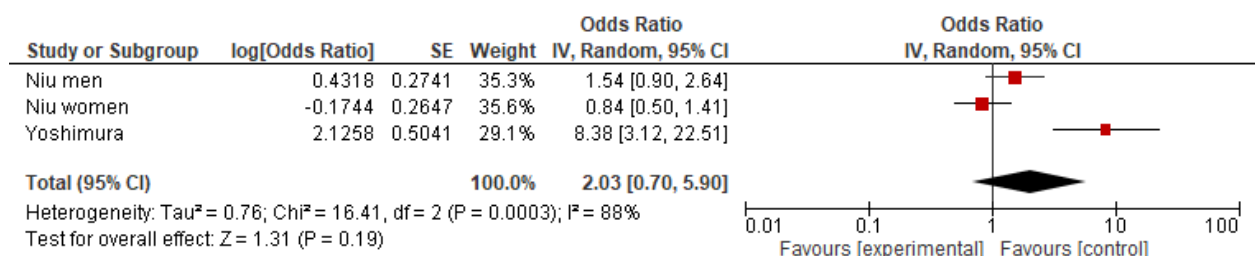


Figure 40 : Syndrome métabolique - incidence gonarthrose ajusté sur l'IMC

2.3.5 Association avec une maladie cardiovasculaire

Sur la hanche, l'étude d'Alvarez (167) ne présente pas d'association significative que cela soit pour l'arthrose asymptomatique comme symptomatique.

Sur le genou, l'étude de Kuusalo et al (163) ne retrouvait pas d'association significative, même stratifiée sur le sexe et même si la prévalence était plus importante dans le groupe arthrose: 7,8 vs 6,2%. En méta-analyse, il n'était pas retrouvé d'association significative avec l'arthrose avec un OR de 1,07, IC 95% [0,81, 1,40] et un index d'hétérogénéité élevé. De même avec l'arthrose symptomatique avec un OR à 1,08, IC 95% [0,71, 1,66] et une hétérogénéité à 0%.

Arthrose	Auteur	effectif	définition exposant	outcome (%)	résultats (IC95%)
hanche					
	ALVAREZ	3857	Self report : a baseline ; IDM , autres pathologies cardiaques, AVC ; premier suivi : ajout d'un angor, insuffisance cardiaque ; deuxième suivi ; ajout d'une maladie vasculaire périphérique	NC	ROA : HR 1.34 (0.97, 1.85) sxROA : HR 1.07 (0.65, 1.78)
	Stratifié sur le sexe				Femmes : ROA : 1.42 (0.98, 2.05) SxOA : 1.23 (0.70, 2.17) Hommes : ROA : HR : 1.08 (0.53, 2.19) SxOA : HR : 0.68 (0.21, 2.17)
Genoux					
	KUUSALO †	2317 genoux / 1181 participants	self report : IDM, AVC, AIT, pontage cardiaque ou jambier, traitement de l'insuffisance cardiaque	ROA : No : 306 (14,6) Yes : 24(11,0) SxOA No : 74(3,7) Yes : 9(4,4)	ROA : OR : 0,61 (0,37-1,02) SxOA : OR : 1,11 (0,50-2,44)

Légende : † = abstract, IDM = infarctus du myocarde, AVC = accident vasculaire cérébral, ROA = arthrose, SxOA = symptomatique

Tableau 7 : Résultats des études - Maladies cardiovasculaires - incidence arthrose

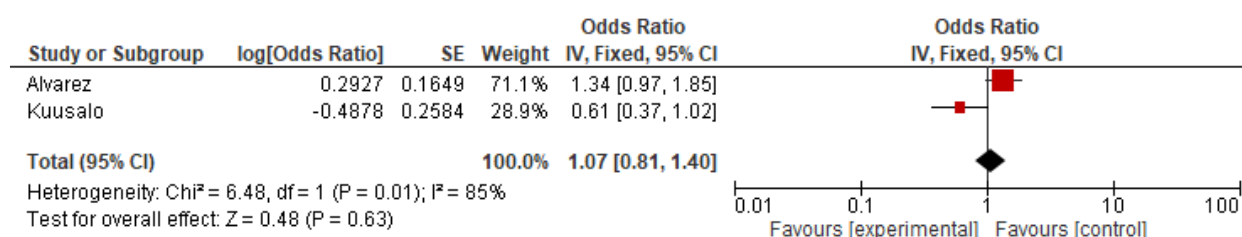


Figure 41 : MCV - incidence sur gonarthrose

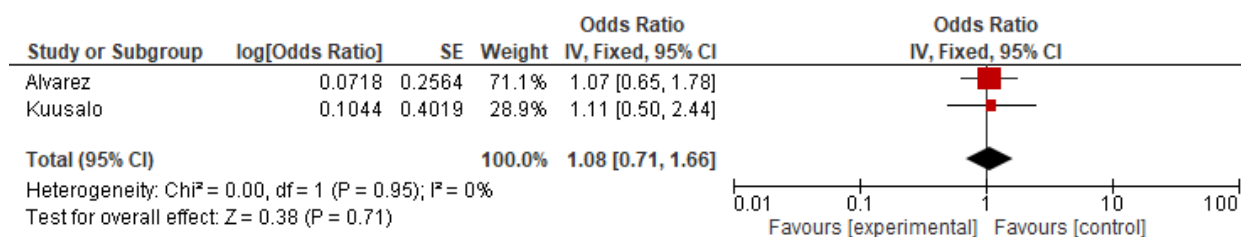


Figure 42 : MCV - incidence sur gonarthrose symptomatique

2.4 Tableau récapitulatif incidence

<u>Exposant</u>		<u>Résultats : OR poolés</u>
Diabète		0,99 [0,79, 1,23]
	Stratifié par sexe	Hommes : 0,95 [0,65, 1,37] Femmes : 0,85 [0,58, 1,25]
	Symptomatique	0,99 [0,72, 1,37]
HTA		1,47 [1,09, 1,98]
HDL bas		1,02 [0,74, 1,39]
Syndrome métabolique		2,96 [1,00, 8,77]
Maladies cardiovasculaires		1,07 [0,81, 1,40]
	Symptomatique	1,08 [0,71, 1,66]

Tableau 8 : Récapitulatif résultats incidence - méta-analyse

Méta-analyse : Impact des comorbidités cardiovasculaires sur la progression radiographique de l'arthrose

1 Méthode

1.1 Source de données et recherche

En accord avec les "PRISMA guidelines" (<http://www.prisma-statement.org/>, dernier accès en mars 2020), nous avons réalisé une revue systématique de la littérature. Les articles pertinents ont été sélectionnés à partir de 3 bases de données (PubMed, EMBASE et the Cochrane Library) interrogées jusqu'au 14.08.20, ainsi que des principaux congrès de rhumatologie de 2017 à 2019 de l'ACR, l'EULAR, l'OARSI et la SFR.

La stratégie de recherche utilisée pour les moteurs de recherche, PubMed, EMBASE et Cochrane est présentée en annexe.

La qualité des études est évaluée par l'échelle de STROBE. Les résultats sont reportés sur 22 items.

https://stroke-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_cohort.pdf

1.2 Sélection des études

Deux auteurs ont indépendamment inclus les études observationnelles longitudinales évaluant l'association entre la progression de l'arthrose et la présence de comorbidités cardiovasculaires. L'ensemble des études incluses est basé sur des cohortes prospectives. La progression de l'arthrose, symptomatique ou non, était définie radiographiquement, par une aggravation du score KL si $KL \geq 2$ à baseline, ou par la pose d'une prothèse articulaire pour arthrose primitive au cours de suivi. Les comorbidités évaluées comme exposants étaient : cardiopathie ischémique, AVC, Hypertension artérielle (HTA), diabète, hyperglycémie, syndrome métabolique, artériopathie, dyslipidémie. Nous avons choisi de ne pas analyser l'association avec le surpoids ou l'obésité car elle a été clairement établie, notamment mise en avant lors d'une méta-

analyse de 2016 pour l'arthrose du genou (98), tandis que l'association est contradictoire pour la main (161,162), avec la réserve que l'IMC n'est qu'un reflet indirect de la masse grasse.

Nous avons exclu les articles thérapeutiques, les études observationnelles transversales, les revues, les lettres, les case-report, et les études portant sur l'animal, également les études en langue autre qu'anglais ou français. La sélection des articles est basée sur les titres et les résumés puis lorsqu'ils sont retenus, sur la lecture complète du texte. Lorsque deux articles évaluaient le même critère de jugement à partir de données d'une même cohorte, celui avec la meilleure qualité méthodologique était retenu.

1.3 Recueil et synthèse des données

Deux auteurs, YO et CL, ont indépendamment extrait les données suivantes présentées en tableau : Design de l'étude et population (type d'étude, score de qualité, définition de l'exposant et sa prévalence (diabète, hypertension, dyslipidémie, syndrome métabolique), définition de l'arthrose/ incidence et sa localisation, le nombre de patients suivis, définition de la progression , âge moyen, sexe, indice de masse corporelle (IMC (kg/m^2) ou nombre de patients obèses comme potentiel facteur de confusion, les mesures d'associations (risque relatif ou OR ou seulement conclusion sur une association).

1.4 Analyse statistique

Nous avons réalisé une analyse comparative en utilisant les études longitudinales évaluant l'association entre comorbidités cardiovasculaires et la progression de l'arthrose ou la pose de prothèse (variable binaire). Les données des différents articles ont été regroupées pour réaliser une méta-analyse via le logiciel REVMAN 5.4 software, sur plusieurs analyses :

- 1) progression radiographique, genou et/ou hanche puis séparément
- 2) progression via la pose de prothèse séparément (genou ou hanche)
- 3) et si les données étaient disponibles, une analyse stratifiée avec arthrose symptomatique ou par genre était réalisée.

L'hétérogénéité entre les différents articles sélectionnés a été mesurée par le χ^2 du test de Cochran avec un degré de significativité à 0,05 et une mesure de l'indicateur I^2 . Ainsi, $\text{OR} > 1$ et $p \leq 0.05$ signifie un risque augmenté de progression de l'arthrose chez les patients avec la variable étudiée. Les valeurs de I^2 égales à 25%, 50% et 75%

représentent respectivement une hétérogénéité basse, modérée et forte. L'ensemble des résultats est exprimé sous forme de Forrest-plot. Un modèle à effets aléatoires est utilisé pour la méta-analyse lorsque l'hétérogénéité mesurée avec un modèle à effets fixes est jugée importante (> 50%).

2 Résultats

2.1 Caractéristiques des études incluses

La sélection des articles est reportée sur le Flow chart (figure 51). Nous avons identifié 787 publications. 6 articles ont été inclus pour la progression radiographique(146,151,159,164,173,174) et 6 articles pour la progression via l'arthroplastie (175–180) ont été sélectionnés (incluant 4 abstracts) (164,173,174,181) dont les caractéristiques sont reportées sur les tableau 8, 9, 10 et 11.

En association avec la progression radiographique, aucune étude mesurant l'association avec la coxarthrose n'a été retenue.

Les études incluses concernaient toute la gonarthrose,

- cinq études en rapport avec le diabète (146,151,173,174,181),
- quatre études avec l'HTA (151,173,174,181),
- deux études avec la dyslipidémie (151,181),
- et trois études avec le syndrome métabolique (151,164,181). (Table 1)

En association avec la pose de prothèse, concernant le diabète,

- cinq études (175–179) évaluaient la pose de prothèse de genou (PTG),
- quatre études portaient sur la prothèse de hanche (PTH) (175,176,178,179),
- deux études pour PTH ou PTG (175,180)

Pour l'HTA, la dyslipidémie et le syndrome métabolique,

- trois études concernaient la PTG (176,178,179),
- et trois études, la PTH (176,178,179). (Table 1bis)

Trois études n'ont pu être incluses car elles présentaient une analyse avec variable non binaire (171,182,183). Quatre n'ont pu être intégrées faute de données suffisantes pour

une méta-analyse (157,158,170,183) et une autre étude, avait comme critère de sélection un IMC<25kg/m² (184).

Les analyses statistiques ont au minimum comme covariables l'âge, le sexe et l'IMC, sauf les études de Dieppe (173) ajustées sur l'âge et le sexe et 2 autres abstracts dont l'ajustement n'est pas donné (164,174)

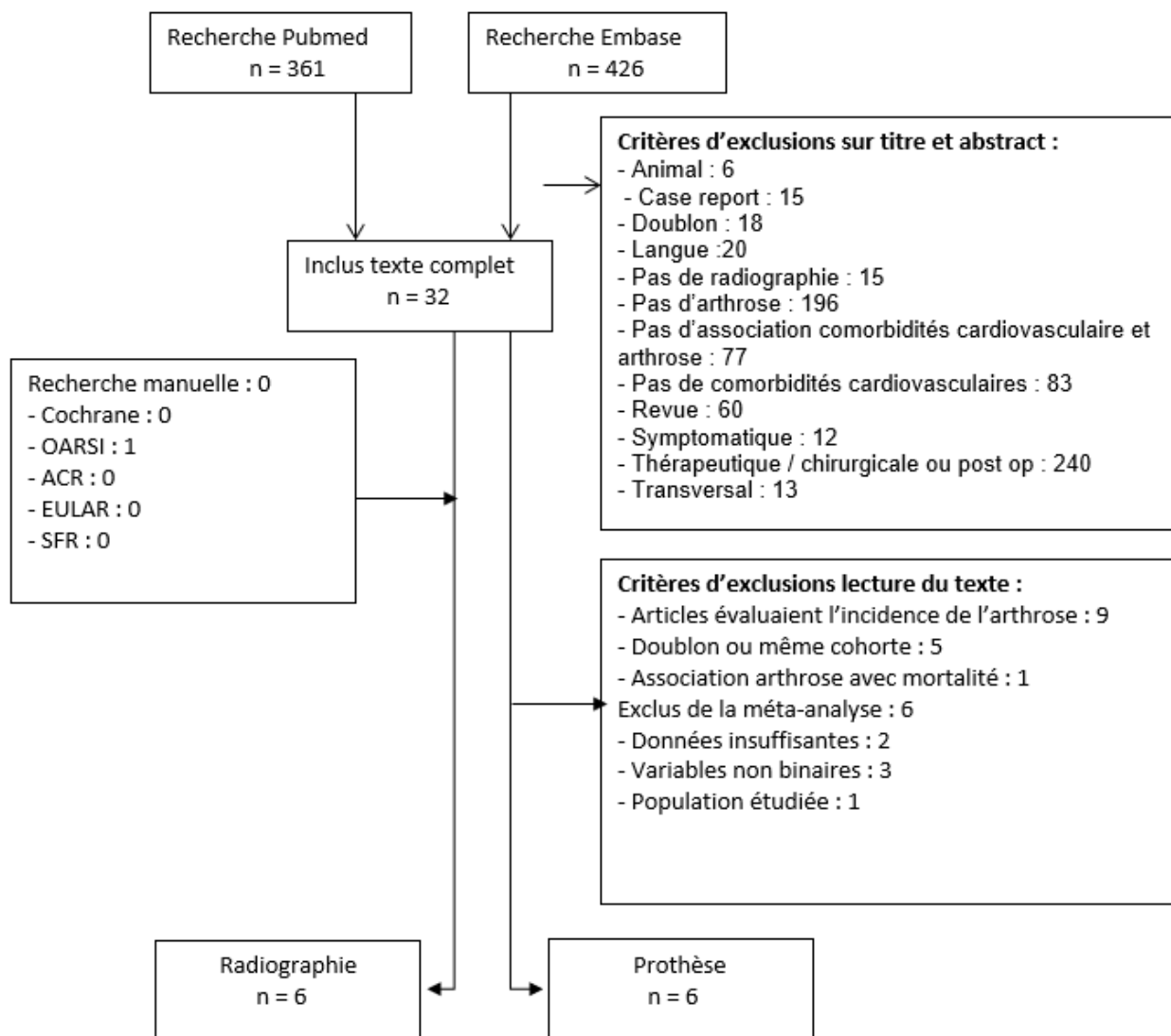


Figure 43 : Flow chart progression / prothèse

2.2 Qualité des études sélectionnées

Le score obtenu sur 22 selon l'échelle de STROBE reporté dans le tableau 1. Les scores bas correspondaient aux résultats obtenus à partir d'abstracts.

Auteur	année	nom de l'étude / pays	Articulation	exposant	durée de suivi	Date de recrutement	définition progression	Inclusion	Exclusion
<u>DIEPPE</u> † £	2010	SASH/Angleterre	genoux	Diabète HTA	8ans	1994-1995	gain de grade KL si KL ≥1 a baseline	NC	NC
NGUYEN †	2019	Rotterdam study/pays bas	genoux	Diabète HTA HDL TG Syndrome métabolique	12ans	NC	GAIN GRADE KL si >1	NC	NC
Oreiro-Villar †£	2017	PROCOAC/Espagne	Genoux	Syndrome métabolique	9ans	NC	GAIN GRADE KL si >1 Si KL≥2	NC	NC
<u>Shirinsky et al</u>	2017	OAI/USA	genoux	Diabète	4 ANS	Février 2004 et mai 2006	Arthrose = combinaison d'un pincement et KL≥2 Progression = Aggravation du pincement ou prothèse	Symptomatique Age <45 ou >79 ans baseline Diagnostic de diabète au cours du suivi	JSN = 3 aux 2 genoux
TASKINA †£	2019	NC	genoux	Diabète HTA	12±8,1 ans	NC	KL 2 à 3	KL 1 à 3 Age 40- 75	KL ≥ 4 a baseline
<u>YOSHIMURA et al</u>	2012	ROAD/Japon	genoux	Diabète HTA HDL Syndrome métabolique	3 ANS	2005-2007	GAIN GRADE KL si >1 si KL≥2 initialement		KL ≥ 4 a baseline

légende : † = abstract, £ Non ajusté sur IMC, NC = non connu, HTA = hypertension, IMC = indice de masse corporel, Prog+ : cohorte avec progression, prog- = cohorte sans progression, MetS = syndrome métabolique, KL = kellgren et Lawrence,

Tableau 9 : caractéristiques des études - progression

Auteur	Outcome	âge	sexe (%)	BMI kg/m2 (moy)	Analyse statistique	Covariable	STROBE quality
<u>DIEPPE †£</u>	GAIN GRADE KL si ≥1	NC	NC	NC	multivariable logistic regression analyses	âge et sexe	7
NGUYEN †	GAIN GRADE KL si >1	NC	Hommes : 5215 Genoux Femmes : 6711 genoux	NC	multivariate regression models with generalised estimating equations	âge, tabac, alcool, éducation, subcohort, KL initiale, Grade du KL et mois depuis la radiographie, IMC	9
Oreiro-Villar †£	GAIN GRADE KL si >1	63,86 [32-88] (progression + incidence)	75,6% de femmes (progression + incidence)	NC	Cox regression models with Kaplan-Meier survival curves and chi-square contingency tables	NC	7
<u>Shirinsky et al</u>	Aggravation du pincement ou prothèse	D- : 61.08 (9.1) D+ : 63.62 (8.99)	femmes D- : 1314 (41.18) D+ : 116 (46.03)	D- : 28.16 (4.59) D+ : 31.96 (4.64)	logistic regression models	IMC, âge, ethnie, sexe, tabac, éducation, antécédent de chirurgie du genou, antécédent familiale d'arthroplastie du genou, activité physique (PASE), subcohort,	22
TASKINA †£	KL 2 à 3	59,2±7,4 years (42-75)	100% de femme	Prog+ : 31,9±5,8 Prog- : 27,3±4,1	NC	NC	10
<u>YOSHIMURA et al</u>	GAIN GRADE KL si >1	63.9 (11.8) (cohorte complète)	Homme : 445 Femme : 851	OA - : 22.7 (3.3) OA + 23.6 (3.1)	in continuous variables : analysis of variance multivariate logistic regression analysis.	âge, sexe, région d'habitats, tabac, alcool, vélo quotidien, activité régulière, antécédent de lésion du genou, et autres facteur de risque : IMC, PAS, HDL-cho, HbA1c, mutuellement	21

Tableau 10 : caractéristiques des études - progression bis

<u>Auteur</u>	année	nom de l'étude / pays	Prothèse Genou (PTG) Hanche (PTH)	exposant	durée de suivi	Date d'inclusion	définition progression	Inclusion	Exclusion
<u>NIELEN</u>	2019	registre pays bas : CPRD	PTG PTH PTG ou PTH	Diabète	entre 1989 et 2012	Première prescription d'un traitement antidiabétique entre 1989 et 2012	Prothèse après diagnostic d'arthrose	>1an de suivi pour diabète NID traité >18ans	arthrose ou prothèse avant inclusion Fracture de bassin ou fémur PR
<u>HELLEVIK</u>	2018	HUNT / Norvège	PTG PTH	Diabète, HTA, HDL, TG, SM	15.4 (SD 4.3)	entre 1995-1997	Prothèse pour arthrose primaire	≥20ans Tous les composants du syndrome métabolique initial connus	PTG ou PTH antérieur. Emigration durant la période de suivi
<u>LEUNG</u>	2017	SCHS / chine	PTG	Diabète	14.5 ± 4.3 ans	entre 1993 et 1998	Prothèse pour arthrose primaire	age entre 45 et 74ans	arthroplastie pour arthrose secondaire PTG avant recrutement Diabète avant le recrutement
<u>MONIRA HUSSEIN</u>	2014	MCCS / Angleterre	PTG PTH	Diabète, HTA, HDL, TG, SM	6.8 (SD1.5)	entre 1990 et 1994	Prothèse pour arthrose primaire	entre 27 et 75ans au recrutement	
<u>ENGSTROM</u>	2009	MDC / Suisse	PTG PTH	Diabète, HTA, HDL, TG, SM	12.4 ans	entre 1991 et 1994	Prothèse pour arthrose primaire sur registre	46-68ans au recrutement	Gonarthrose ou coxarthrose
<u>SCHETT</u>	2012	BRUNECK / Italie	PTG ou PTH	Diabète	20 ans	1990	Prothèse avec radio confirmant l'arthrose	entre 40 et 80ans au recrutement	prothèse sur fracture traumatique Prothèse a baseline

Légende : PTG : prothèse de genou, PTH : prothèse de hanche, PT- : sans prothèse, IMC : indice de masse corporel, D+ : cohorte avec diabète D- : cohorte sans diabète

Tableau 11 : Caractéristique des études - Prothèse

<u>Auteur</u>	<u>Outcome</u>	<u>âge</u>	<u>sexe</u>	<u>IMC</u>	<u>Analyse statistique</u>	<u>Covariables (du modèle Cox)</u>	<u>STROBE quality</u>
<u>NIELEN</u>	Prothèse de genou ou de hanche	D+ : 58.3 (14.9) D- : 58.3 (14.9)	D+ : 63,860F (45.1%) D- : 63,860F (45.1%)	D+ : 31.4 (6.7) D- : 26.7 (5.0)	Cox proportional hazard models	age, sexe, IMC	21
<u>HELLEVIK</u>	Prothèse pour arthrose primaire	stratifié sur l'age.	29671 H / 32990 F	Si <18.5 - SM + : 11 (0.1) - SM - : 437 (0.9) Si 18.5–24.99 - SM + : 1,195 (9.5) - SM - : 23,592 (47.1) Si 25–29.99 - SM + : 5,504 (43.7) - SM - : 21,644 (43.2) Si >30 - SM + : 5,883 (46.7) - SM - : 4,395 (8.8)	Cox proportional hazards regression models	Sexe, IMC, activité physique et éducation,	21
<u>LEUNG</u>	Prothèse pour arthrose primaire	D+ : 60.1 ± 7.7 D- : 56.1 ± 8.0	24938 H / 35191 F	D+ : 24.0 ± 3.3 D- : 23.0 ± 3.2	Cox proportional hazards regression	âge au recrutement, dialecte, niveau d'éducation, IMC, self-reported de maladie coronarienne ou AVC, tabagisme, activité physique, travail physique.	22
<u>MONIRA HUSSEIN</u>	Prothèse pour arthrose primaire	PTH : 68.0 +/- 7.9 PTG : 68.5 +/- 7.6 PT- : 64.8 +/- 8.6	F : PTG : 427 (64.6%) PTH : 382 (67.8%) PT- : 11,427 (59.3%)	PTG : 29.7 +/- 5.3 PTH : 27.3 +/- 4.7 PT- : 26.8 +/- 4.5	Cox proportional hazards regression models	âge, sexe, région de naissance, éducation, activité physique, IMC,	21
<u>ENGSTROM</u>	Prothèse pour arthrose primaire	PTG : 59.7 +/- 5.3 PTH : 60.0 +/- 5.1 PT- : 57.6 +/- 6.0	2145 H / 3026 F	PTG : 28.9 +/- 4.6 PTH : 27.1 +/- 4.2 PT- : 25.7 +/- 3.9	Cox proportional hazards model	age, sexe, tabac, CRP, activité physique, syndrome métabolique, IMC initial	21
<u>SCHETT</u>	prothèse de genou ou de hanche	D+ : 58.2 +/- 11.3 D- : 67.6 +/- 9.6	D+ : 50.3% d'hommes D- : 49.7% d'hommes	D+ : 24.8 +/- 3.7 D- : 27.0 +/- 3.9	Cox proportional hazard models	age, sexe, arthroplastie antérieure, IMC, niveau de VCAM-1, classe social, tabac, alcool, activité physique, acide urique, créatinine, LDLc, ferritine,	21

Tableau 12 : caractéristiques des études - prothèse bis

2.3 Associations avec la progression radiographique de l'arthrose du genou

2.3.1 Association avec le diabète

Parmi les cinq études incluses (146,151,173,174,181), la prévalence du diabète n'était connue que pour deux études. Dans l'étude de Shirinsky et al (146), la prévalence de la progression était plus importante dans le groupe non diabétique (17.76% dans le groupe diabétique vs 19.5% dans le groupe non diabétique), tandis qu'elle était plus importante dans le groupe diabétique dans l'étude de Nguyen et al (181) pour les hommes (7.7 vs 6.9%) comme pour les femmes (13 vs 11%). Seules les études de Nguyen et al (181) (stratifié sur le sexe, avec chez l'homme, un OR à 0,75, IC 95% [0,58, 0,97] et chez la femme, un OR à 0,77, IC 95% [0,63, 0,93] et de Shirinsky et al (146) (OR=0,64, IC 95% [0,44, 0,94]) retrouvaient un effet protecteur du diabète. Cet effet n'était plus significatif lorsque stratifié sur le sexe dans cette dernière.

Auteur	effectif	définition exposant	outcome (%)	résultats (IC95%)
YOSHIMURA	1,296 individuals	IGT, HbA1c>5.5% ou traitement	311 / 1296	OR : oui/non 1.18 (0.84-1.64) HbA1c (%) +1% : 0.99 (0.81-1.19)
TASKINA † £	185	NC	15/185	RR=2,57, 95% CI 1,14-5,82
NGUYEN †	11926 genoux	NC	Hommes : D- : 168/2439 (6,9%) D+ : 213/2774 (7,7%) Femmes - D- : 426/4040 (11%) - D+ : 346/2671 (13%)	Hommes :OR : 0,75 (0,58-0,97) Femmes : 0,77 (0,63-0,93)
DIEPPE † £	658	Self reported	NC	OR 2.94 (0.74-11.6)
Shirinsky et al	3443 / 3594 genoux	selfreport de diabète traité et traitement antidiabétique documenté (ADO ou insuline) dans les 30 jours avant recrutement.	D- : 650 (19.5) D+ : 46 (17.76)	Total : OR : 0.64 (0.44–0.94) Hommes : 0.59 (0.31–1.13) femmes : 0.68 (0.42–1.09)

Légende : † = Abstract, £ Non ajusté sur IMC, HFG = glycémie, D- = cohorte non diabétique, D+ = cohorte diabétique

Tableau 13 : résultats diabètes - progression gonarthrose

Dans notre méta-analyse, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre diabète et progression radiographique, avec un OR à 0,95, IC 95% [0,71, 1,27] et une hétérogénéité modérée à 71%. Cependant, lorsque l'on ne conserve que les trois études ajustées sur l'IMC (146,151,181), le diabète devient alors "protecteur" avec un OR à 0,81, IC 95% [0,66, 1,00] et une hétérogénéité modérée à 54%. Après stratification

sur le sexe, à partir de 2 études (146,181), le diabète est retrouvé protecteur chez l'homme (OR=0,73, IC 95% [0,57, 0,92]), comme chez la femme (OR=0,75, IC 95% [0,63, 0,90]).

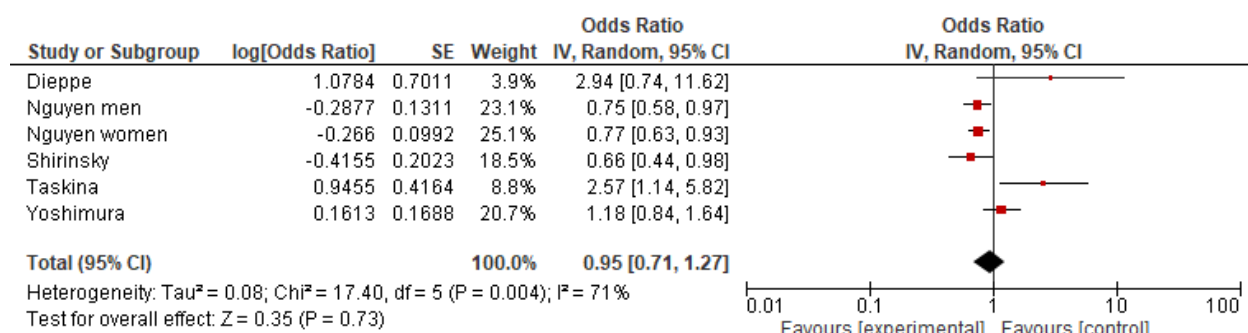


Figure 44 : Diabète - progression radiographique de gonarthrose

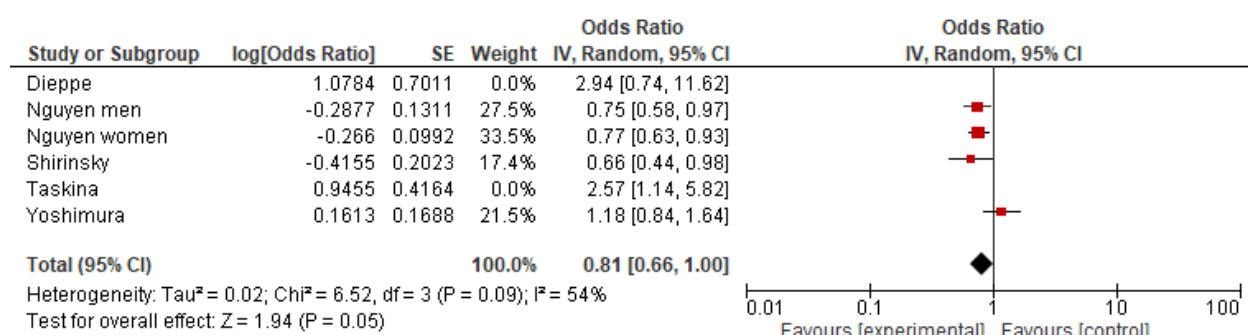


Figure 45 : Diabète avec restriction aux études ajustées sur l'IMC - progression radiographique de la gonarthrose

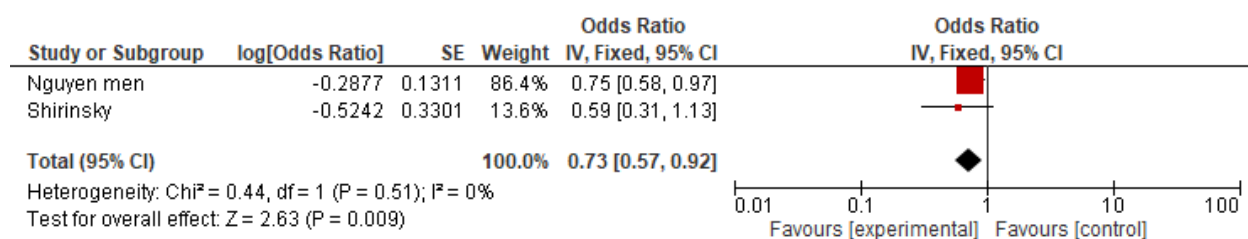


Figure 46 : Diabète chez l'homme - progression radiographique de la gonarthrose

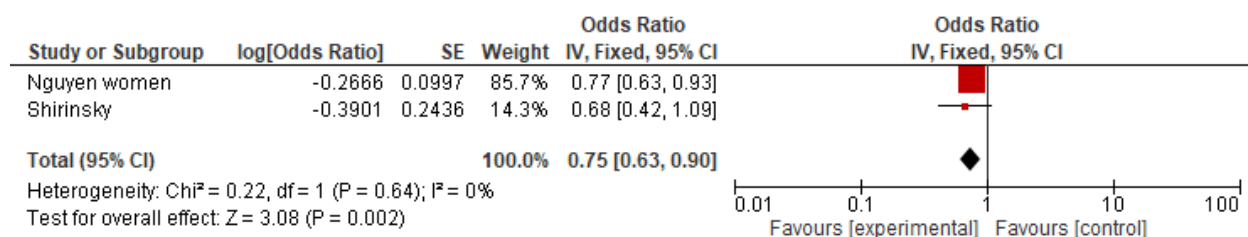


Figure 47 : Diabète chez la femme - progression radiographique de la gonarthrose

2.3.2 Association avec l'HTA

Parmi les quatre études évaluant l'association avec la gonarthrose (151,173,174,181), la prévalence de l'HTA n'était connue que dans l'étude de Nguyen (181), stratifiée sur le sexe, où la prévalence de la progression dans le groupe HTA était de 8.1 vs 5% chez l'homme et de 13 vs 8,1% chez la femme. La méta-analyse retrouve ici une association significative entre HTA et progression radiographique, avec un OR à 1,20, IC 95% [1,01, 1,42] et une hétérogénéité à 45%. Cependant, lorsque les études ne présentant pas d'ajustement connu à l'IMC sont retirées, la significativité n'est plus retrouvée, avec un OR à 1,22, IC 95% [0,96, 1,55] et une hétérogénéité à 51%.

Auteur	effectif	définition exposant	outcome (%)	résultats (IC95%)
<u>YOSHIMURA</u>	1,296 individuals	PAS>130 mm Hg et/ou PAS> 85 mm Hg ou traitement	311 / 1296	OR oui / non : 1.54 (1.10-2.17) PAS : +1 mm Hg : 1.00 (1.00-1.01) PAD +1 mm Hg : 1.01 (1.00-1.025)
<u>TASKINA</u> † £	185	NC	15/185	RR = 1,3, 95% (1,1-1,53)
<u>NGUYEN</u> †	11926 genoux	NC	Hommes : HTA - : 70/1391 (5%) HTA + : 311/3816 (8,1%) Femmes : HTA - : 185/2155 (8,6%) HTA + 585/4542 (13%)	Hommes : OR : 1,25 (0,90-1,73) Femmes : OR : 1,03 (0,82-1,28)
<u>DIEPPE</u> † £	434	Self report	213/434 au total	OR 0.78 (0.45-1.36)

légende : † = abstract, £ Non ajusté sur IMC, NC = non connu, PAS = pression artérielle systolique, PAD = pression artérielle diastolique, HTA = hypertension, HTA- = cohorte sans hypertension, HTA + = cohorte avec hypertension

Tableau 14: résultats HTA - progression gonarthrose

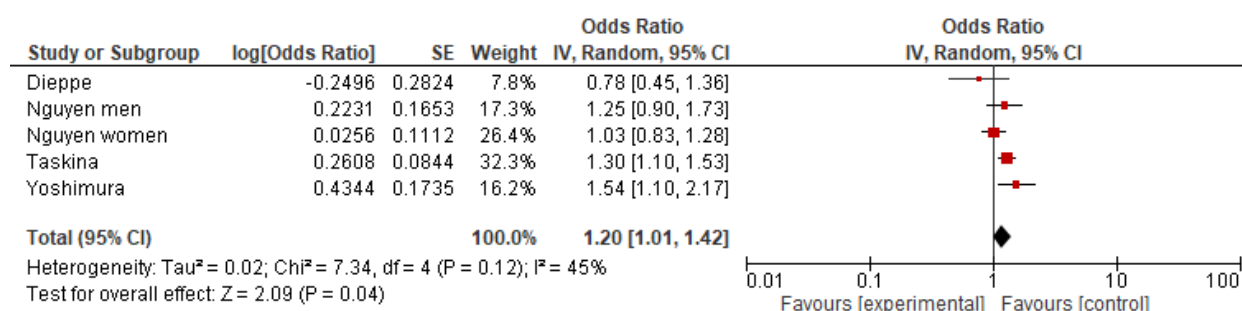


Figure 48 : HTA - progression radiographique de la gonarthrose

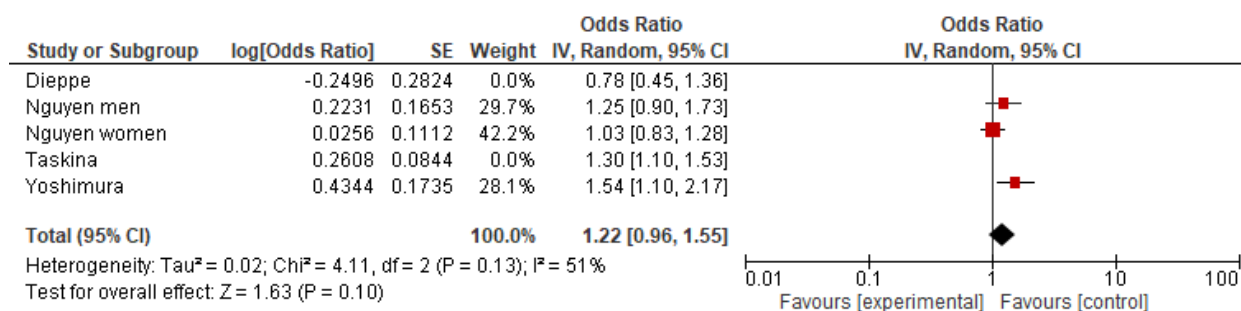


Figure 49 : HTA avec restriction aux études ajustées sur l'IMC - progression radiographique de la gonarthrose

2.3.3 Association avec la dyslipidémie

Concernant l'association avec le HDL, 2 études ont été incluses (151,181), aucune association significative n'était retrouvée parmi ces dernières. La prévalence de la progression n'était connue que dans l'étude de Nguyen et al (181), stratifiée sur le sexe, la progression était plus importante dans le groupe HDL bas vs HDL non bas (8.1 vs 7,1% chez l'homme et 13% vs 11% chez la femme). La méta-analyse ne retrouve pas d'association significative avec un OR à 1,12, IC 95% [0,95, 1,32] et une hétérogénéité à 0%.

Exposant	Auteur	effectif	définition exposant	outcome (%)	résultats
TG					
	NGUYEN †	11926 genoux	NC	Hommes : TG - : 7,4% TG + : 7,2% Femmes : TG - : 11% TG + : 13%	Hommes : OR : 0,93 (0,71-1,22) Femmes : OR : 0,87 (0,71-1,07)
HDL					
	YOSHIMURA	1,296 individuals	HDLc < 40 mg/dL	311 / 1296	OR : oui/non 1.26 (0.85-1.87) HDL-c (+1 mg/dL) : 0.992 (0.983-1.002)
	NGUYEN †	11926 genoux	NC	Hommes : HDL - : 7,1% HDL + : 8,1% Femmes : HDL - : 11% HDL + : 13%	Hommes : OR : 0,96 (0,70-1,31) Femmes : OR : 0,94 (0,77-1,14)

légende : † = abstract, NC = non connu, TG = tryglycérider, TG- = cohorte sans hypertriglycéridémie, TG+ = cohorte avec hypertriglycéridémie, HDL- : cohorte sans HDL bas, HDL+ = cohorte avec HDL bas

Tableau 15 : résultats études - dyslipidémie sur gonarthrose

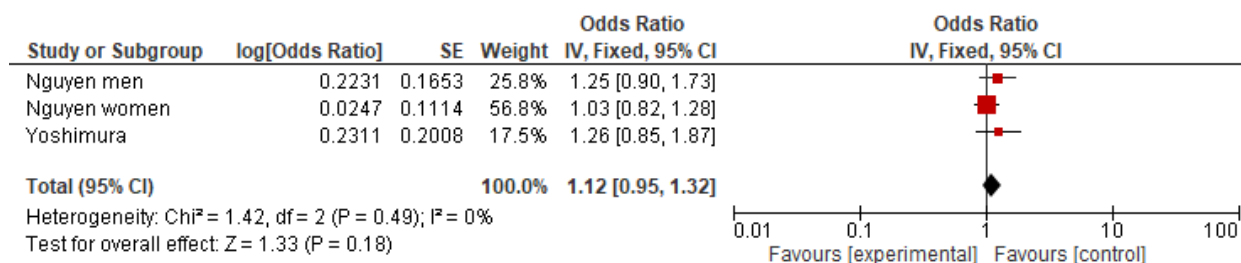


Figure 50 : HDL bas - progression radiographique de la gonarthrose

Concernant l'association avec l'hypertriglycéridémie, seule l'étude de Nguyen et al (181) était disponible. La prévalence de la progression était plus importante dans le groupe sans hypertriglycéridémie chez l'homme (7.2 vs 7,4%) et inversement chez la femme (13% vs 11%). Le regroupement des données des 2 groupes n'étant pas disponible, nous avons réalisé une méta-analyse afin d'augmenter la puissance, cependant aucune association significative n'était retrouvée avec un OR à 0,95, IC 95% [0,80, 1,11].

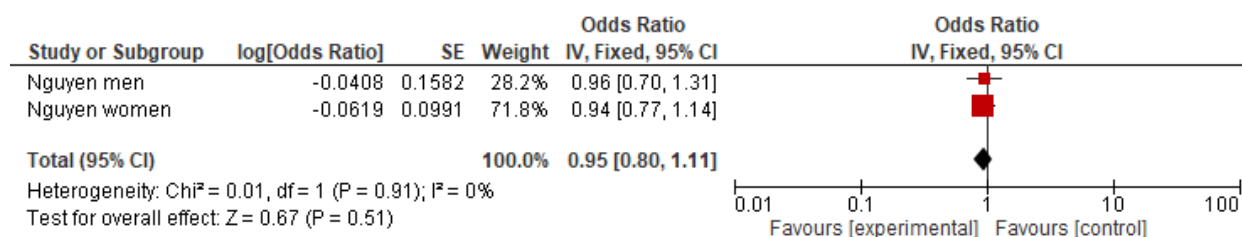


Figure 51 : Hypertriglycéridémie - progression radiographique de la gonarthrose dans l'étude Nguyen de al.

2.3.4 Association avec le syndrome métabolique

Parmi les 3 études retenues (151,164,181), le syndrome métabolique était retrouvé comme facteur de risque parmi 2 études(151,164). Après ajustement sur l'IMC, dans l'étude de Nguyen, stratifié sur le sexe, le syndrome métabolique était retrouvé comme facteur protecteur chez la femme.

Auteur	effectif	définition exposant	outcome (%)	résultats (IC95%)
NGUYEN †	11926 genoux	NC	Hommes : SM - : 6,3% SM + : 9% Femmes : SM - : 9,7% SM + : 14%	Hommes : OR : 0,95 (0,71-1,27) Femmes : OR : 0,79 (0,64-0,97)
OREIRO VILLAR † £	984 sujets (cohorte prog + incidence)	périmètre abdominale + 2 paramètres parmi : triglycérides > 200 mg/dL, HDL <35 mg/dL, hypertension, Glycémie >110 mg/dL.	Progression non connu	HR : 3.696 (1.085-14.520)
YOSHIMURA	1,296 sujets	Surpoids = IMC>25 kg/m ² , PAS > 130mm Hg et/ou PAD > 85 mm Hg, HDL <40 mg/dL et intolérance au glucose, HAB1C >5,5% ou traitement,	311 / 1296	OR 0 vs 1 composant : 1.38 (0.91-2.08) vs 2 composants : 2.29 (1.49-3.54) vs 3 composants : 2.80 (1.68-4.68)

Légende : † = abstract, £ Non ajusté sur IMC, NC = non connu, PAS = pression artérielle systolique, PAD = pression artérielle diastolique

Tableau 16 : Syndrome métabolique sur gonarthrose

La méta-analyse n'est pas significative avec un OR à 1,38, IC 95% [0,79, 2,38] et une hétérogénéité élevée (87%).

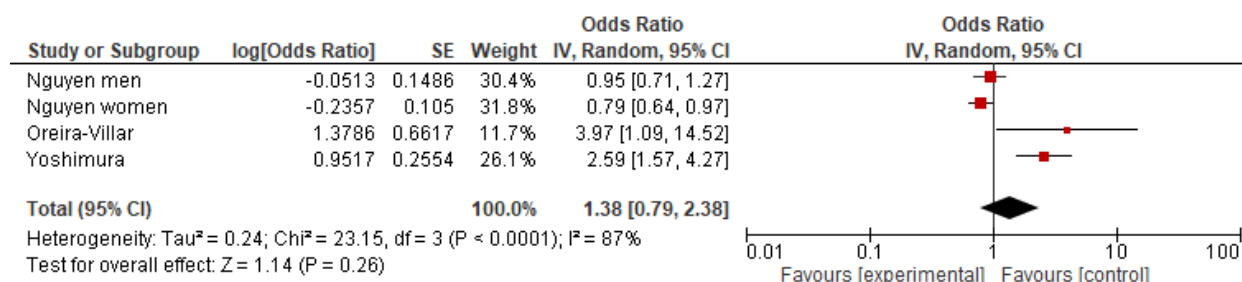


Figure 52 : Syndrome métabolique - progression radiographique de la gonarthrose

2.4 Association avec la progression définie par la pose de prothèse du genou

2.4.1 Association avec le diabète

Parmi les cinq études(175–179) incluses, 2 études (175,177) avaient un résultat protecteur pour le diabète.

Auteur	effectif	définition exposant	outcome	résultats (IC95%)
<u>Hellevik</u>	Cohorte totale : 62,661	Diabète : glycémie >5.6 mmol/L ou antécédent de diabète IGT = glycémie ≥11.1 mmol/L	1111/62661	HR : IGT ou diabète : <50ans : 0.85 (0.27–2.66) 50-69,9ans : 0.70 (0.45–1.11) >70ans : 0.78 (0.38–1.60)
<u>Monira Hussein</u>	Cohorte totale : 20430	IGT glycémie ≥5.6 mmol/L ou diagnostic de DT2 ou traitement	660 / 20,430	HR : 1,07 (0.88–1.30)
<u>Engstrom</u>	Cohorte totale : 5171	glycémie ≥5.6 mmol/L	89/5164	OR : 1,4 (0.9-2.4)
<u>Leung</u>	63,129	Self report	1,973 (1867 non diabétique - 116 diabétique)/63,129	Self report diabète a baseline : Total : 0.63 (0.52–0.75) Hommes : 0.64 (0.40–1.02) Femmes : 0.63 (0.51–0.77) Diabète incident : Total : 0.75 (0.60–0.93) Hommes : 0.83 (0.51–1.34) Femmes : 0.74 (0.58–0.94)

Légende : D+ : cohorte avec diabète, D- cohorte sans diabète, IGT = intolérance au glucose, DT2 = diabète de type 2, TJR = prothèse indifférencié TKR = prothèse THR = prothèse de hanche

Figure 53 : : résultats études - diabète sur prothèse de genou

Lors de la méta-analyse, on retrouve une tendance en faveur d'un effet protecteur du diabète avec un OR à 0,83, IC 95% [0,69, 1,02] et une hétérogénéité à 71%.

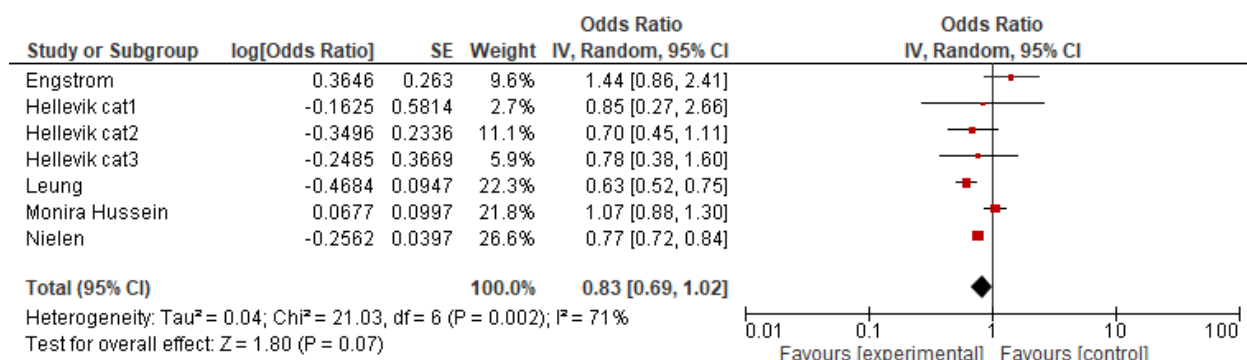


Figure 54 : Diabète - progression via la PTG

2.4.2 Association avec l'HTA

Parmi les 3 études sélectionnées (176,178,179), aucune ne retrouvait d'association significative.

Auteur	effectif	définition exposant	outcome	résultats
<u>Hellevik</u>	total : 62,661	PAS≥130 mmHg ou PAD≥85 mmHg ou traitement	1111/62661	HR<50ans : 1.38 (1.05–1.81) 50-69,9ans: 1.17 (0.93–1.47) >70ans : 0.68 (0.37–1.25)
<u>Monira Hussein</u>	20430	PAS≥130 mmHg ou PAD≥85 mmHg ou traitement	660 / 20,430	HR : 1,24 (1.05–1.48)
<u>Engstrom</u>	5171	PAS≥130 mmHg ou PAD≥85 mmHg ou traitement	89/5164	RR : 1,3 (0.6-2.5)

Légende : PAS = pression artérielle systolique, PAD = pression artérielle diastolique, HTA = hypertension

Tableau 17 : résultats études - HTA sur prothèse du genou

En méta-analyse, l'HTA apparaissait comme un facteur de risque de PTG avec un OR à 1,22, IC 95% [1,08, 1,37] avec une hétérogénéité à 11%.

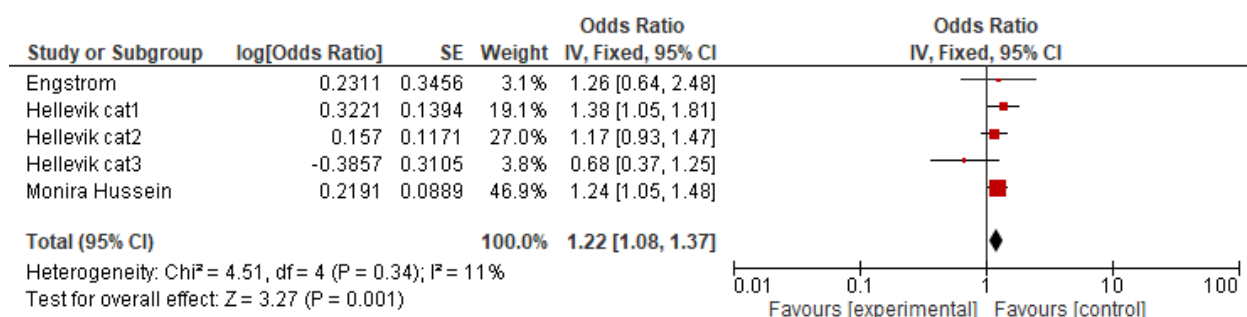


Figure 55 : HTA - progression via la PTG

2.4.3 Association avec l'hypertriglycéridémie

Parmi les 3 études sélectionnées (176,178,179), aucune ne retrouvait d'association significative.

Auteur	effectif	définition exposant	outcome	résultats (IC95%)
<u>Hellevik</u>	total : 62,661	triglycerides ≥ 1.7 mmol/L	1111/62661	HR <50ans : 0.97 (0.73–1.28) 50-69,9ans : 1.05 (0.89–1.25) >70ans : 1.27 (0.87–1.85)
<u>Monira Hussein</u>	20430	triglycerides ≥ 1.7 mmol	660 / 20,430	HR : 0,99 (0.83–1.18)
<u>Engstrom</u>	5171	triglycerides ≥ 1.7 mmol	89/5164	OR : 0,9 (0.5-1.5)

Tableau 18 : résultats études – Hypertriglycéridémie sur prothèse du genou

En méta-analyse, il n'était pas retrouvé d'association significative avec un OR à 1,03, IC 95% [0,92, 1,14] avec une hétérogénéité à 0%.

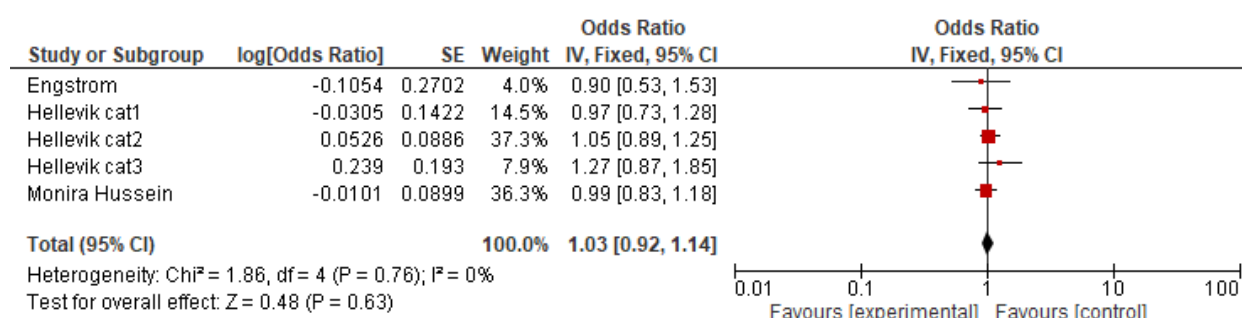


Figure 56 : Hypertriglycéridémie - progression via la PTG

2.4.4 Association avec le HDL bas

Parmi les 3 études sélectionnées (176,178,179), seul l'étude de Hellevik (176), stratifiée sur l'âge retrouvait le HDL bas comme facteur protecteur de la PTG avec un OR à 0,67, IC 95% [0,49, 0,92] et 0,53, IC 95% [0,33, 0,86] chez les personnes de <50 ans et >70 ans, respectivement.

Auteur	effectif	définition exposant	outcome	résultats (IC95%)
<u>Hellevik</u>	total : 62,661	HDL cholesterol <1.3 mmol/L chez les femmes et <1.0 mmol/L chez les hommes	1111/62661	HR 0.86 (0.66–1.11) 50-69,9ans : 0.93 (0.81–1.07) >70ans : 0.89 (0.69–1.16)
<u>Monira Hussein</u>	20430	HDL (<1.03mmol chez l'homme, <1.29mmol chez la femme) ou traitement	660 / 20,430	HR : 0,80 (0.63–1.01)
<u>Engstrom</u>	5171	HDL (<1.03mmol chez l'homme, <1.29mmol chez la femme) ou traitement	89/5164	OR : 0,7 (0.4-1.1)

Tableau 19 : HDL bas sur prothèse du genou

En méta-analyse, le HDL bas apparaissait comme un facteur inversement associé à la PTG avec un OR à 0,77, IC 95% [0,61, 0,97] et une hétérogénéité à 64%.

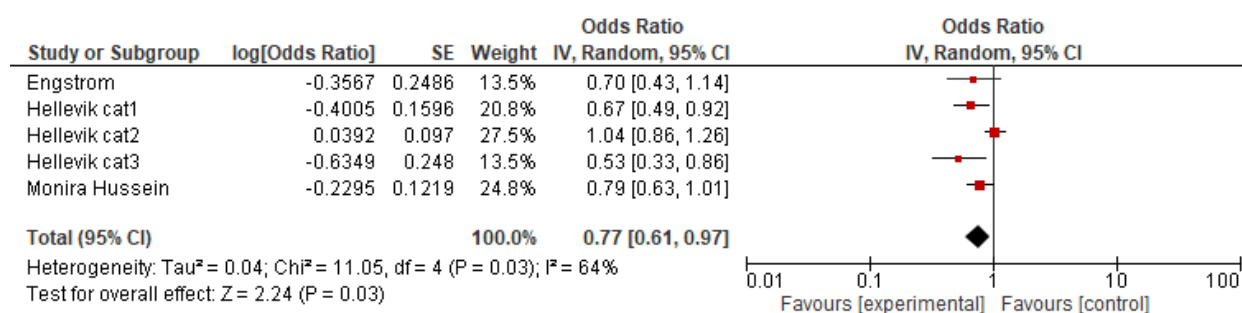


Figure 57 : HDL bas - progression via la PTG

2.4.5 Association avec le syndrome métabolique

Parmi les trois études sélectionnées (176,178,179), l'étude de Hellevik et al (176), stratifiée sur l'âge retrouvait le syndrome métabolique comme facteur protecteur de la PTG avec un OR à 0,58, IC 95% [0,40, 0,83] parmi les <50ans. L'étude de Monira Hussein et al (178) retrouvait le syndrome métabolique comme facteur de risque avec un OR à 1,24, IC 95% [1,02, 1,52].

Auteur	effectif	définition exposant	outcome	résultats (IC95%)
Hellevik	total : 62,661	Critère "Joint Interim Statement"	1111/62661	<50ans : 0.58 (0.40-0.83) 50-69,9ans : 0.93 (0.79-1.10) >70ans : 0.83 (0.65-1.14)
Monira Hussein	20430	definition of International Diabetes Federation	660 / 20,430	HR 1,24 (1.02-1.52)
Engstrom	5171	Critères ATP III	89/5164	Tous : OR 1,1 (0.7-1.8) Hommes : 0.6 (0.2-1.5) Femmes : 1.4 (0.8-2.6)

Légende : Critère "Joint Interim Statement" = SM ≥3 composants parmi : Périmètre abdominal : ≥88 cm chez les femmes, ≥102 cm chez les hommes, pression artérielle systolic ≥130 mmHg ou diastolic ≥85 mmHg ou traitement, triglycérides ≥1.7 mmol/L, HDL cholestérol <1.3 mmol/L chez les femmes et <1.0mmol/L chez les hommes, Diabète : glycémie >5.6mmol/L ou self report ou traitement
Critères IFD = Périmètre abdo ≥94 cm chez l'homme, ≥80cm chez la femme. + 2 critères parmi : triglycérides ≥1.7 mmol/L, HDL (<1.03mmol chez l'homme, <1.29mmol chez la femme) ou traitement, systolic ≥130 mmHg ou diastolic ≥85 mmHg ou traitement, IGT (glycémie ≥5.6 mmol/L) ou diagnostic de DT2 ou traitement
Critères ATP III = Périmètre abdominal ≥94 cm chez l'homme, ≥80cm chez la femme. + 2 critères parmi : triglycérides ≥1.7 mmol/L, HDL (<1.03mmol chez l'homme, <1.29mmol chez la femme) ou traitement, pression artérielle systolic ≥130 mmHg ou diastolic ≥85 mmHg ou traitement, IGT (glycémie ≥5.6 mmol/L)

Tableau 20 : résultats études - Syndrome métabolique sur prothèse du genou

En méta-analyse, il n'y avait pas d'association significative mise en évidence avec un OR à 0,92 [0,72, 1,17] et une hétérogénéité à 73%.

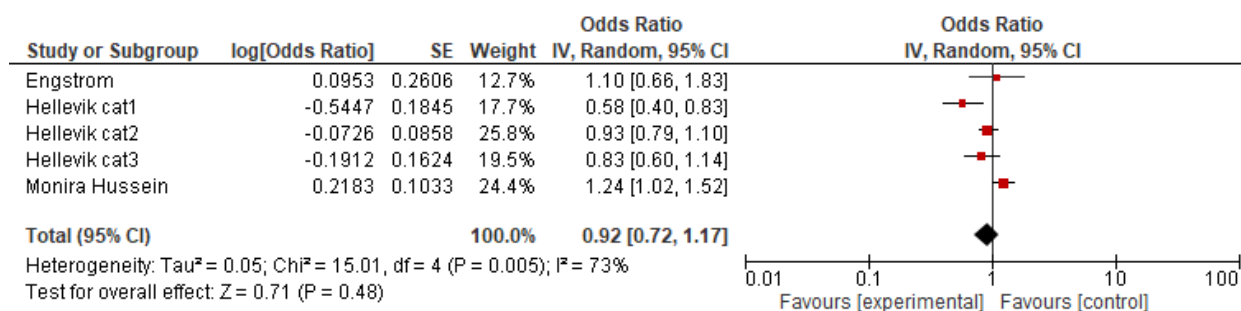


Figure 58 : Syndrome métabolique - progression via la PTG

2.5 Association avec la progression définie par la pose de prothèse de hanche

2.5.1 Association avec le diabète

Parmi les quatre études (175,176,178,179) incluses, deux études (175,176) retrouvent un résultat inversement associé avec le diabète.

Auteur	effectif	définition exposant	outcome	résultats (IC95%)
<u>Hellevik</u>	Cohorte totale : 62,661	Diabète : glycémie >5.6 mmol/L ou antécédent de diabète IGT = glycémie ≥11.1 mmol/L	1,840/62661	<50ans : 0.78 (0.25–2.44) 50-69,9ans : 0.65 (0.36–0.87) >70ans : 0.30 (0.13–0.67)
Monira Hussein	Cohorte totale : 20430	IGT (glycémie ≥5.6 mmol/L) ou diagnostic de DT2 ou traitement	562/20,430	HR : 1,10 (0.88–1.37)
<u>Engstrom</u>	5171	glycémie ≥5.6 mmol/L	120/5171	OR : 0,7 (0.4-1.2)

Légende : D+ : cohorte avec diabète, D- cohorte sans diabète, IGT = intolérance au glucose, DT2 = diabète de type 2, TJR = prothèse indifférencié TKR = prothèse THR = prothèse de hanche

Tableau 21 : résultats études - Diabète sur prothèse de hanche

Lors de la méta-analyse, on retrouve un effet protecteur du diabète avec un OR à 0,72, IC 95% [0,54, 0,96] et une hétérogénéité à 73%.

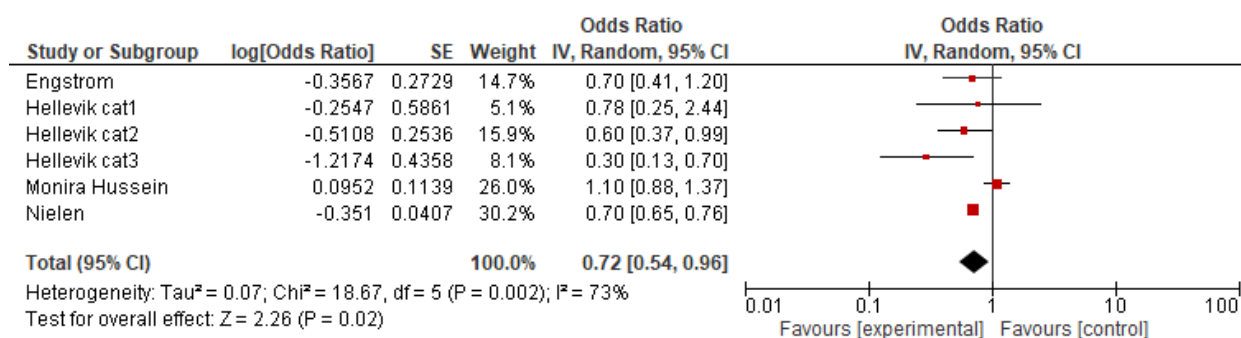


Figure 59 : Diabète - progression via la PTH

2.5.2 Association avec l'HTA

Parmi les trois études sélectionnées (176,178,179), seule l'étude de Hellevik et al (176), stratifiée sur l'âge, retrouvait l'HTA comme facteur inversement associé à la PTH avec un OR à 0,63, IC 95% [0,43, 0,92] chez les personnes de >70ans.

Auteur	effectif	définition exposant	outcome	résultats
<u>Hellevik</u>	total : 62,661	PAS≥130 mmHg ou PAD≥85 mmHg ou traitement	1,840/62661	HR <50ans : 1.13 (0.89–1.43) 50-69,9ans : 1.09 (0.93–1.28) >70ans : 0.63 (0.43–0.92)
<u>Monira Hussein</u>	20430	PAS≥130 mmHg ou PAD≥85 mmHg ou traitement	562/ 20,430	HR : 0,89 (0.75–1.07)
<u>Engstrom</u>	5171	PAS≥130 mmHg ou PAD≥85 mmHg ou traitement	120/5171	RR : 0,7 (0,4-1,2)

Légende : PAS = pression artérielle systolique, PAD = pression artérielle diastolique, HTA = hypertension

Tableau 22 : Résultats études - HTA sur prothèse de hanche

En méta-analyse, il n'était pas retrouvé d'association significative avec un OR à 0,93, IC 95% [0,77, 1,12] et une hétérogénéité à 62%.

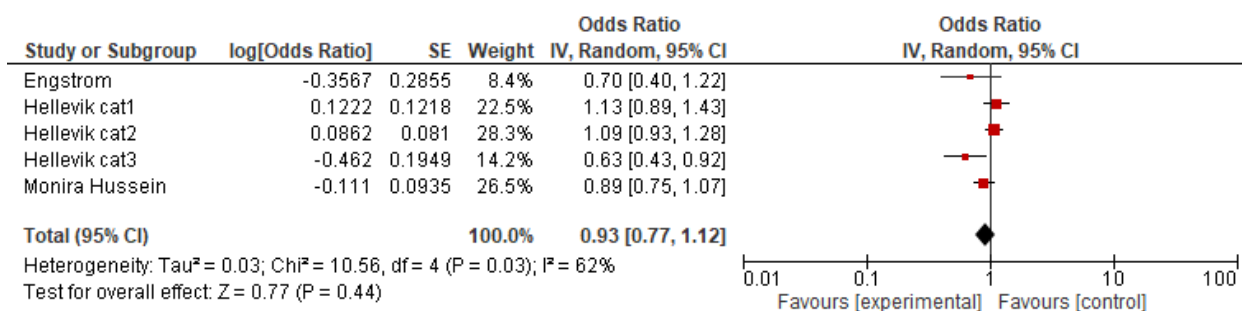


Figure 60 : HTA - progression via la PTH

2.5.3 Association avec l'hypertriglycéridémie

Parmi les 3 études sélectionnées (176,178,179), aucune ne retrouvait d'association significative.

Auteur	effectif	définition exposant	outcome	résultats (IC95%)
<u>Hellevik</u>	total : 62,661	triglycerides ≥1.7 mmol/L	1,840/62661	HR <50ans : 0.67 (0.49–0.92) 50-69,9ans : 1.04 (0.86–1.26) >70ans : 0.53 (0.33–0.86)
<u>Monira Hussein</u>	20430	triglycerides ≥1.7 mmol	562/ 20,430	HR : 0,81 (0.65–1.01)
<u>Engstrom</u>	5171	triglycerides ≥1.7 mmol	120/5171	OR : 0,7 (0.5-1.2)

Tableau 23 : Résultats études - Hypertriglycéridémie sur prothèse de hanche

En méta-analyse, l'hypertriglycéridémie apparaît comme un facteur protecteur vis-à-vis du recours à la PTH avec un OR à 0,88, IC 95% [0,80, 0,97] avec une hétérogénéité à 0%.

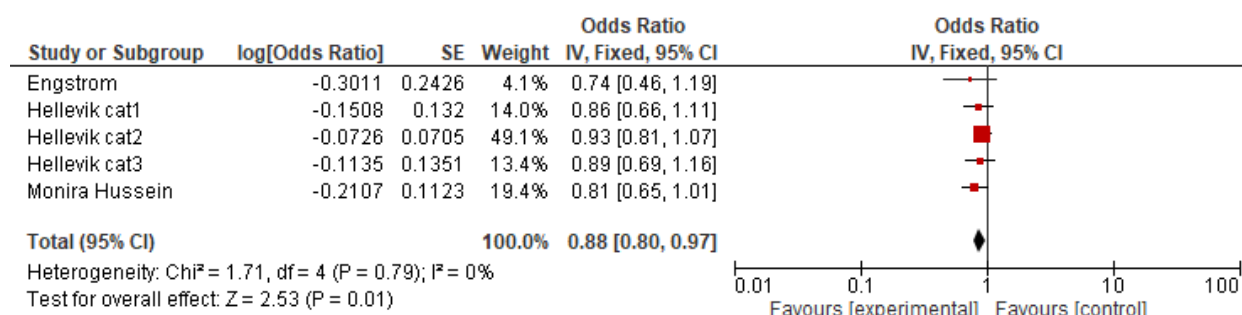


Figure 61 : Hypertriglycéridémie - progression via la PTH

2.5.4 Association avec le HDL bas

Parmi les 3 études sélectionnées (176,178,179), seule l'étude de Hellevik et al (176), stratifiée sur l'âge retrouvait le HDL bas comme facteur protecteur de la PTH avec un OR à 0,72, IC 95% [0,54, 0,94] chez les personnes de <50 ans.

Auteur	effectif	définition exposant	outcome	résultats (IC95%)
Hellevik	total : 62,661	HDL cholesterol <1.3 mmol/L chez les femmes et <1.0 mmol/L chez les hommes	1,840/62661	HR 0.72 (0.54–0.94) 50-69,9ans : 0.95 (0.81–1.12) >70ans : 0.85 (0.62–1.15)
Monira Hussein	20430	HDL (<1.03mmol chez l'homme, <1.29mmol chez la femme) ou traitement	562/20,430	HR : 0,86 (0.66–1.13)
Engstrom	5171	HDL (<1.03mmol chez l'homme, <1.29mmol chez la femme) ou traitement	120/5171	OR : 0,7 (0.4-1.0)

Tableau 24 : Résultats études - HDL bas sur prothèse de hanche

En méta-analyse, le HDL bas apparaissait comme un facteur inversement associé à la PTH avec un OR à 0,86, IC 95% [0,77, 0,96] et une hétérogénéité à 13%.

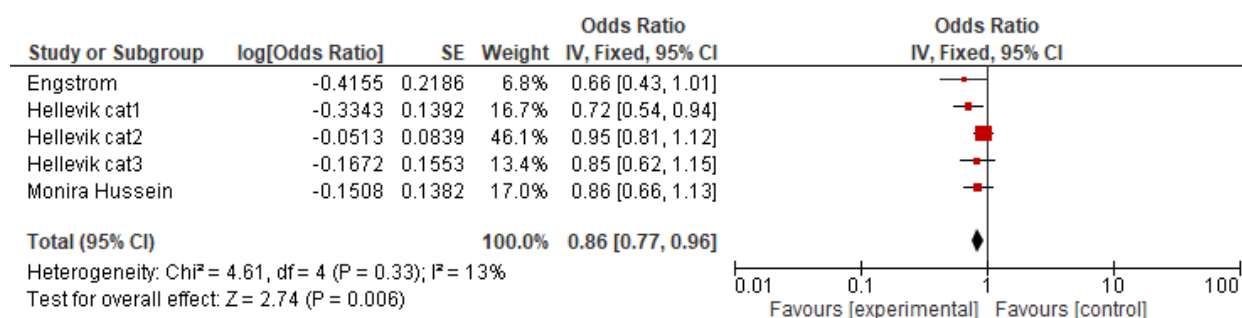


Figure 62 : HDL bas - progression via la PTH

2.5.5 Association avec le syndrome métabolique

Parmi les trois études sélectionnées (176,178,179), aucune association significative n'était mise en évidence.

Auteur	effectif	définition exposant	outcome	résultats (IC95%)
Hellevik	total : 62,661	Critère "Joint Interim Statement"	1,840/62661	<50ans : 0.89 (0.63–1.26) 50-69,9ans : 1.16 (0.96–1.41) >70ans : 1.27 (0.85–1.90)
Monira Hussein	20430	definition of International Diabetes Federation	562/20,430	HR 1,00 (0.78–1.27)
Engstrom	5171	Critères ATP III	120/5171	tous : OR : 0,7 (0.4-1.2) Hommes : 0.7 (0.3-1.6) Femmes : 0.7 (0.4-1.3)

Légende : Critère "Joint Interim Statement" = SM \geq 3 composants parmi : Périmètre abdominal : \geq 88 cm chez les femmes, \geq 102 cm chez les hommes, pression artérielle systolic \geq 130 mmHg ou diastolic \geq 85 mmHg ou traitement, triglycérides \geq 1.7 mmol/L, HDL cholestérol $<$ 1.3 mmol/L chez les femmes et $<$ 1.0mmol/L chez les hommes, Diabète : glycémie $>$ 5.6mmol/L ou self report ou traitement

Critères IFD = Périmètre abdo \geq 94 cm chez l'homme, \geq 80cm chez la femme. + 2 critères parmi : triglycérides \geq 1.7 mmol/L, HDL ($<$ 1.03mmol chez l'homme, $<$ 1.29mmol chez la femme) ou traitement, systolic \geq 130 mmHg ou diastolic \geq 85 mmHg ou traitement, IGT (glycémie \geq 5.6 mmol/L) ou diagnostic de DT2 ou traitement

Critères ATP III = Périmètre abdominal \geq 94 cm chez l'homme, \geq 80cm chez la femme. + 2 critères parmi : triglycérides \geq 1.7 mmol/L, HDL ($<$ 1.03mmol chez l'homme, $<$ 1.29mmol chez la femme) ou traitement, pression artérielle systolic \geq 130 mmHg ou diastolic \geq 85 mmHg ou traitement, IGT (glycémie \geq 5.6 mmol/L)

Tableau 25 : résultats études - Syndrome métabolique sur prothèse de hanche

En méta-analyse, il n'y avait pas d'association significative retrouvée avec un OR à 1,06, IC 95% [0,93, 1,20] et une hétérogénéité à 19%.

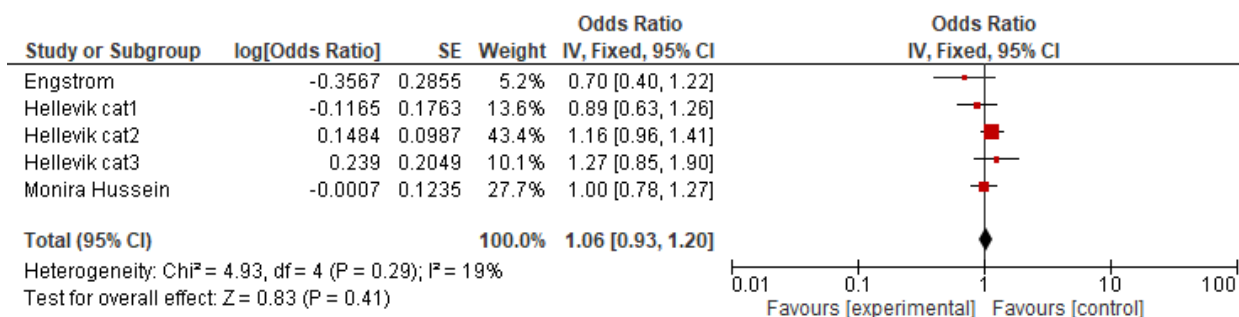


Figure 63 : Syndrome métabolique - progression via la PTH

2.6 Association avec la progression définie par la pose de prothèse de hanche ou de genou

Deux études (175,180) évaluaient globalement l'association du diabète avec la PTH ou la PTG.

Auteur	effectif	définition exposant	outcome	résultats (IC95%)
Schett	927	classic American Diabetes Association criteria (Glycémie >7 mmol/L [126 mg/dL] ou diagnostic clinique de DT2 avec traitement	D+ : 13 arthroplasties D- : 73 arthroplasties	HR : 2.09 (1.10–3.99)
NIELEN	Cas témoin : 141476 diabétique avec 141476 non diabétique	traitement non insulino-dépendant	3133 prothèses non précisés	TJR : 0,74 (0,70-0,78) TKR : 0,77 (0,72-0,84) THR : 0.70 (0.65–0.76)

Légende : D+ : cohorte avec diabète, D- cohorte sans diabète, IGT = intolérance au glucose, DT2 = diabète de type 2, TJR = prothèse indifférencié TKR = prothèse THR = prothèse de hanche

Tableau 26 : Résultats études - Diabète sur prothèse de genou ou de hanche

La méta-analyse retrouvait le diabète comme facteur protecteur avec un OR à 0,75, IC 95% [0,71, 0,79] avec une hétérogénéité à 90% et l'étude de Nielen et al (175) pesant pour 99.3% des résultats...

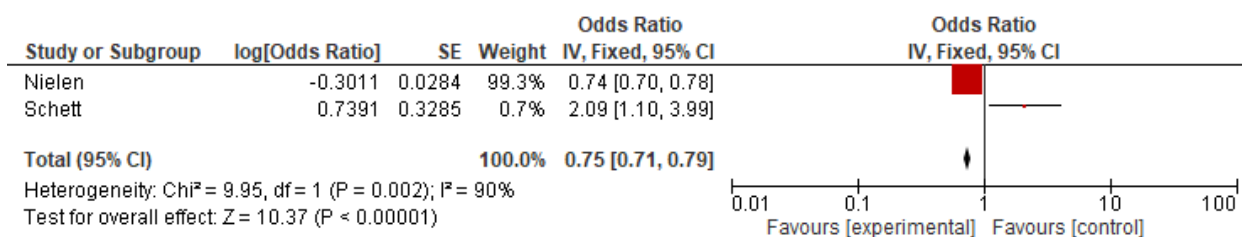


Figure 64 : Forest plot diabète - progression via la PTG ou PTH

2.7 Tableau récapitulatif avec études ajustées sur l'IMC

	Progression Radiographique Genou	PTG	PTH	PTG ou PTH
Diabète	0,81 [0,66, 1,00]	0,83 [0,69, 1,02]	0,72 [0,54, 0,96]	0,75 [0,71, 0,79]
Stratifié sur le sexe	Homme 0,73 [0,57, 0,92]			
	Femmes 0,75 [0,63, 0,90]			
HTA	1,22 [0,96, 1,55]	1,22 [1,08, 1,37]	0,93 [0,77, 1,12]	
HDL bas	1,12 [0,95, 1,32]	0,77 [0,61, 0,97]	0,86 [0,77, 0,96]	
Hypertriglycéridémie		1,03 [0,92, 1,14]	0,88 [0,80, 0,97]	
Syndrome métabolique	1,38 [0,79, 2,38]	0,92 [0,72, 1,17]	1,06 [0,93, 1,20]	

Tableau récapitulatif incidence et progression

	Incidence	Progression Radiographique Genou	PTG	PTH	PTG ou PTH
Diabète	0,99 [0,79, 1,23]	0,81 [0,66, 1,00]	0,83 [0,69, 1,02]	0,72 [0,54, 0,96]	0,75 [0,71, 0,79]
Stratifié sur le sexe	Hommes : 0,95 [0,65, 1,37]	Homme 0,73 [0,57, 0,92]			
	Femmes : 0,85 [0,58, 1,25]	Femmes 0,75 [0,63, 0,90]			
HTA	1,47 [1,09, 1,98]	1,22 [0,96, 1,55]	1,22 [1,08, 1,37]	0,93 [0,77, 1,12]	
HDL bas	1,02 [0,74, 1,39]	1,12 [0,95, 1,32]	0,77 [0,61, 0,97]	0,86 [0,77, 0,96]	
Hypertriglycéridémie			1,03 [0,92, 1,14]	0,88 [0,80, 0,97]	
Syndrome métabolique	2,96 [1,00, 8,77]	1,38 [0,79, 2,38]	0,92 [0,72, 1,17]	1,06 [0,93, 1,20]	
MCV	1,07 [0,81, 1,40]				
MCV / Symptomatique	1,08 [0,71, 1,66]				

Figure 65 : récapitulatif résultats incidence et progression

Discussion

A l'heure actuelle, on distingue plusieurs phénotypes d'arthrose en fonction des facteurs de risque : âge, traumatisme, héréditaire, liée à l'obésité et au syndrome métabolique. (1) Alors que l'arthrose liée à l'obésité était initialement mise sur le compte des contraintes mécaniques, il est maintenant démontré que le tissu adipeux, via un profil métabolique, est responsable d'une inflammation de bas grade via la sécrétion d'adipokines, notamment la leptine (94,95). Concernant le syndrome métabolique, l'association demeure incertaine. Elle est supposée être liée à l'inflammation de bas grade du tissu adipeux. Des études ajustées sur l'IMC ont montré une association significative (151) tandis que d'autres, telle que la cohorte de Rotterdam, ne le retrouvent pas (181). A l'heure où les prévisions estiment que le nombre de patients atteints d'arthrose et de comorbidités cardiovasculaires va augmenter(6), il paraît nécessaire de clarifier l'association afin d'optimiser la prise en charge de l'arthrose.

A notre connaissance, il n'existe pas de méta-analyse s'étant uniquement intéressée aux études longitudinales évaluant l'impact des comorbidités sur l'incidence ou la progression (radiographique ou via la pose de prothèse). Les données actuelles ne permettent pas de déterminer si l'arthrose et les comorbidités cardiovasculaires ne font que coexister chez des patients partageant des facteurs de risque communs, ou si des mécanismes physiopathologiques partagés sous-tendent une interconnexion entre ces pathologies. Ainsi, en ne retenant que les études longitudinales évaluant la progression objective de l'arthrose en fonction de la présence initiale des comorbidités cardiovasculaires, notre but était d'en évaluer l'interconnexion.

Dans nos méta-analyses, les résultats tendent à montrer que le diabète serait un facteur ralentissant la progression structurale, avec une association inverse significative retrouvée pour la progression radiographique et pour le risque de pose de prothèse de hanche. Au contraire, l'HTA apparaît comme un facteur de risque d'incidence radiographique de la gonarthrose et de la pose de prothèse du genou, avec une tendance cependant non significative sur la progression radiographique du genou.

Le HDL bas apparaît comme un facteur inversement associé à la pose de prothèse de hanche et genou, avec une tendance concernant la progression radiographique. L'impact de l'hypertriglycéridémie n'était disponible que pour le risque de pose de prothèse et apparaissait comme facteur inversement associé à la pose de prothèse pour la hanche.

Le syndrome métabolique apparaît comme un facteur de risque de l'incidence radiographique tandis qu'il n'y avait pas de significativité sur les analyses portant sur la progression.

1 Validité interne

La principale limite de notre méta-analyse, à la suite de la restriction de la question posée, porte sur le nombre d'études disponibles, impliquant parfois une hétérogénéité élevée dans les résultats. Les analyses montrant une association significative avec une hétérogénéité élevée, $I^2 > 50\%$, sont les mesures de l'incidence et du syndrome métabolique, de la progression radiographique et du diabète, de la PTG et HDL bas, du diabète et PTH, du diabète et de la PTG ou PTH.

L'exclusion des articles évaluant un même exposant avec des données basées sur une même cohorte participe à cet effet mais renforce la validité des résultats. Cependant les données disponibles portant sur des études longitudinales sont rares, et nous n'avons ainsi pu réaliser d'analyse en se limitant aux seules études avec un haut niveau de qualité (notamment en excluant les études basées sur des abstracts). Nos analyses comportent ainsi deux abstracts sur huit études incluses sur l'incidence, trois abstracts sur six études incluses sur la progression radiographique, mais aucun abstract parmi les 6 études incluses sur le risque de prothèse. La grande limite liée aux abstracts ayant été de ne pas connaître les covariables utilisées lors des analyses statistiques pour deux d'entre elles.(164,174).

En se limitant aux études longitudinales, nous avons une définition identique et reproductible entre les études de la progression structurale radiographique via le KL ou via la pose de prothèse sur l'arthrose primitive entre les études, ce qui est nécessaire afin d'apporter un meilleur niveau de preuve devant les données contradictoires de la littérature.(152) Les définitions des exposants étaient variables entre les études, allant du "self report" à la mesure clinique ou biologique. De plus, pour le diabète ou pour la dyslipidémie, même si la mesure était biologique, la définition pouvait varier selon les recommandations utilisées. Les études retenues sont basées sur des cohortes nationales de divers pays, regroupant ainsi une variété ethnique avec un suivi prolongé, mais ne représentant probablement pas la population mondiale. Ainsi par exemple, parmi les huit études incluses pour l'association avec l'incidence de l'arthrose, cinq d'entre elles sont

américaines, deux asiatiques, et une européenne (dont on ne connaît pas les ajustements utilisés).

Cependant ces études observationnelles dont le but est d'évaluer l'impact d'une comorbidité cardiovasculaire en général, risquent de sous-estimer l'effet. En effet, ces études ne nous indiquent pas le statut équilibré ou non de la comorbidité cardiovasculaire, le traitement au cours du suivi, l'observance de celui-ci et l'impact que pourrait avoir le traitement sur le mécanisme physiopathologique sous-jacent.

Enfin, la définition du syndrome métabolique et de ses composants peuvent varier selon les études, car leurs définitions ont été actualisé en 2005-2006 pour la ATPIII(122) comme pour la IFD(118), et ne comportait pas le traitement parmi les critères de classification, pouvant sous-estimé la prévalence du syndrome métabolique.

Concernant le risque de pose de prothèse, on peut imaginer qu'un patient présentant de nombreuses comorbidités ne sera parfois pas opéré d'une arthroplastie par crainte du risque anesthésique et opératoire, ce qui sous estimerait l'effet étudié, et pourrait même participer à l'association inversement significative observée par exemple entre le diabète et la pose de prothèse. Tout comme on ne devrait pas sous-estimer le biais d'inclusion des études observationnelles, au cours desquelles les personnes atteintes d'une maladie chronique avec un suivi régulier pourraient avoir un risque plus élevé de recevoir un diagnostic d'arthrose ou vice versa, simplement parce qu'elles se présentent plus souvent aux prestataires de soins de santé.

2 Validité externe :

2.1 Association avec le diabète :

2.1.1 Comparaison aux autres études :

Nos résultats ne sont pas concordants avec la méta-analyse de Louati et al (139) réalisé en 2015, retrouvant le diabète comme facteur de risque d'arthrose (défini cliniquement ou radiographique ou sur registre), à partir de 17 études incluses (case report, transversales ou longitudinales) avec un OR à 1,46, IC 95% [1,08, 1,96], et une hétérogénéité élevée à 88%. Ils ont aussi évalué l'association inverse, à partir de 20 études incluses, dans laquelle l'arthrose apparait comme un facteur de risque du diabète

avec un OR à 1,41, IC 95% [1,21, 1,65] avec une forte hétérogénéité. Cependant dans cette méta-analyse, les études retenues pouvaient être basées sur des cohortes ou être transversales, et la définition de l'arthrose était hétérogène, allant du registre à la définition radiographique. De plus, toutes les études incluses n'étaient pas ajustées sur l'IMC, principal facteur confondant. Lors de la sous analyse à partir de 12 études ajustées sur l'IMC, il est retrouvé une association avec le genou (OR=1.64, IC95% [1,17, 2.29] et avec la main (OR=1.31, IC95% [1.07, 1.61] mais sans association avec l'arthrose de hanche. Avec toujours des définitions hétérogènes de l'arthrose allant de la clinique à la radiographie.

L'IRM étant plus sensible que la radiographie, quatre auteurs(185–188) se sont intéressés à l'impact du diabète évalué par l'IRM sur la gonarthrose dans la cohorte OAI. Nous allons par exemple présenter les résultats de Neumann et al(186) : A partir d'un appariement de 244 sujets diabétiques à 244 sujets non diabétiques avec un KL de 0 à 2, après un ajustement sur l'ethnie, l'âge, le sexe, le score de KL initial et l'IMC, est rapportée une aggravation plus importante du score d'évolution en IRM (« *overall Whole-Organ Resonance Imaging Scoring system (WORMS) sum* ») dans le groupe diabétique à 48 mois (4,87 [4,17, 5,57] vs. 3,23 [2,60, 3,85], $p=0,001$). Le résultat était similaire lorsque chaque compartiment était évalué individuellement (*cartilage global sum score, patella, trochlée, tibia médial, tibia latéral, fémur médial, et fémur latéral*).

De même, Ashmeik et al(189) ont réalisé une IRM de genoux sur une cohorte transversale de 23 patients avec un KL à 0 ou 1. L'hyperglycémie, et l'HAB1C étaient associées à une augmentation de la dégénérescence méniscale, tandis que l'hypercholestérolémie totale était associée à une augmentation de la dégradation du cartilage. Ces analyses étaient réalisées avec ajustement sur l'IMC.

Les études sur IRM montrent donc que le diabète est associé à des lésions dégénératives précoces.

2.1.2 Physiopathologie :

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'études dont l'objectif était de rechercher par quel mécanisme physiopathologique le diabète pourrait être protecteur. Ainsi, dans leur étude ayant pour critères d'inclusion des diabètes traités, Shirinsky et al(146) montre l'absence d'association avec l'incidence tandis qu'un effet protecteur sur la protecteur de la gonarthrose apparaît. Ils expliquent leur différence de résultats, en

comparant par exemple avec la cohorte de Eymard et al(182) qui montre que le diabète est associé à un risque plus élevé d'arthroplastie. Cette étude étant basé sur des données de registre, le statut traité et contrôlé du diabète n'est pas disponible. Ensuite, même si, le traitement anti-diabétique est connue comme dans l'étude Shirinsky et al(146), le contrôle du diabète n'est pas connu. Il n'est alors pas possible de savoir si c'est la pathologie du diabète qui est directement impliqué dans cette association inversement significative avec la gonarthrose ou si le traitement a une influence sur cette association.

. En effet, les traitements anti-diabétiques ont montré un effet anti-inflammatoire comme les analogues du GLP-1 ou la metformine (190,191) et l'insuline a montré des effets chondroprotecteurs lors d'une étude sur souris(192). Cependant lors d'une étude sur registre(193), la metformine n'a pas montré d'association avec l'incidence de l'arthrose. Cependant Lu et al(194) ont montré que des patients traités par une association de metformine et d'AINS durant un an, avaient moins de risque de recourir à une arthroplastie lors d'un suivi sur 10 ans (HR : 0,742, IC 95% [0,601, 0,915]).

Par ailleurs, la majorité des cohortes portant sur l'arthroplastie comme critère de jugement commence dans les années 1990 (176,177,179), date où les traitements pouvaient être moins efficaces, le diabète moins bien contrôlé, tandis que les cohortes évaluant la progression radiographique commencent majoritairement dans les années 2000, ce qui pourrait expliquer que la significativité soit limite pour le groupe PTG.

La dyslipémie, dans notre méta-analyse a aussi montré un effet protecteur contre la progression structurale de l'arthrose. Comme pour le diabète on peut se poser la question du rôle des traitements et de l'interconnexion entre ces deux pathologies avec l'arthrose. En effet, suite à la constatation que certains variants génétiques communs du LDL récepteurs et statines, baissant le LDL, pouvaient favoriser le diabète, une étude de laboratoire a été menée. (195), Celle-ci suggère que les LDL en entrant dans le tissu graisseux via les LDL-récepteurs pouvaient induire un dysfonctionnement du tissu graisseux et une activation de l'inflammasome via le NLRP3, impliqué dans la physiopathologie du diabète de type 2.

Dans une revue de la littérature, Veronese et al (196), font une synthèse du rôle du diabète dans l'arthrose via deux voies métabolique : l'hyperglycémie et l'insulino-resistance qui vont induire un stress oxydatif, la production d' AGEs et la production de cytokine inflammatoire au sein de l'articulation. L'insulino-résistance, comme décrit plus bas est associée à une inflammation de bas grade mais est aussi associée à une

augmentation des acides gras libres. Or la leptine, adipokine sécrétée par le tissu adipeux, va promouvoir la production de facteurs cataboliques et l'apoptose du chondrocyte. Cependant toutes ces voies sont communes au syndrome métabolique associé à l'obésité. Le diabète pouvant être associé, voire secondaire à l'obésité(197), cela masque peut-être une voie métabolique non liée à l'obésité qui pourrait expliquer le facteur protecteur du diabète.

Hamada et al(198) ont montré que les synoviocytes fibroblastiques humains dans l'arthrose étaient sensibles à l'insuline, comme le montre la phosphorylation dose-dépendante des récepteurs à l'insuline et Akt. Lors des cultures de synoviocytes fibroblastiques humains en présence de TNF exogène, l'expression et la libération de métalloprotéinases est augmentée, réaction qui est inhibée par un traitement à l'insuline. Chez la souris TNF-knockout, l'augmentation de la formation d'ostéophytes et l'hyperplasie synoviale associée au régime "*high fat*" étaient diminuées. Chez l'homme, la membrane synoviale des patients atteints d'arthrose et de diabète de type 2 contenait nettement plus de macrophages et présentait des taux de TNF plus élevés par rapport à la membrane synoviale des patients avec arthrose sans diabète. Ils ont de plus montré une insulino-résistance des synoviocytes fibroblastiques cultivés des patients diabétiques via une diminution de la phosphorylation insulino-dépendante des récepteurs de l'insuline et Akt. Ainsi le TNF serait impliqué dans la progression de l'arthrose des patients diabétique de type 2. Alors que l'insuline a un rôle protecteur, l'insulinorésistance pourrait donc jouer un rôle promoteur de l'arthrose.

2.2 Association avec l'HTA :

2.2.1 Comparaison aux autres études :

Une méta-analyse de Zhang et al (147), en 2017 a évalué l'association entre l'arthrose du genou définie radiographiquement par un KL \geq 2 ou symptomatique (KL \geq 2 avec douleurs) et l'HTA. A partir, de 8 études incluses, dont 2 cohortes et 6 études cas-témoins, parmi lesquelles 4 n'étaient pas ajustées, une association significative était retrouvée pour l'arthrose radiographique avec un OR à 2,01, IC 95% [1,28, 3,15] et symptomatique avec un OR à 1,49, IC 95% [1,26, 1,7] avec une hétérogénéité faible et l'absence de biais retrouvés. En l'absence d'ajustement sur l'IMC pour la moitié des études incluses, le rôle de l'obésité sur les résultats ne peut cependant être exclu.

2.2.2 Physiopathologie :

Il n'y a actuellement pas de donnée dans la littérature démontrant l'existence de possibles voies physiopathologiques impliquant l'HTA comme facteur toxique direct sur le cartilage articulaire. Ce qui est actuellement connu, c'est que les deux pathologies sont fréquentes et partagent des facteurs de risques communs avec une prévalence de l'HTA de 40% chez les patients arthrosiques. (199). Les AINS, utilisés dans le traitement de l'arthrose, ont également pour effet secondaire l'HTA. Ils ont été inclus dans les facteurs confondants de l'HTA dans l'étude de Lo et al (200). Avec un ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC, l'usage d'AINS, le nombre de traitement anti-hypertenseur, les traitements diabétiques et hypolipémiant. En évaluant l'HTA par Quartile, certaines mesures montraient l'HTA comme un facteur de risque d'incidence de l'arthrose du genou : SBP quartile 3 (122–130) : OR : 1,7 [1,1, 2,6] ; PP quartile 2 [39, 44] : OR : 1,8 [1,2, 2,8] ; PP quartile 4 (55–136) : OR :1,8 [1,1, 2,8]. Cela montre une association avec l'hypertension indépendante de l'IMC et de l'usage des AINS dans cette étude.

L'expression de l'IL-6, cytokine pro-inflammatoire, est augmentée dans l'arthrose (201) et a une expression augmentée dans les cartilages arthrosiques du genou(202), tandis que certains polymorphismes de l'IL-6 sont associés à l'HTA (203) ainsi qu'à l'arthrose (204), ce qui avec les données actuelles suggèrent des facteurs de risques communs via la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires secondaires à un profil métabolique.

Un polymorphisme de la vitamine D a montré une association avec l'arthrose (205), or des polymorphismes de la vitamine D ont montré un rôle protecteur ou à risque d'hypertension(206,207). Ce qui ouvre la possibilité d'exploration d'une interconnexion entre la vitamine D, l'arthrose et l'hypertension.

2.3 Association avec la dyslipidémie :

2.3.1 Comparaison aux autres études :

Une première méta-analyse de Baudart et al (148), en 2017, a évalué le risque de dyslipidémie (hypertriglycéridémie ou hypercholestérolémie ou HDL bas ou traitement) entre patients avec arthrose versus sans arthrose. La prévalence de la dyslipidémie plus importante chez les patients arthrosiques (30% Vs 8.0%). Parmi les 13 études incluses, l'association était significative avec un OR à 1,98, IC 95% [1,43, 2,75] mais avec une hétérogénéité forte. En ne retenant que les 6 articles où l'arthrose respectait les critères

EULAR ou radiographiques, avec une faible hétérogénéité, le risque d'association avec la dyslipidémie augmentait, avec un OR à 2,64, IC 95% [2,14, 3,26]. Cependant sans ajustement sur l'IMC, les résultats sont à interpréter avec précaution.

Dans une seconde méta-analyse récente de 2020, Xiong et al(149), à partir de 4 cohortes n'ont pas retrouvé d'association significative avec l'arthrose (RR = 1,00, IC 95% [0,85, 1,14]), cependant les OR des études sélectionnées n'étaient pas toutes ajustées sur l'IMC. Dans la méta-analyse à partir des études cas-témoins ou transversales, la dyslipidémie apparaissait comme un facteur de risque d'arthrose (cas-témoin : OR = 1,37, IC 95% [1,27, 1,46] ; transversal : OR = 1,33, IC 95% [1,21, 1,46]).

2.3.2 Physiopathologie :

Chez la souris, il a été montré la toxicité de la dyslipidémie sur l'articulation via une perturbation du métabolisme du HDL(208), régime hypocholestérolémiant(209) ou l'augmentation des LDL(210).

Du point de vue thérapeutique, Eymard et al (211) à partir de la cohorte SEKOIA, ont montré que la prise de statines était un facteur de risque de progression radiographique de l'arthrose du genou avec un RR à 1,49, IC 95% [1,10, 2,02], ajusté sur l'âge, le genre, le score de WOMAC initial, la durée de la maladie, le pincement initial, l'hypertension, le diabète de type 2, l'obésité et pathologies cardiovasculaires.

Si d'une part la dyslipidémie semble être toxique pour l'articulation mais que d'autre part, le traitement ne l'améliore pas, il pourrait y avoir des voies métaboliques encore incomprises à ce jour.

Dans une revue de la littérature, Hashimoto et al(212) rapportent que le LDL oxydé en réponse à un stress et son récepteur ont un rôle dans la physiopathologie de l'athérosclérose (en provoquant une dysfonction endothéliale), du syndrome métabolique et de ses composants. Et même si le mécanisme est encore incompris, il peut aussi avoir un rôle dans la physiopathologie de l'arthrose, en induisant la production de ROS et de cytokines inflammatoires.

De plus, Karvonen et al(213) ont montré à partir de la cohorte NHANES III, que les niveaux de leptine et d'insulino-résistance (via HOMA-IR) étaient associés avec la gonarthrose. Les analyses étaient ajustées sur l'âge, l'ethnie, le statut marital, le niveau éducationnel, le taux de triglycérides et le statut fumeur. Le niveau de leptine était

inversement associé chez l'homme obèse comme non obèse (OR 0,73, IC 95% [0,70, 0,77] et 0,61, IC 95% [0,56, 0,67] respectivement) tandis qu'il était retrouvé comme facteur de risque chez la femme, obèse comme non obèse (OR : 1,28, IC 95% [1,26, 1,31] et 1,04, IC 95% [1,01, 1,07]). L'insulino-résistance était un facteur de risque de gonarthrose radiographique chez l'homme (obèse et non obèse) ainsi que chez la femme non obèse, tandis qu'elle devenait inversement associée chez la femme obèse (OR : 0,88, IC 95% [0,86, 0,89]). Le niveau de LDLc était un facteur de risque chez l'homme obèse comme non obèse, mais était protecteur chez la femme obèse avec un OR à 0,94, IC 95% [0,93, 0,95] tandis qu'il n'était pas significatif chez la femme non obèse. (À noter que l'HTA était retrouvée comme facteur de risque chez la femme obèse et non obèse et protecteur chez l'homme obèse et non obèse)

Or la leptine est connue pour être une cytokine pro-inflammatoire produite majoritairement par le tissu adipeux ; de même l'insulino-résistance est associée à un état pro-inflammatoire dans les pathologies métaboliques. Retrouver ces deux facteurs comme protecteurs est cohérent avec les résultats de notre méta-analyse mais mérite plus d'exploration. Ce dimorphisme lié au sexe n'a pu être vérifié dans notre méta-analyse, faute d'études longitudinales stratifiées sur le sexe suffisantes.

Il a cependant été démontré, que suite à la carence oestrogénique la graisse prend un profil métabolique, majorant la sécrétion de cytokines inflammatoires tel que l'IL-6 (214). De plus, avec la carence oestrogénique, le taux de LDL augmente tandis que le HDL baisse. (215)

2.4 Association avec le syndrome métabolique :

2.4.1 Comparaison aux autres études :

Dans une méta-analyse de 2020, Xie et al (150) ont évalué l'association entre le syndrome métabolique et ses composants et l'arthrose radiographique définie par le KL \geq 2 ou la prothèse. A partir de 18 cohortes, quatre cas témoins et 18 études transversales, ils ont retrouvé une association avec le syndrome métabolique avec un OR à 1,418, IC 95% [1,162, 1,730], l'hypertension avec un OR à 1,701, IC 95% [1,411, 2,052], et l'hyperglycémie avec un OR à 1,225, IC 95% [1,054, 1,424]. A partir des études symptomatiques, les résultats étaient similaires avec le syndrome métabolique (OR 1,174, IC 95% [1,034, 1,332]), l'hypertension (OR 1,324, IC 95% [1,186, 1,478]), mais pas d'association avec l'hyperglycémie (OR 0,975, IC 95% [0,860, 1,106]). Il n'était pas

retrouvé d'association entre la dyslipidémie et l'arthrose radiographique (OR 1,216, IC 95% [0,968, 1,529]) ou symptomatique OR à 1,050, IC 95% [0,961, 1,146]). Ces résultats sont à analyser avec une certaine réserve puisque toutes les études n'étaient pas ajustées sur l'IMC. De plus, ces analyses ne conservaient pas uniquement les cohortes avec suivi longitudinal et il n'y était pas fait de distinction entre l'incidence et la progression de l'arthrose. Par ailleurs, nos résultats peuvent différer puisque nous avons choisi de ne pas conserver les études basées sur une même cohorte comme exposant (Shirinsky et al(146) et Foreman et al(216)).

Lors des analyses en sous-groupes avec le syndrome métabolique, lorsque stratifié sur le sexe, le syndrome métabolique apparaissait comme facteur de risque chez la femme (à partir de 4 études incluses sur diagnostic radiographique avec un OR à 1,535, IC 95% [1,040, 2,266] et à partir de six études incluses symptomatiques avec un OR à 1,228, IC 95% [1,086, 1,527]) tandis que chez l'homme, le syndrome métabolique était inversement associé avec l'arthrose (à partir de quatre études incluses sur critères radiographiques avec un OR à 0,997, IC 95% [0,687, 1,449], sans significativité à partir des six études symptomatiques incluses avec un OR à 0,970, IC 95% [0,816, 1,153]).

Lors de l'analyse en sous-groupes du diabète dans les études symptomatiques, seule l'analyse en sous-groupes avec la PTG retrouvait le diabète comme facteur protecteur à partir de 19 études incluses avec un OR à 0,849, IC 95% [0,734, 0,982], tandis que les autres analyses n'étaient pas significatives (à partir de quatre études incluses avec critères diagnostic ACR, trois études sur diagnostic par un clinicien, et dix études incluses dans le groupe KL ≥ 2).

Une étude de Pan et al(217) s'est intéressée aux modifications structurales du genou en IRM chez 435 patients sur un suivi de 10.7ans. Le syndrome métabolique et ses composants étaient définis selon le "*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria*". Le syndrome métabolique était présent chez 32% des participants, plus souvent des hommes et avec un IMC plus important. L'ajustement sur l'âge, le sexe, l'activité physique et l'IMC montrait que le syndrome métabolique et le HDL bas étaient des facteurs de risque de perte de cartilage (-0,19 [-0,37, 0,004] et -0,19 [-0,36, -0,03] respectivement) et d'augmentation de taille des œdèmes médullaires (RR de 1,59 [1,07, 2,36] et 1,55 [1,08, 2,21] respectivement) du tibia médial. Ils ont montré une association plus importante des lésions du compartiment tibial avec le nombre de composants du syndrome métabolique, mais sans ajustement sur l'IMC.

Une étude a évalué sur une cohorte transversale de 354 patients (KORA MRI-study) l'association du syndrome métabolique défini par l' "*International federation diabetes*" (IFD) avec la coxarthrose via l'IRM(218). La prévalence du syndrome métabolique était de 34%. Il n'était pas retrouvé d'association significative avec le syndrome métabolique ou ses composants.

Physiopathologie :

Le syndrome métabolique comprend l'obésité viscérale, la dyslipidémie, l'insulino-résistance, et l'hypertension. Il est caractérisé par une inflammation systémique de bas grade secondaire à la libération de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF et notamment via la leptine, impliquant aussi des mécanismes complexes avec une augmentation du stress oxydatif, l'accumulation d'AGEs et d'acides gras libres. (1)

Or dans la physiopathologie de l'arthrose, il a été montré une augmentation de la production de ROS, cytokines, chimiokines et produits pro inflammatoire par les chondrocytes et la membranes synoviales et l'arthrose est donc aussi caractérisée par une inflammation de bas grade (5) La physiopathologie de l'arthrose n'étant pas complètement élucidée, on peut alors penser que ces deux entités cliniques partagent des facteurs de risques communs ou ont même une interconnexion entre elles.

Dans notre méta-analyse, le syndrome métabolique n'apparaît pas comme un facteur de risque de progression structurale de l'arthrose, mais comme facteurs associé à l'incidence de l'arthrose avec la réserve d'une analyse basé sur 3 études dont on ne sait pas si elle comprend un ajustement sur l'IMC. Cependant comme vu précédemment, il existe des preuves de la toxicité des composants du syndrome métabolique.

2.5 Association avec l'antécédent d'évènement

cardiovasculaire :

2.5.1 Comparaison aux autres études :

Une étude de Dieppe et al (173) a évalué l'impact d'événements cardiovasculaires définis par le self report de d'IDM, CMI, AVC ou de claudication intermittente lors d'un suivi longitudinal sur 8ans. Il n'était pas retrouvé d'association significative sur le risque de progression radiographique de l'arthrose avec un OR à 0,96, IC 95% [0,55, 1,67]. Cependant l'ajustement n'était présent que sur l'âge et le sexe.

2.5.2 Association avec l'athérosclérose et l'atteinte microcirculatoire :

A partir de la même cohorte prospective de Rotterdam, Hoeven et al(157) ont d'abord étudié l'association entre l'épaisseur de la média-intima au niveau des carotides et la présence de plaque d'athérome avec l'arthrose définie par la radiographie. Lors de l'analyse avec arthrose prévalente, il est montré que l'épaisseur de la média-intima est un facteur de risque d'arthrose du genou uniquement chez la femme (non significatif sur la présence de plaque et l'arthrose de la main ou de la hanche). Sur l'analyse sur la progression de l'arthrose, évaluée chez la femme, il est montré que l'épaisseur intima média était un facteur de risque de progression de l'arthrose au niveau des MCP avec un OR à 2,9 [1,18, 6,93] (non significatif sur les autres localisations, IPP, IPD, genoux, hanche ou avec la présence de plaque comme exposant)

Hussain et al(219), à partir de la cohorte AusDiab, ont montré, après ajustement sur le sexe, l'IMC, l'activité physique, et l'HbA1C, que le rétrécissement artériolaire rétinien était un facteur de risque de de prothèse de genou avec un HR à 1,25, IC 95% [1,00, 1,56]. Ce risque était plus important si l'on comparait les 2/3 des participants avec l'amincissement le plus important contre le 1/3 avec l'amincissement le moins important (HR 2,00, IC 95% [1,07, 3,74]. Il n'était pas montré d'association significative avec le calibre veineux rétinien. Comme établi pour l'athérosclérose, le rétrécissement artériolaire a aussi montré une association avec l'HTA, le diabète, la dyslipidémie et la cardiopathie ischémique(220,221)

Jonson et al (158) à partir d'une cohorte prospective sur 5 ans, (après ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC, la prise de statines, l'activité physique, l'HbA1c, la pression artérielle systolique, l'hypertension, le cholestérol total, la microalbuminurie, les AINS et traitement anti-hypertenseur), ont montré que le rétrécissement artériolaire rétinien était associé à l'arthrose de la main prévalente avec un OR à 1,10, IC 95% [1,03, 1,17] mais aussi au risque de pose de prothèse du genou lors du suivi sur 5 ans avec un OR à 1,26, IC 95% [1,01, 1,57].

Puis Hoeven et al (222) ont montré, à partir de la cohorte de Rotterdam que le CD-40 ligand (CD-40L) et le vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), deux marqueurs reflétant l'inflammation initiale de la paroi vasculaire, sont indépendamment associés avec une gonarthrose prévalente (OR 1,24, IC 95% [1,07, 1,43]) et uniquement chez la femme lorsque stratifié sur le sexe. CD-40L était associé à la progression de la gonarthrose (OR : 1,4, IC 95% [1,1, 1,8]) et chez l'homme lorsque stratifié sur le sexe.

Sur la base de cette relation, l'auteur suggère que l'association est en lien avec une inflammation systémique de bas grade. Le VEGF-était uniquement associé à l'arthrose prévalente sans association avec la progression.

Une étude de Gielis et al(155) évaluait l'association entre la présence de calcifications artérielles et l'incidence de l'arthrose du genou ou de la hanche sur 8 ans. L'analyse était stratifiée sur le sexe avec une association inversement significative chez l'homme avec un OR à 0,70, IC 95% [0,54, 0,90], tandis qu'un dimorphisme avec un risque augmenté apparaissait chez la femme avec un OR à 2,51, IC 95% [1,57, 4,03].

Dans une étude sur le cartilage bovin, Zhou et al(223), ont montré que l'ischémie via le déficit d'apport en oxygène via la membrane synoviale se compliquait de lésions osseuses sous chondrales, mécanisme que l'on peut imaginer survenir dans l'athérosclérose.

Ainsi, ces études suggèrent qu'une micro et macro-vasculopathie, signes d'un processus inflammatoire, est associée avec un changement structural précoce dans la gonarthrose.

3 Association avec l'arthrose de la main :

L'impact de l'IMC étant moindre sur l'arthrose de la main par rapport au genou ou à la hanche (161), un possible effet du syndrome métabolique et de ses facteurs pourrait être plus facilement mis en évidence. Cependant, nous n'avons pas retrouvé suffisamment de données pour réaliser une méta-analyse sur l'incidence comme sur la progression.

3.1 Données sur l'incidence

Deux principales études ont été retenues, celle de Strand et al(224) était la seule à répondre aux critères d'inclusion, présentant une variable binaire, à partir de la cohorte Offspring, ajustée sur le sexe, l'âge et l'IMC. Une seconde étude de Marshall et al (171) présentait une association avec une variable continue, celle-ci ne montrait pas d'association que ce soit sur le KL sum score comme sur le nombre d'articulations avec $KL \geq 2$. Celle-ci n'était cependant pas ajustée sur l'IMC ou le poids. Les données afin de déterminer la prévalence des exposants n'étaient pas disponibles. Une troisième de Garcia Gil et al (172) n'évaluait que l'association avec les dyslipidémies avec mesures continues ou par quartiles.

Parmi les études de Strand et al (170) et Marshall et al (171), il n'était pas retrouvé d'association significative avec le diabète, l'hypertension, ou le syndrome métabolique.

Concernant la dyslipidémie, évaluant l'association entre une baisse des HDL, L'étude de Strand et al (170) présentait une baisse des HDL comme inversement associée avec un OR à 0,53, IC 95% [0,35, 0,80], tandis qu'aucune association n'était retrouvée dans l'étude de Marshall et al (171), sur le KL sum score comme pour le nombre d'articulations avec KL grade ≥ 2 . L'étude de Garcia Gil et al (172) évaluant cette association dans une population uniquement de femmes ne retrouvait une association inversée que sur la mesure du second quartile (1.5–1.6g/L) avec un OR à 0,36, IC 95% (0,17, 0,75). Dans cette même étude, aucune association par variable continue ou semi-quantitative n'a été montrée avec le taux de cholestérol total, ou le taux de LDL. Sur l'association avec une hypertriglycéridémie, l'étude de Strand et al (170) ne montrait pas d'association significative, de même que l'étude de Garcia Gil et al (172) sur la variable continu ou en quartile.

3.2 Données sur la progression

De même, seule l'étude de STRAND et al(170) répondait aux critères d'inclusion. Ils n'ont pas retrouvé d'association significative avec le diabète, le syndrome métabolique ou l'hypertriglycéridémie comme exposant défini uniquement cliniquement et biologiquement ou en incluant le traitement sur le risque de progression du KL sum score. Cependant, et ce qui est concordant avec les résultats de notre méta-analyse, il était retrouvé l'HTA comme facteur de risque, soit par la clinique (OR à 1,36, IC 95% [1,01, 1,85]) ou en incluant le traitement (OR à 1,47, IC 95% [1,08, 1,99]), et le HDL bas comme facteur protecteur si diagnostic biologique (c'est à dire en excluant le traitement) avec un OR à 0,73, IC 95% [0,54, 0,99]). Ce résultat n'était plus significatif en incluant le traitement (OR : 0,75, IC 95% [0,56, 1,02]).

Une autre étude s'est intéressée à l'impact du syndrome métabolique sur l'arthrose de la main à partir d'une cohorte prospective (CASK ou CASHA) et un suivi radiographique. Cependant les résultats étaient présentés à partir d'une analyse de régression multivariée et sans ajustement sur l'IMC. Marshall et al (171) n'ont pas montré d'association forte entre les composants du syndrome métabolique et le KL sum score.

4 Synthèse discussion :

Comme le montre l'étude de YOHSIMURA et al(151), plus le nombre de composants du syndrome métabolique augmente, plus le risque d'arthrose structurale est présent. Cela démontre une association entre syndrome métabolique et arthrose. Cependant en ayant retenu uniquement les études longitudinales avec les composants du syndrome métabolique initial comme exposant, ajusté sur l'IMC, nos résultats, sous réserve d'une hétérogénéité parfois élevée, retrouvent la dyslipidémie et le diabète comme facteurs protecteurs et l'HTA et le syndrome métabolique comme facteur de risque. Associés au surrisque de mortalité cardiovasculaire démontré chez les patients arthrosiques, ces résultats suggèrent que l'arthrose et les composants du syndrome métabolique ne partageraient pas uniquement des facteurs de risque communs mais que ces pathologies, via des voies physiopathologiques encore inconnues, pourraient avoir une conséquence directe sur la progression et l'incidence de l'une et de l'autre.

Le syndrome métabolique étant un diagnostic clinico-biologique, dont les composants ayant permis son diagnostic (3 composants parmi 5) n'est pas fixe, cela expliquerait peut-être, la contradiction entre les études, selon que sont plus présents ou plus marqués des facteurs protecteurs ou à risque-d'arthrose.

Afin de mieux progresser dans la compréhension de la physiopathologie et le rôle des composants du syndrome métabolique, il serait peut-être intéressant d'évaluer chacun des composants individuellement, ainsi que leurs traitements respectifs, plutôt qu'une entité clinico-biologique qu'est le syndrome métabolique.

CONCLUSION

Nos méta-analyses mettent en évidence l'HTA comme facteur de risque associé à l'incidence de l'arthrose et la pose de prothèse du genou, et le syndrome métabolique comme facteur de risque d'incidence de l'arthrose tandis que le diabète est associé à une réduction du risque de progression radiographique, et de recours à la prothèse de hanche. Le HDL bas pourrait être associé à une réduction du risque de pose de prothèse de genou et de hanche, et l'hypertriglycémie à une réduction du risque de prothèse de hanche. Nos résultats plaident en faveur d'une prise en charge intégrée des facteurs de risque CV chez les patients atteints d'arthrose avec la limite de données en quantité limitée lorsqu'on se restreint aux travaux avec un niveau de preuve suffisant comprenant des études longitudinales avec ajustement sur l'IMC et une mesure objective de l'arthrose.

BIBLIOGRAPHIE

1. Courties A, Sellam J, Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis: Curr Opin Rheumatol. mars 2017;29(2):214-22.
2. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study. J Rheumatol. juin 1995;22(6):1118-23.
3. Puenpatom RA, Victor TW. Increased Prevalence of Metabolic Syndrome in Individuals with Osteoarthritis: An Analysis of NHANES III Data. Postgrad Med. 1 nov 2009;121(6):9-20.
4. What is osteoarthritis? [Internet]. Osteoarthritis Research Society International. 2016 [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://www.oarsi.org/what-osteoarthritis>
5. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. Nat Rev Dis Primer. déc 2016;2(1):16072.
6. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. The Lancet. avr 2019;393(10182):1745-59.
7. Hügler T, Geurts J. What drives osteoarthritis?—synovial *versus* subchondral bone pathology. Rheumatology. 21 déc 2016;kew389.
8. Wilusz RE, Sanchez-Adams J, Guilak F. The structure and function of the pericellular matrix of articular cartilage. Matrix Biol. oct 2014;39:25-32.
9. Loeser RF. Integrins and chondrocyte–matrix interactions in articular cartilage. Matrix Biol. oct 2014;39:11-6.
10. Guilak F, Nims RJ, Dicks A, Wu C-L, Meulenbelt I. Osteoarthritis as a disease of the cartilage pericellular matrix. Matrix Biol. oct 2018;71-72:40-50.
11. Heinegård D, Saxne T. The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. janv 2011;7(1):50-6.
12. Ruhlen R, Marberry K. The chondrocyte primary cilium. Osteoarthritis Cartilage. août 2014;22(8):1071-6.
13. Barsch F, Niedermair T, Mamilos A, Schmitt VH, Grevenstein D, Babel M, et al. Physiological and Pathophysiological Aspects of Primary Cilia—A Literature Review

with View on Functional and Structural Relationships in Cartilage. *Int J Mol Sci.* 14 juill 2020;21(14):4959.

14. McGlashan SR, Cluett EC, Jensen CG, Poole CA. Primary cilia in osteoarthritic chondrocytes: From chondrons to clusters. *Dev Dyn.* août 2008;237(8):2013-20.
15. Burr DB. Anatomy and physiology of the mineralized tissues: Role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12:20-30.
16. Bay-Jensen AC, Slagboom E, Chen-An P, Alexandersen P, Qvist P, Christiansen C, et al. Role of hormones in cartilage and joint metabolism: understanding an unhealthy metabolic phenotype in osteoarthritis. *Menopause J North Am Menopause Soc.* déc 2012;1.
17. Suri S, Walsh DA. Osteochondral alterations in osteoarthritis. *Bone.* août 2012;51(2):204-11.
18. Fosang AJ, Beier F. Emerging Frontiers in cartilage and chondrocyte biology. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* déc 2011;25(6):751-66.
19. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The Osteocyte: An Endocrine Cell ... and More. *Endocr Rev.* 1 oct 2013;34(5):658-90.
20. Brown TD, Radin EL, Martin RB, Burr DB. Finite element studies of some juxtarticular stress changes due to localized subchondral stiffening. *J Biomech.* janv 1984;17(1):11-24.
21. Day JS, Van Der Linden JC, Bank RA, Ding M, Hvid I, Sumner DR, et al. Adaptation of subchondral bone in osteoarthritis. *Biorheology.* 2004;41(3-4):359-68.
22. Leydet-Quilici H, Le Corroller T, Bouvier C, Giorgi R, Argenson J-N, Champsaur P, et al. Advanced hip osteoarthritis: magnetic resonance imaging aspects and histopathology correlations. *Osteoarthritis Cartilage.* nov 2010;18(11):1429-35.
23. Bowes MA, McLure SW, Wolstenholme CB, Vincent GR, Williams S, Grainger A, et al. Osteoarthritic bone marrow lesions almost exclusively collocate with denuded cartilage: a 3D study using data from the Osteoarthritis Initiative. *Ann Rheum Dis.* oct 2016;75(10):1852-7.
24. Crema MD, Roemer FW, Zhu Y, Marra MD, Niu J, Zhang Y, et al. Subchondral Cystlike Lesions Develop Longitudinally in Areas of Bone Marrow Edema-like Lesions

in Patients with or at Risk for Knee Osteoarthritis: Detection with MR Imaging—The MOST Study. *Radiology*. sept 2010;256(3):855-62.

25. Pottenger LA, Phillips FM, Draganich LF. The effect of marginal osteophytes on reduction of varus-valgus instability in osteoarthritic knees. *Arthritis Rheum*. juin 1990;33(6):853-8.

26. Felson DT. Osteophytes and progression of knee osteoarthritis. *Rheumatology*. 1 janv 2005;44(1):100-4.

27. Haywood L, McWilliams DF, Pearson CI, Gill SE, Ganesan A, Wilson D, et al. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. août 2003;48(8):2173-7.

28. Li Y, Luo W, Zhu S, Lei G. T Cells in Osteoarthritis: Alterations and Beyond. *Front Immunol* [Internet]. 30 mars 2017 [cité 26 août 2020];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00356/full>

29. de Lange-Brokaar BJE, Kloppenburg M, Andersen SN, Dorjée AL, Yusuf E, Herb-van Toorn L, et al. Characterization of synovial mast cells in knee osteoarthritis: association with clinical parameters. *Osteoarthritis Cartilage*. avr 2016;24(4):664-71.

30. Fowlkes V, Wilson CG, Carver W, Goldsmith EC. Mechanical loading promotes mast cell degranulation via RGD-integrin dependent pathways. *J Biomech*. févr 2013;46(4):788-95.

31. Yang C-C, Lin C-Y, Wang H-S, Lyu S-R. Matrix Metalloproteases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases in Medial Plica and Pannus-like Tissue Contribute to Knee Osteoarthritis Progression. Williams BO, éditeur. *PLoS ONE*. 4 nov 2013;8(11):e79662.

32. Ritter SY, Subbaiah R, Bebek G, Crish J, Scanzello CR, Krastins B, et al. Proteomic Analysis of Synovial Fluid From the Osteoarthritic Knee: Comparison With Transcriptome Analyses of Joint Tissues: Synovial Fluid Proteome in OA. *Arthritis Rheum*. avr 2013;65(4):981-92.

33. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, Scanzello CR, Song JJ, Larsen DM, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat Med*. déc 2011;17(12):1674-9.

34. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* janv 2007;117(1):175-84.
35. Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, Oshima Y, Gokce N, Shibata R, et al. Sfrp5 Is an Anti-Inflammatory Adipokine That Modulates Metabolic Dysfunction in Obesity. *Science.* 23 juill 2010;329(5990):454-7.
36. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* févr 2011;11(2):85-97.
37. Mathis D, Shoelson SE. Immunometabolism: an emerging frontier. *Nat Rev Immunol.* févr 2011;11(2):81-3.
38. Zhang H. Emerging role of adipokines as mediators in atherosclerosis. *World J Cardiol.* 2010;2(11):370.
39. Martín-Millán M, Castañeda S. Estrogens, osteoarthritis and inflammation. *Joint Bone Spine.* juill 2013;80(4):368-73.
40. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet.* déc 2012;380(9859):2163-96.
41. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis.* sept 2014;73(9):1659-64.
42. Turkiewicz A, Petersson IF, Björk J, Hawker G, Dahlberg LE, Lohmander LS, et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage.* nov 2014;22(11):1826-32.
43. Pereira D., Severo M., Barros H., Branco J., Santos R.A., Ramos E. The effect of depressive symptoms in the ability of knee pain to identify radiographic osteoarthritis. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(1):S23-4.
44. Diseases | Volksgezondheid Toekomst Verkenning [Internet]. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://www.vtv2018.nl/en/aandoeningen>

45. Yu D, Peat G, Bedson J, Jordan KP. Annual consultation incidence of osteoarthritis estimated from population-based health care data in England. *Rheumatology*. nov 2015;54(11):2051-60.
46. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. oct 2016;388(10053):1545-602.
47. Hootman JM, Helmick CG. Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. *Arthritis Rheum*. janv 2006;54(1):226-9.
48. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):646-56.
49. Hunter DJ, Schofield D, Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. juill 2014;10(7):437-41.
50. Gupta S, Hawker GA, Laporte A, Croxford R, Coyte PC. The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. *Rheumatology*. 1 déc 2005;44(12):1531-7.
51. Schofield D, Cunich M, Shrestha RN, Tanton R, Veerman L, Kelly S, et al. The long-term economic impacts of arthritis through lost productive life years: results from an Australian microsimulation model. *BMC Public Health*. déc 2018;18(1):654.
52. Schofield DJ, Shrestha RN, Percival R, Passey ME, Callander EJ, Kelly SJ. The personal and national costs of lost labour force participation due to arthritis: an economic study. *BMC Public Health*. déc 2013;13(1):188.
53. Bertin P, Rannou F, Grange L, Dachicourt J-N, Bruel P, Emery C, et al. Annual Cost of Patients with Osteoarthritis of the Hip and Knee in France. *J Musculoskelet Pain*. déc 2014;22(4):356-64.
54. Wu CW, Morrell MR, Heinze E, Concoff AL, Wollaston SJ, Arnold EL, et al. Validation of American College of Rheumatology Classification Criteria for Knee Osteoarthritis Using Arthroscopically Defined Cartilage Damage Scores. *Semin Arthritis Rheum*. déc 2005;35(3):197-201.

55. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* nov 1990;33(11):1601-10.
56. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* mai 1991;34(5):505-14.
57. Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, Bijlsma JWJ, Boyesen P, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* sept 2017;76(9):1484-94.
58. Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The Symptoms of Osteoarthritis and the Genesis of Pain. *Med Clin North Am.* janv 2009;93(1):83-100.
59. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: A systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* déc 2008;9(1):116.
60. Schiphof D, Oei EHG, Hofman A, Waarsing JH, Weinans H, Bierma-Zeinstra SMA. Sensitivity and associations with pain and body weight of an MRI definition of knee osteoarthritis compared with radiographic Kellgren and Lawrence criteria: a population-based study in middle-aged females. *Osteoarthritis Cartilage.* mars 2014;22(3):440-6.
61. Neogi T, Felson D, Niu J, Nevitt M, Lewis CE, Aliabadi P, et al. Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. *BMJ.* 21 août 2009;339(aug21 1):b2844-b2844.
62. Zhang Y, Nevitt M, Niu J, Lewis C, Torner J, Guermazi A, et al. Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions, and synovitis on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* mars 2011;63(3):691-9.
63. Nguyen L, Sharma A, Chakraborty C, Saibaba B, Ahn M-E, Lee S-S. Review of Prospects of Biological Fluid Biomarkers in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 12 mars 2017;18(3):601.
64. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1 déc 1957;16(4):494-502.

65. Abraham AM, Pearce MS, Mann KD, Francis RM, Birrell F. Population prevalence of ultrasound features of osteoarthritis in the hand, knee and hip at age 63 years: the Newcastle thousand families birth cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. déc 2014;15(1):162.
66. Oo WM, Linklater JM, Hunter DJ. Imaging in knee osteoarthritis: *Curr Opin Rheumatol*. janv 2017;29(1):86-95.
67. Guermazi A, Niu J, Hayashi D, Roemer FW, Englund M, Neogi T, et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ*. 29 août 2012;345(aug29 1):e5339-e5339.
68. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. août 2008;34(3):515-29.
69. Loeser RF. The Role of Aging in the Development of Osteoarthritis. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2017;128:44-54.
70. Sciore P, Frank CB, Hart DA. Identification of sex hormone receptors in human and rabbit ligaments of the knee by reverse transcription-polymerase chain reaction: Evidence that receptors are present in tissue from both male and female subjects. *J Orthop Res*. sept 1998;16(5):604-10.
71. Dietrich W, Haitel A, Holzer G, Huber JC, Kolbus A, Tschugguel W. Estrogen Receptor- β Is the Predominant Estrogen Receptor Subtype in Normal Human Synovia. *J Soc Gynecol Investig*. oct 2006;13(7):512-7.
72. Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K, Ohkubo I, Hukuda S. Expression of genes for estrogen receptors α and β in human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. nov 1999;7(6):560-6.
73. Ma H-L, Blanchet TJ, Peluso D, Hopkins B, Morris EA, Glasson SS. Osteoarthritis severity is sex dependent in a surgical mouse model. *Osteoarthritis Cartilage*. juin 2007;15(6):695-700.
74. Sniekers YH, van Osch GJVM, Ederveen AGH, Inzunza J, Gustafsson J-Å, van Leeuwen JPTM, et al. Development of osteoarthritic features in estrogen receptor knockout mice. *Osteoarthritis Cartilage*. oct 2009;17(10):1356-61.

75. Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, Castañeda S, Caeiro JR, Dapia S, et al. Subchondral bone microstructural damage by increased remodelling aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R152.
76. Castañeda S, Calvo E, Largo R, González-González R, de la Piedra C, Díaz-Curiel M, et al. Characterization of a new experimental model of osteoporosis in rabbits. *J Bone Miner Metab.* janv 2008;26(1):53-9.
77. Castañeda S, Largo R, Calvo E, Bellido M, Gómez-Vaquero C, Herrero-Beaumont G. Effects of estrogen deficiency and low bone mineral density on healthy knee cartilage in rabbits: OVARECTOMY, OSTEOPOROSIS, CARTILAGE, AND RABBITS. *J Orthop Res.* juin 2010;28(6):812-8.
78. Morisset S, Patry C, Lora M, de Brum-Fernandes AJ. Regulation of cyclooxygenase-2 expression in bovine chondrocytes in culture by interleukin 1alpha, tumor necrosis factor-alpha, glucocorticoids, and 17beta-estradiol. *J Rheumatol.* juin 1998;25(6):1146-53.
79. Claassen H, Schenke M, Kurz B. Estradiol protects cultured articular chondrocytes from oxygen-radical-induced damage. *Cell Tissue Res.* mars 2005;319(3):439-45.
80. Rosner IA, Goldberg VM, Getzy L, Moskowitz RW. Effects of estrogen on cartilage and experimentally induced osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* janv 1979;22(1):52-8.
81. Richette P. Dual effects of 17 -oestradiol on interleukin 1 -induced proteoglycan degradation in chondrocytes. *Ann Rheum Dis.* 1 févr 2004;63(2):191-9.
82. Riancho JA, García-Ibarbia C, Gravani A, Raine EVA, Rodríguez-Fontenla C, Soto-Hermida A, et al. Common variations in estrogen-related genes are associated with severe large-joint osteoarthritis: a multicenter genetic and functional study. *Osteoarthritis Cartilage.* juill 2010;18(7):927-33.
83. Kavas A, Cagatay ST, Banerjee S, Keskin D, Tezcaner A. Potential of Raloxifene in reversing osteoarthritis-like alterations in rat chondrocytes: An in vitro model study. *J Biosci.* mars 2013;38(1):135-47.

84. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the women's health initiative. *Arthritis Rheum.* oct 2006;54(10):3194-204.
85. Spector TD, Nandra D, Hart DJ, Doyle DV. Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women?: The Chingford study. *Ann Rheum Dis.* 1 juill 1997;56(7):432-4.
86. Nevitt MC, Felson DT, Williams EN, Grady D. The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* avr 2001;44(4):811-8.
87. Garnero P. Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 oct 2003;62(10):939-43.
88. van Meurs JBJ. Osteoarthritis year in review 2016: genetics, genomics and epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage.* févr 2017;25(2):181-9.
89. Aury-Landas J, Marcelli C, Leclercq S, Boumédiène K, Baugé C. Genetic Determinism of Primary Early-Onset Osteoarthritis. *Trends Mol Med.* janv 2016;22(1):38-52.
90. Ramos YFM, Bos SD, van der Breggen R, Kloppenburg M, Ye K, Lameijer E-WEMW, et al. A gain of function mutation in *TNFRSF11B* encoding osteoprotegerin causes osteoarthritis with chondrocalcinosis. *Ann Rheum Dis.* sept 2015;74(9):1756-62.
91. Rivadeneira F, Mäkitie O. Osteoporosis and Bone Mass Disorders: From Gene Pathways to Treatments. *Trends Endocrinol Metab.* mai 2016;27(5):262-81.
92. Singh M, Mastana S, Singh S, Juneja PK, Kaur T, Singh P. Promoter polymorphisms in IL-6 gene influence pro-inflammatory cytokines for the risk of osteoarthritis. *Cytokine.* mars 2020;127:154985.
93. Nelson MR, Tipney H, Painter JL, Shen J, Nicoletti P, Shen Y, et al. The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nat Genet.* août 2015;47(8):856-60.
94. Jiang L, Rong J, Wang Y, Hu F, Bao C, Li X, et al. The relationship between body mass index and hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* mars 2011;78(2):150-5.

95. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. janv 2015;23(1):22-30.
96. Martel-Pelletier J, Raynauld J-P, Dorais M, Abram F, Pelletier J-P. The levels of the adipokines adiponin and leptin are associated with knee osteoarthritis progression as assessed by MRI and incidence of total knee replacement in symptomatic osteoarthritis patients: a *post hoc* analysis. *Rheumatology*. avr 2016;55(4):680-8.
97. Raynauld J-P, Pelletier J-P, Roubille C, Dorais M, Abram F, Li W, et al. Magnetic Resonance Imaging-Assessed Vastus Medialis Muscle Fat Content and Risk for Knee Osteoarthritis Progression: Relevance From a Clinical Trial: Association Between Muscle Fat Content and Cartilage Volume Loss. *Arthritis Care Res*. oct 2015;67(10):1406-15.
98. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. avr 2015;23(4):507-15.
99. Saberi Hosnijeh F, Kavousi M, Boer CG, Uitterlinden AG, Hofman A, Reijman M, et al. Development of a prediction model for future risk of radiographic hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. avr 2018;26(4):540-6.
100. Varady NH, Grodzinsky AJ. Osteoarthritis year in review 2015: mechanics. *Osteoarthritis Cartilage*. janv 2016;24(1):27-35.
101. Brouwer GM, Tol AWW, Bergink AP, Belo JN, Bernsen RMD, Reijman M, et al. Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. avr 2007;56(4):1204-11.
102. Runhaar J, van Middelkoop M, Reijman M, Vroegindewey D, Oei EHG, Bierma-Zeinstra SMA. Malalignment: a possible target for prevention of incident knee osteoarthritis in overweight and obese women. *Rheumatology*. 1 sept 2014;53(9):1618-24.
103. Øiestad BE, Juhl CB, Eitzen I, Thorlund JB. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. févr 2015;23(2):171-7.

104. Saberi Hosnijeh F, Zuiderwijk ME, Versteeg M, Smeele HTW, Hofman A, Uitterlinden AG, et al. Cam Deformity and Acetabular Dysplasia as Risk Factors for Hip Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* janv 2017;69(1):86-93.
105. Gala L, Clohisy JC, Beaulé PE. Hip Dysplasia in the Young Adult: *J Bone Jt Surg.* janv 2016;98(1):63-73.
106. Harris EC, Coggon D. HIP osteoarthritis and work. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* juin 2015;29(3):462-82.
107. Ezzat AM, Li LC. Occupational Physical Loading Tasks and Knee Osteoarthritis: A Review of the Evidence. *Physiother Can.* janv 2014;66(1):91-107.
108. Vigdorchik JM, Nepple JJ, Eftekhary N, Leunig M, Clohisy JC. What Is the Association of Elite Sporting Activities With the Development of Hip Osteoarthritis? *Am J Sports Med.* mars 2017;45(4):961-4.
109. Driban JB, Hootman JM, Sitler MR, Harris KP, Cattano NM. Is Participation in Certain Sports Associated With Knee Osteoarthritis? A Systematic Review. *J Athl Train.* 1 juin 2017;52(6):497-506.
110. Agricola R, Waarsing JH, Arden NK, Carr AJ, Bierma-Zeinstra SMA, Thomas GE, et al. Cam impingement of the hip—a risk factor for hip osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* oct 2013;9(10):630-4.
111. Wang Y, Wluka AE, Berry PA, Siew T, Teichtahl AJ, Urquhart DM, et al. Increase in vastus medialis cross-sectional area is associated with reduced pain, cartilage loss, and joint replacement risk in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* déc 2012;64(12):3917-25.
112. Kong L, Wang L, Meng F, Cao J, Shen Y. Association between smoking and risk of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* juin 2017;25(6):809-16.
113. Lusic AJ. Atherosclerosis. *Nature.* sept 2000;407(6801):233-41.
114. Bierma-Zeinstra SMA, Hoeben TA, Waarsing JH. Is having OA an independent risk factor for cardiovascular events? *Osteoarthritis Cartilage.* juill 2017;25(7):997-9.

115. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res.* 19 févr 2016;118(4):535-46.
116. Samson SL, Garber AJ. Metabolic Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* mars 2014;43(1):1-23.
117. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. févr 2004 [cité 27 août 2020];24(2). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.0000111245.75752.C6>
118. Consensus statements [Internet]. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html>
119. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* févr 2011;11(2):98-107.
120. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet.* janv 2005;365(9455):217-23.
121. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *The Lancet.* nov 2002;360(9343):1347-60.
122. jnc7full.pdf [Internet]. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/jnc7full.pdf>
123. Netgen. Nouvelles recommandations pour les dyslipidémies en 2018 : une revue critique des preuves [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-596/Nouvelles-recommandations-pour-les-dyslipidemies-en-2018-une-revue-critique-des-preuves>
124. Recommandations ESC 2019 : Dyslipidémies [Internet]. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Recommandations-ESC-2019-Dyslipidemies>

125. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, Myint PK, Smith TO. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* juin 2016;23(9):938-46.
126. Wang H, Bai J, He B, Hu X, Liu D. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* déc 2016;6(1):39672.
127. Veronese N, Trevisan C, De Rui M, Bolzetta F, Maggi S, Zambon S, et al. Association of Osteoarthritis With Increased Risk of Cardiovascular Diseases in the Elderly: Findings From the Progetto Veneto Anziano Study Cohort. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2016;68(5):1136-44.
128. Chung W-S, Lin H-H, Ho F-M, Lai C-L, Chao C-L. Risks of acute coronary syndrome in patients with osteoarthritis: a nationwide population-based cohort study. *Clin Rheumatol.* nov 2016;35(11):2807-13.
129. Hsu P-S, Lin H-H, Li C-R, Chung W-S. Increased risk of stroke in patients with osteoarthritis: a population-based cohort study. *Osteoarthritis Cartilage.* juill 2017;25(7):1026-31.
130. Santos LP, Umpierre D. Exercise, Cardiovascular Health, and Risk Factors for Atherosclerosis: A Narrative Review on These Complex Relationships and Caveats of Literature. *Front Physiol.* 31 juill 2020;11:840.
131. Barbour KE, Lui L-Y, Nevitt MC, Murphy LB, Helmick CG, Theis KA, et al. Hip Osteoarthritis and the Risk of All-Cause and Disease-Specific Mortality in Older Women: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* juill 2015;67(7):1798-805.
132. Hoeven TA, Leening MJG, Bindels PJ, Castaño-Betancourt M, van Meurs JB, Franco OH, et al. Disability and not osteoarthritis predicts cardiovascular disease: a prospective population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* avr 2015;74(4):752-6.
133. Kendzerska T, Jüni P, King LK, Croxford R, Stanaitis I, Hawker GA. The longitudinal relationship between hand, hip and knee osteoarthritis and cardiovascular events: a population-based cohort study. *Osteoarthritis Cartilage.* nov 2017;25(11):1771-80.

134. Misra D, Lu N, Felson D, Choi HK, Seeger J, Einhorn T, et al. Does knee replacement surgery for osteoarthritis improve survival? The jury is still out. *Ann Rheum Dis.* janv 2017;76(1):140-6.
135. Cleveland RJ, Alvarez C, Nelson AE, Schwartz TA, Renner JB, Jordan JM, et al. Hip symptoms are associated with premature mortality: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Osteoarthritis Cartilage.* août 2020;S106345842031089X.
136. Wang Y, Nguyen UDT, Lane NE, Lu N, Wei J, Lei G, et al. Knee osteoarthritis, potential mediators, and risk of all-cause mortality: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res.* 21 janv 2020;acr.24151.
137. Wilkie R, Parmar SS, Blagojevic-Bucknall M, Smith D, Thomas MJ, Seale BJ, et al. Reasons why osteoarthritis predicts mortality: path analysis within a Cox proportional hazards model. *RMD Open.* nov 2019;5(2):e001048.
138. Mathieu S, Couderc M, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular profile in osteoarthritis: a meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine.* nov 2019;86(6):679-84.
139. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open.* 2 juin 2015;1(1):e000077-e000077.
140. Kendzerska T, King LK, Lipscombe L, Croxford R, Stanaitis I, Hawker GA. The impact of hip and knee osteoarthritis on the subsequent risk of incident diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia.* nov 2018;61(11):2290-9.
141. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, Smith TO, Noale M, Schofield P, et al. Knee Osteoarthritis and Risk of Hypertension: A Longitudinal Cohort Study. *Rejuvenation Res.* févr 2018;21(1):15-21.
142. Wei Y, Bai L. Recent advances in the understanding of molecular mechanisms of cartilage degeneration, synovitis and subchondral bone changes in osteoarthritis. *Connect Tissue Res.* 3 juill 2016;57(4):245-61.
143. Calders P, Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* juin 2018;47(6):805-13.

144. Courties A, Sellam J, Maheu E, Cadet C, Barthe Y, Carrat F, et al. Coronary heart disease is associated with a worse clinical outcome of hand osteoarthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *RMD Open*. 2017;3(1):e000344.
145. Williams MF, London DA, Husni EM, Navaneethan S, Kashyap SR. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2016;30(5):944-50.
146. Shirinsky IV, Shirinsky VS. Effects of medication-treated diabetes on incidence and progression of knee osteoarthritis: a longitudinal analysis of the Osteoarthritis Initiative data. *Rheumatol Int*. juin 2017;37(6):983-91.
147. Zhang Y, Wang J, Liu X. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. août 2017;96(32):e7584.
148. Baudart P, Louati K, Marcelli C, Berenbaum F, Sellam J. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 1 août 2017;3(2):e000442.
149. Xiong J, Long J, Chen X, Li Y, Song H. Dyslipidemia Might Be Associated with an Increased Risk of Osteoarthritis. *BioMed Res Int*. 17 févr 2020;2020:1-9.
150. Xie Y, Zhou W, Zhong Z, Zhao Z, Yu H, Huang Y, et al. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperglycemia were positively associated with knee osteoarthritis, while dyslipidemia showed no association with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol [Internet]*. 23 juill 2020 [cité 18 août 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-020-05216-y>
151. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. nov 2012;20(11):1217-26.
152. Li S, Felson DT. What Is the Evidence to Support the Association Between Metabolic Syndrome and Osteoarthritis? A Systematic Review. *Arthritis Care Res*. juill 2019;71(7):875-84.

153. Visser AW, de Mutsert R, le Cessie S, den Heijer M, Rosendaal FR, Kloppenburg M. The relative contribution of mechanical stress and systemic processes in different types of osteoarthritis: the NEO study. *Ann Rheum Dis.* oct 2015;74(10):1842-7.
154. Karasik D, Kiel DP, Kiely DK, Cupples LA, Wilson PWF, O'Donnell CJ, et al. Abdominal Aortic Calcification and Exostoses at the Hand and Lumbar Spine: The Framingham Study. *Calcif Tissue Int.* janv 2006;78(1):1-8.
155. Gielis W, Welsing PM, van Spil WE, Weinans HH, de Jong PA. A sex-specific association between the development of radiographic osteoarthritis of the hip or knee and development of peripheral arterial calcifications: an eight-year prospective cohort study. *Osteoarthritis Cartilage.* avr 2017;25:S187.
156. Saleh AS, Najjar SS, Muller DC, Shetty V, Ferrucci L, Gelber AC, et al. Arterial stiffness and hand osteoarthritis: a novel relationship? *Osteoarthritis Cartilage.* mars 2007;15(3):357-61.
157. Hoeven TA, Kavousi M, Clockaerts S, Kerkhof HJM, van Meurs JB, Franco O, et al. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis.* mai 2013;72(5):646-51.
158. Jonsson H, Fisher DE, Eiriksdottir G, Aspelund T, Klein R, Gudnason V, et al. Hand and knee osteoarthritis are associated with reduced diameters in retinal vessels: the AGES-Reykjavik study. *Rheumatol Int.* 2019;39(4):669-77.
159. Nguyen TT, Wong TY. Retinal vascular manifestations of metabolic disorders. *Trends Endocrinol Metab.* sept 2006;17(7):262-8.
160. Davies-Tuck ML, Kawasaki R, Wluka AE, Wong TY, Hodgson L, English DR, et al. The relationship between retinal vessel calibre and knee cartilage and BMLs. *BMC Musculoskelet Disord.* déc 2012;13(1):255.
161. Jiang L, Xie X, Wang Y, Wang Y, Lu Y, Tian T, et al. Body mass index and hand osteoarthritis susceptibility: an updated meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* déc 2016;19(12):1244-54.
162. Haugen IK, Magnusson K, Turkiewicz A, Englund M. The Prevalence, Incidence, and Progression of Hand Osteoarthritis in Relation to Body Mass Index, Smoking, and Alcohol Consumption. *J Rheumatol.* sept 2017;44(9):1402-9.

163. Laura Kuusalo , David T. Felson , Carrie Brown , Cora E. Lewis , James Torner and Tuhina Neogi ,. Metabolic Osteoarthritis: Relation of Cardiovascular Disease and Diabetes to Knee Osteoarthritis [Internet]. ACR Meeting Abstracts. 2017 [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/metabolic-osteoarthritis-relation-of-cardiovascular-disease-and-diabetes-to-knee-osteoarthritis/>
164. Oreiro-Villar N, Fernandez-Moreno M, Cortes-Pereira E, Vazquez-Mosquera ME, Relaño S, Pertega S, et al. Metabolic Syndrome and Knee Osteoarthritis. Impact on the Prevalence, Severity Incidence and Progression of the Disease. *Osteoarthritis Cartilage*. avr 2017;25:S286-7.
165. Rogers-Soeder TS, Lane NE, Walimbe M, Schwartz AV, Tolstykh I, Felson DT, et al. Association of Diabetes Mellitus and Biomarkers of Abnormal Glucose Metabolism With Incident Radiographic Knee Osteoarthritis. *Arthritis Care Res*. janv 2020;72(1):98-106.
166. Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Vasani R, Felson DT. Metabolic Syndrome, Its Components, and Knee Osteoarthritis: The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheumatol*. juin 2017;69(6):1194-203.
167. Alvarez C, Cleveland RJ, Schwartz TA, Renner JB, Murphy LB, Jordan JM, et al. Comorbid conditions and the transition among states of hip osteoarthritis and symptoms in a community-based study: a multi-state time-to-event model approach. *Arthritis Res Ther*. déc 2020;22(1):12.
168. Lo GH, McAlindon TE, Katz JN, Driban JB, Price LL, Eaton CB, et al. Systolic and pulse pressure associate with incident knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol*. sept 2017;36(9):2121-8.
169. Zhou M, Guo Y, Wang D, Shi D, Li W, Liu Y, et al. The cross-sectional and longitudinal effect of hyperlipidemia on knee osteoarthritis: Results from the Dongfeng-Tongji cohort in China. *Sci Rep*. 29 2017;7(1):9739.
170. Strand MP, Neogi T, Niu J, Felson DT, Haugen IK. Association Between Metabolic Syndrome and Radiographic Hand Osteoarthritis: Data From a Community-Based Longitudinal Cohort Study. *Arthritis Care Res*. 2018;70(3):469-74.
171. Marshall M, Peat G, Nicholls E, Myers H, Mamas M, van der Windt D. Metabolic risk factors and the incidence and progression of radiographic hand osteoarthritis: a population-based cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2 janv 2019;48(1):52-63.

172. Garcia-Gil M, Reyes C, Ramos R, Sanchez-Santos MT, Prieto-Alhambra D, Spector TD, et al. Serum Lipid Levels and Risk Of Hand Osteoarthritis: The Chingford Prospective Cohort Study. *Sci Rep.* déc 2017;7(1):3147.
173. Dieppe P., Nuesch E., Reichenbach S., Juni P. Co-morbidities do not affect the progression of radiographic OA. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18((Dieppe P.) Peninsula Med. Sch., Plymouth, United Kingdom):S133-4.
174. Taskina E., Alekseeva L., Kashevarova N., Anikin S., Sharapova E., Strebkova E., et al. Predictors associated with rapid progression of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78((Taskina E.; Alekseeva L.; Kashevarova N.; Anikin S.; Sharapova E.; Strebkova E.; Lila A.) V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation):519-20.
175. Nielen JTH, Boonen A, Dagnelie PC, van den Bemt BJJ, Emans PJ, Lafeber FPJG, et al. Disease burden of knee osteoarthritis patients with a joint replacement compared to matched controls: a population-based analysis of a Dutch medical claims database. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(2):202-10.
176. Hellevik A.I., Johnsen M.B., Langhammer A., Baste V., Furnes O., Storheim K., et al. Metabolic syndrome as a risk factor for total hip or knee replacement due to primary osteoarthritis: A prospective cohort study (the HUNT study and the Norwegian arthroplasty register). *Clin Epidemiol.* 2018;10((Hellevik A.I., alf.hellevik@ntnu.no; Langhammer A.) The HUNT Research Centre, Department of Public Health and Nursing, Faculty of Medicine and Health Sciences, NTNU, Norwegian University of Science and Technology, Levanger, Norway):83-96.
177. Leung Y-Y, Allen JC, Ang L-W, Yuan J-M, Koh W-P. Diabetes mellitus and the risk of total knee replacement among Chinese in Singapore, the Singapore Chinese Health Study. *Sci Rep.* 13 2017;7:40671.
178. Monira Hussain S, Wang Y, Cicuttini FM, Simpson JA, Giles GG, Graves S, et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: a prospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* févr 2014;43(4):429-36.
179. Engström G, Gerhardsson de Verdier M, Rollof J, Nilsson PM, Lohmander LS. C-reactive protein, metabolic syndrome and incidence of severe hip and knee

- osteoarthritis. A population-based cohort study. *Osteoarthritis Cartilage*. févr 2009;17(2):168-73.
180. Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. févr 2013;36(2):403-9.
181. Nguyen LN, Szilagyí IA, Boer CG, Bierma-Zeinstra SM, van Meurs JB. Metabolic syndrome, diabetes and osteoarthritis progression: the Rotterdam study. *Osteoarthritis Cartilage*. avr 2019;27:S269-70.
182. Eymard F, Parsons C, Edwards MH, Petit-Dop F, Reginster J-Y, Bruyère O, et al. Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis Cartilage*. juin 2015;23(6):851-9.
183. Kadam UT, Holmberg A, Blagojevic M, Nilsson PM, Akesson K. Risk factors for cardiovascular disease and future osteoarthritis-related arthroplasty: a population-based cohort study in men and women from Malmö, Sweden. *Scand J Rheumatol*. nov 2011;40(6):478-85.
184. Roubille C., Coste J., Sellam J., Rat A.-C., Guillemin F., Roux C. Cardiovascular comorbidities have a deleterious impact on knee osteoarthritis prognosis at 5 years: Data from the prospective KHOALA cohort. *Ann Rheum Dis*. 2019;78((Roubille C.) Lapeyronie Montpellier University Hospital, Laboratoire PHYMEDEXP, University of Montpellier, Montpellier, France):164.
185. Neumann J, Hofmann FC, Heilmeier U, Ashmeik W, Tang K, Gersing AS, et al. Type 2 diabetes patients have accelerated cartilage matrix degeneration compared to diabetes free controls: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(6):751-61.
186. Neumann J, Guimaraes JB, Heilmeier U, Joseph GB, Nevitt MC, McCulloch CE, et al. Diabetics show accelerated progression of knee cartilage and meniscal lesions: data from the osteoarthritis initiative. *Skeletal Radiol*. juin 2019;48(6):919-30.
187. Chanchek N, Gersing AS, Schwaiger BJ, Nevitt MC, Neumann J, Joseph GB, et al. Association of diabetes mellitus and biochemical knee cartilage composition assessed by T2 relaxation time measurements: Data from the osteoarthritis initiative. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2018;47(2):380-90.

188. Jungmann PM, Kraus MS, Alizai H, Nardo L, Baum T, Nevitt MC, et al. Association of metabolic risk factors with cartilage degradation assessed by T2 relaxation time at the knee: data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res. déc 2013;65(12):1942-50.*
189. Ashmeik W, Baal JD, Foreman SC, Joseph GB, Bahroos E, Han M, et al. Investigating the Association of Metabolic Biomarkers With Knee Cartilage Composition and Structural Abnormalities Using MRI: A Pilot Study. *CARTILAGE. 6 août 2020;194760352094637.*
190. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab. déc 2019;30:72-130.*
191. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteach C, Beall C, et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res. 19 août 2016;119(5):652-65.*
192. Cai L, Okumu FW, Cleland JL, Beresini M, Hogue D, Lin Z, et al. A slow release formulation of insulin as a treatment for osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage. sept 2002;10(9):692-706.*
193. Barnett LA, Jordan KP, Edwards JJ, van der Windt DA. Does metformin protect against osteoarthritis? An electronic health record cohort study. *Prim Health Care Res Dev. nov 2017;18(06):623-8.*
194. Lu C-H, Chung C-H, Lee C-H, Hsieh C-H, Hung Y-J, Lin F-H, et al. Combination COX-2 inhibitor and metformin attenuate rate of joint replacement in osteoarthritis with diabetes: A nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan. *Atkin SL, éditeur. PLOS ONE. 31 janv 2018;13(1):e0191242.*
195. Faraj M. LDL, LDL receptors, and PCSK9 as modulators of the risk for type 2 diabetes: a focus on white adipose tissue. *J Biomed Res. 12 mars 2020;34(4):251-9.*
196. Veronese N, Cooper C, Reginster J-Y, Hochberg M, Branco J, Bruyère O, et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum. 2019;49(1):9-19.*
197. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annu Rev Immunol. 23 avr 2011;29(1):415-45.*
198. Hamada D, Maynard R, Schott E, Drinkwater CJ, Ketz JP, Kates SL, et al. Suppressive Effects of Insulin on Tumor Necrosis Factor-Dependent Early Osteoarthritic

- Changes Associated With Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: EFFECTS OF INSULIN ON EARLY OA CHANGES. *Arthritis Rheumatol.* juin 2016;68(6):1392-402.
199. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Martire P, Garofoli M, Gentile G, et al. Treatment strategies for osteoarthritis patients with pain and hypertension. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* août 2010;2(4):229-40.
200. Lo GH, McAlindon TE, Katz JN, Driban JB, Price LL, Eaton CB, et al. Systolic and pulse pressure associate with incident knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol.* sept 2017;36(9):2121-8.
201. Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, Nieminen R, Päivärinta U, Moilanen T, et al. Leptin Enhances Synthesis of Proinflammatory Mediators in Human Osteoarthritic Cartilage—Mediator Role of NO in Leptin-Induced PGE 2 , IL-6, and IL-8 Production. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:1-10.
202. Qu XQ, Wang WJ, Tang SS, Liu Y, Wang JL. Correlation between interleukin-6 expression in articular cartilage bone and osteoarthritis. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):14189-95.
203. Ma H, Sun G, Wang W, Zhou Y, Liu D, Tong Y, et al. Association Between Interleukin-6 -572 C>G and -174 G>C Polymorphisms and Hypertension: A Meta-analysis of Case-control Studies. *Medicine (Baltimore).* janv 2016;95(2):e2416.
204. Blumenfeld O, Williams FMK, Valdes A, Hart DJ, Malkin I, Spector TD, et al. Association of interleukin-6 gene polymorphisms with hand osteoarthritis and hand osteoporosis. *Cytokine.* sept 2014;69(1):94-101.
205. Zhu Z-H, Jin X -z., Zhang W, Chen M, Ye D-Q, Zhai Y, et al. Associations between vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis: an updated meta-analysis. *Rheumatology.* 1 juin 2014;53(6):998-1008.
206. Jia J, Shen C, Mao L, Yang K, Men C, Zhan Y. Vitamin D Receptor Genetic Polymorphism Is Significantly Associated With Decreased Risk of Hypertension in a Chinese Han Population. *J Clin Hypertens.* sept 2014;16(9):634-9.
207. Franczyk A, Stolarz-Skrzypek K, Wesołowska A, Czarnecka D. Vitamin D and Vitamin D Receptor Activators in Treatment of Hypertension and Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Hematol Disord-Drug Targets.* 28 févr 2014;14(1):34-44.

208. Triantaphyllidou I-E, Kalyvioti E, Karavia E, Lilis I, Kypreos KE, Papachristou DJ. Perturbations in the HDL metabolic pathway predispose to the development of osteoarthritis in mice following long-term exposure to western-type diet. *Osteoarthritis Cartilage*. févr 2013;21(2):322-30.
209. Gierman LM, Kühnast S, Koudijs A, Pieterman EJ, Kloppenburg M, van Osch GJVM, et al. Osteoarthritis development is induced by increased dietary cholesterol and can be inhibited by atorvastatin in APOE*3Leiden.CETP mice—a translational model for atherosclerosis. *Ann Rheum Dis*. mai 2014;73(5):921-7.
210. de Munter W, van den Bosch MH, Slöetjes AW, Croce KJ, Vogl T, Roth J, et al. High LDL levels lead to increased synovial inflammation and accelerated ectopic bone formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. mai 2016;24(5):844-55.
211. Eymard F, Parsons C, Edwards MH, Petit-Dop F, Reginster J-Y, Bruyère O, et al. Statin use and knee osteoarthritis progression: Results from a post-hoc analysis of the SEKOIA trial. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):609-14.
212. Hashimoto K, Akagi M. The role of oxidation of low-density lipids in pathogenesis of osteoarthritis: A narrative review. *J Int Med Res*. juin 2020;48(6):030006052093160.
213. Karvonen-Gutierrez CA, Sowers MfR, Heeringa SG. Sex dimorphism in the association of cardiometabolic characteristics and osteophytes-defined radiographic knee osteoarthritis among obese and non-obese adults: NHANES III. *Osteoarthritis Cartilage*. juill 2012;20(7):614-21.
214. Yasui T, Maegawa M, Tomita J, Miyatani Y, Yamada M, Uemura H, et al. Changes in serum cytokine concentrations during the menopausal transition. *Maturitas*. avr 2007;56(4):396-403.
215. Barrett-Connor E. Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. avr 2013;13(2):186-91.
216. Foreman SC, Neumann J, Joseph GB, Nevitt MC, Liu F, Lynch JA, et al. Subjects with diabetes mellitus have higher prevalence, incidence and progression of knee osteoarthritis assessed over 8 years: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. avr 2018;26:S223.

217. Pan F, Tian J, Mattap SM, Cicuttini F, Jones G. Association between metabolic syndrome and knee structural change on MRI. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 janv 2020;59(1):185-93.
218. Walter SS, Wintermeyer E, Klinger C, Lorbeer R, Rathmann W, Peters A, et al. Association between metabolic syndrome and hip osteoarthritis in middle-aged men and women from the general population. Pan F, éditeur. *PLOS ONE*. 10 mars 2020;15(3):e0230185.
219. Hussain SM, Wang Y, Shaw JE, Magliano DJ, Wong TY, Wluka AE, et al. Retinal arteriolar narrowing and incidence of knee replacement for osteoarthritis: a prospective cohort study. *Osteoarthritis Cartilage*. avr 2015;23(4):589-93.
220. Wong TY. Retinal Arteriolar Narrowing, Hypertension, and Subsequent Risk of Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*. 9 mai 2005;165(9):1060.
221. Wong TY, Islam FMA, Klein R, Klein BEK, Cotch MF, Castro C, et al. Retinal Vascular Caliber, Cardiovascular Risk Factors, and Inflammation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 1 juin 2006;47(6):2341.
222. Hoeven TA, Kavousi M, Ikram MA, van Meurs JB, Bindels PJ, Hofman A, et al. Markers of atherosclerosis in relation to presence and progression of knee osteoarthritis: a population-based cohort study. *Rheumatology*. sept 2015;54(9):1692-8.
223. Zhou S, Cui Z, Urban JPG. Factors influencing the oxygen concentration gradient from the synovial surface of articular cartilage to the cartilage-bone interface: A modeling study. *Arthritis Rheum*. déc 2004;50(12):3915-24.
224. Strand MP, Neogi T, Niu J, Felson DT, Haugen IK. Association Between Metabolic Syndrome and Radiographic Hand Osteoarthritis: Data From a Community-Based Longitudinal Cohort Study. *Arthritis Care Res*. 2018;70(3):469-74.

ANNEXES

Stratégie de recherche sur PUBMED – Incidence :

((("Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis" OR "Degenerative Arthritis" OR "degenerative joint" OR "articular cartilage" OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Hip Osteoarthritis" OR "Knee Osteoarthritis" OR "hand osteoarthritis")) AND ("Incidence"[Mesh] OR "incidence" OR "incident" OR "occurrence" OR "longitudinal")) AND ("Radiography"[Mesh] OR "Radiography" OR "Radiographic" OR "X-Rays" OR "Kellgren-Lawrence" OR "Radiological assessment" OR "Kallman" OR "Replacement")) AND ("Cardiovascular Diseases/complications"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases/mortality"[Mesh] OR "Glucose Metabolism Disorders"[Mesh] OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Peripheral Arterial Disease"[Mesh] OR "Metabolic Syndrome"[Mesh] OR "Atherosclerosis"[Mesh] OR "Peripheral Arterial Disease"[Mesh] OR "Dyslipidemias"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases" OR "Myocardial Ischemia" OR "Heart Failure" OR "Stroke" OR "Hypertension" OR "Diabetes" OR "Hyperglycemia" OR "Hyperinsulinism" OR "Glucose Intolerance" OR "Myocardial Infarction" OR "Peripheral Arterial Disease" OR "Metabolic Syndrome" OR "Metabolic risk factor" OR "Hyperlipidemias" OR "Dyslipidemias" OR "Hypercholesterolemia" OR "Hyperlipidemia" OR "Hypertriglyceridemia")

Stratégie de recherche sur PUBMED – Progression :

((("Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis" OR "Degenerative Arthritis" OR "degenerative joint" OR "articular cartilage" OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Hip Osteoarthritis" OR "Knee Osteoarthritis" OR "hand osteoarthritis")) AND ("Progression" OR "cohort" OR "longitudinal" OR "follow-up" OR "Prospective")) AND ("Prosthesis Implantation" OR "Hip Replacements" OR "Hip Prosthesis" OR "Knee Replacements" OR "Knee Prosthesis" OR "Arthroplasty, Replacement"[Mesh] OR "Arthroplasty" OR "Replacement" OR "Radiography"[Mesh] OR "Radiography" OR "Radiographic" OR "X-Rays" OR "Kellgren-Lawrence" OR "Radiological assessment" OR "Kallman" OR "Replacement")) AND ("Cardiovascular Diseases/complications"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases/mortality"[Mesh] OR "Glucose Metabolism Disorders"[Mesh] OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Peripheral Arterial Disease"[Mesh] OR "Metabolic Syndrome"[Mesh] OR "Atherosclerosis"[Mesh] OR "Peripheral Arterial Disease"[Mesh] OR "Dyslipidemias"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases" OR "Myocardial Ischemia" OR "Heart Failure" OR "Stroke" OR "Hypertension" OR "Diabetes" OR "Hyperglycemia" OR "Hyperinsulinism" OR "Glucose Intolerance" OR "Myocardial Infarction" OR "Peripheral Arterial Disease" OR "Metabolic Syndrome" OR "Metabolic risk factor" OR "Hyperlipidemias" OR "Dyslipidemias" OR "Hypercholesterolemia" OR "Hyperlipidemia" OR "Hypertriglyceridemia"))))

Stratégie de recherche sur EMBASE – Incidence :

'osteoarthritis'/exp AND ('cardiovascular disease'/exp OR 'lipotrophic diabetes mellitus'/exp OR 'dyslipidemia'/exp OR 'hypertension'/exp) AND ('replacement arthroplasty'/exp OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR 'computed

tomography scanner'/exp OR 'radiography'/exp) AND (longitudinal OR 'incidence'/exp OR occurrence) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Stratégie de recherche sur EMBASE – Progression :

'osteoarthritis'/exp AND ('cardiovascular disease'/exp OR 'lipotrophic diabetes mellitus'/exp OR 'dyslipidemia'/exp OR 'hypertension'/exp) AND ('replacement arthroplasty'/exp OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR 'computed tomography scanner'/exp OR 'radiography'/exp) AND (progression OR 'follow up'/exp OR prospective OR cohort OR longitudinal) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Stratégie de recherche sur COCHRANE – Incidence :

(osteoarthritis OR Degenerative Arthritis OR degenerative joint OR articular cartilage OR Hip osteoarthritis OR Knee osteoarthritis OR hand osteoarthritis) AND (Incidence OR incident OR occurrence) AND (Cardiovascular Diseases OR Myocardial Ischemia OR Heart Failure OR Stroke OR Hypertension OR Diabetes Mellitus OR Hyperglycemia OR Hyperinsulinism OR Glucose Intolerance OR Myocardial Infarction OR Peripheral Arterial Disease OR Metabolic Syndrome OR Metabolic risk factor OR Hyperlipidemias OR Dyslipidemias OR Hypercholesterolemia OR Hyperlipidemia OR Hypertriglyceridemia)

Stratégie de recherche sur COCHRANE – Progression :

(osteoarthritis OR Degenerative Arthritis OR degenerative joint OR articular cartilage OR Hip osteoarthritis OR Knee osteoarthritis OR hand osteoarthritis) AND (Progression OR cohort OR longitudinal OR follow-up OR Prospective) AND (Cardiovascular Diseases OR Myocardial Ischemia OR Heart Failure OR Stroke OR Hypertension OR Diabetes Mellitus OR Hyperglycemia OR Hyperinsulinism OR Glucose Intolerance OR Myocardial Infarction OR Peripheral Arterial Disease OR Metabolic Syndrome OR Metabolic risk factor OR Hyperlipidemias OR Dyslipidemias OR Hypercholesterolemia OR Hyperlipidemia OR Hypertriglyceridemia)

Abstracts soumis à la SFR

Impact des comorbidités cardiovasculaires sur l'incidence de l'arthrose : revue systématique de la littérature et méta-analyse

Auteurs : Yvan Orcha, Cédric Lukas, Bernard Combe, Claire Daien, Cécile Gaujoux Viala, Jacques Morel, Camille Roubille.

Introduction : Les données actuelles suggèrent un surrisque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints d'arthrose. Il reste à déterminer si l'arthrose et les comorbidités cardiovasculaires (CV) ne font que coexister chez des patients partageant des facteurs de risque communs, ou si des mécanismes physiopathologiques partagés sous-tendent une interconnexion entre ces pathologies. Nous avons ainsi réalisé une méta-analyse explorant le rôle des comorbidités CV dans le développement de l'arthrose.

Méthode : Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature, puis une méta-analyse sur l'association des comorbidités CV et leurs facteurs de risque avec l'incidence structurale de l'arthrose périphérique, définie par un score de Kellgren et Lawrence (KL) ≥ 2 au cours du suivi. A partir des bases de données de Pubmed, Cochrane, Embase et des résumés des principaux congrès de rhumatologie, nous avons sélectionné les études ayant évalué au cours du temps l'association avec les comorbidités CV et leurs facteurs de risque, incluant les maladies CV, l'athérosclérose, le syndrome métabolique, le diabète, les dyslipidémies, et l'hypertension artérielle (HTA).

Résultats : Huit études ont pu être incluses. Le risque d'incidence de l'arthrose était significativement associé à l'HTA (OR=1,47, IC95% [1,09, 1,98]) et au syndrome métabolique (OR = 2,96, IC95% [1,00, 8,77]). Il n'y avait pas d'association significative avec le diabète (5 études dont une portait sur la hanche et les autres, le genou). Il n'était pas retrouvé d'association entre le HDL bas et la survenue d'une gonarthrose, et il en était de même pour l'hypertriglycéridémie et les maladies CV.

Conclusion : Notre méta-analyse met en évidence l'HTA et le syndrome métabolique comme facteurs de risque potentiels d'incidence radiographique de l'arthrose. Nos résultats plaident en faveur d'une prise en charge intégrée des facteurs de risque CV, non seulement pour prévenir les événements CV mais aussi possiblement pour réduire la survenue d'arthrose.

Mots clefs : Arthrose, incidence, Kellgren et Lawrence, comorbidités cardiovasculaires, syndrome métabolique, hypertension, diabète, dyslipidémie, HDL, triglycéride, athérosclérose.

Impact des comorbidités cardiovasculaires sur la progression structurale de l'arthrose : revue systématique de la littérature et méta-analyse

Auteurs : Yvan Orcha, Cédric Lukas, Bernard Combe, Claire Daien, Cécile Gaujoux Viala, Jacques Morel, Camille Roubille.

Introduction : Les données actuelles suggèrent un surrisque de morbi-mortalité cardiovasculaire (CV) chez les patients atteints d'arthrose. Cependant, il reste à déterminer si l'arthrose et les comorbidités CV ne font que coexister chez des patients partageant des facteurs de risque communs, ou si des mécanismes physiopathologiques partagés sous-tendent une interconnexion entre ces pathologies. Nous avons réalisé une méta-analyse explorant le rôle des comorbidités CV dans la progression structurale de l'arthrose.

Méthode : Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature puis une méta-analyse sur l'association avec la progression structurale de l'arthrose périphérique, définie par une aggravation du score de Kellgren et Lawrence (KL) avec un $KL \geq 2$ initialement, ou la pose d'une prothèse articulaire au cours du suivi, avec ajustement sur l'index de masse corporel. Ainsi à partir des bases de données de Pubmed, Cochrane, Embase et les résumés des principaux congrès de rhumatologie, nous avons sélectionné les études ayant évalué l'association avec les comorbidités CV et leurs facteurs de risque, incluant les maladies CV, l'athérosclérose, le syndrome métabolique, le diabète, les dyslipidémies, et l'hypertension artérielle (HTA).

Résultats : Neuf études ont pu être incluses. Le risque de progression radiographique de l'arthrose n'était pas significativement associé à l'HTA. Le diabète apparaissait comme protecteur avec un OR à 0,81, IC95% [0,66- 1,00]. Les résultats étaient similaires lors de la stratification par sexe, avec pour les hommes un OR à 0,73, IC95% [0,57-0,92], et pour les femmes, un OR à 0,75, IC95% [0,63-0,90]). Il n'y avait pas d'association significative avec le HDL bas. Le risque de pose de prothèse de genou était augmenté avec l'HTA (OR = 1,22, IC95% [1,08-1,37]), tandis que le HDL bas était inversement associé (OR = 0,77, IC95% [0,61-0,97]). Il n'était pas retrouvé d'association significative avec l'hypertriglycéridémie, le syndrome métabolique ou le diabète. L'analyse du risque de pose de prothèse de hanche ne retrouvait pas de lien significatif avec l'HTA ou le syndrome métabolique tandis que l'hypertriglycéridémie était inversement associée avec un OR à 0,88, IC95% [0,80-0,97]), comme le HDL bas (OR = 0,86, IC95% [0,77-0,96]). Il en va de même pour le diabète (OR = 0,72, IC95% [0,54-0,96]). Le risque de pose de prothèse de hanche ou de genou, retrouvait aussi le diabète comme facteur inversement associé (OR = 0,75, IC95% [0,71-0,79]).

Conclusion : Notre méta-analyse met en évidence l'HTA comme facteur de risque associé à la pose de prothèse du genou, tandis que le diabète est associé à une réduction du risque de progression radiographique, et de recours à la prothèse de hanche. De même, le HDL bas est associé à une réduction de pose de prothèse de genou et de hanche, et l'hypertriglycéridémie à une réduction du risque de prothèse de hanche. Nos résultats plaident en faveur d'une prise en charge intégrée des facteurs de risque CV chez les patients atteints d'arthrose.

Mots clefs : Arthrose, progression, Kellgren et Lawrence, prothèse, comorbidités cardiovasculaires, syndrome métabolique, hypertension, diabète, dyslipidémie, HDL, triglycéride, athérosclérose.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RESUME

Introduction : Les données actuelles suggèrent un surrisque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints d'arthrose. Cependant, il reste à déterminer si l'arthrose et les comorbidités cardiovasculaires ne font que coexister chez des patients partageant des facteurs de risque communs, ou si des mécanismes physiopathologiques partagés sous-tendent une interconnexion entre ces pathologies. Nous avons ainsi réalisé une méta-analyse explorant le rôle des comorbidités cardiovasculaires dans le développement et la progression structurale de l'arthrose.

Méthode : Nous avons réalisé deux méta-analyses distinctes, l'une sur l'association avec la progression structurale de l'arthrose, définie par une aggravation du score de Kellgren et Lawrence ou la pose d'une prothèse articulaire au cours du suivi, l'autre sur l'association avec l'incidence radiographique de l'arthrose, définie par un score de Kellgren et Lawrence ≥ 2 . Dans les deux cas, à partir des bases de données de Pubmed, Cochrane, Embase et les résumés des principaux congrès de rhumatologie, nous avons sélectionné les études ayant évalué l'association avec les comorbidités cardiovasculaires et leurs facteurs de risque, incluant les maladies cardiovasculaires, l'athérosclérose, le syndrome métabolique, le diabète, les dyslipidémies, et l'hypertension artérielle (HTA).

Résultats : Dans la méta-analyse portant sur l'association avec l'incidence de l'arthrose, 8 études sur 303 ont été incluses. Le risque d'incidence de l'arthrose était significativement associé à l'HTA (OR = 1,49, IC95% [1,09, 1,98]) et le syndrome métabolique (OR= 2,96, IC95% [1,00, 8,77]). Il n'y avait pas d'association significative avec le diabète, le HDL bas, et les maladies cardiovasculaires.

Dans la méta-analyse portant sur la progression structurale de l'arthrose, 12 études sur 787 ont été incluses. Le risque de progression radiographique de l'arthrose n'était pas significativement associé à l'HTA si l'on ne retenait que les études ajustées à l'IMC (OR = 1,22, IC95% [0,96, 1,55]). Il n'y avait pas d'association significative avec le syndrome métabolique, l'hypertriglycéridémie ou le HDL bas. Tandis que le diabète était retrouvé comme facteur protecteur (OR= 0,8, IC95% [0,66, 1,00]), et même stratifié sur le sexe avec pour les hommes (OR = 0,73, IC95% [0,57, 0,92]), et les femmes (OR = 0,75, IC95% [0,63, 0,90]). Le risque de pose de prothèse de genou était augmenté avec l'HTA (OR = 1,22 [1,08, 1,37]), tandis que le HDL bas était un facteur protecteur (OR = 0,77, IC95% [0,61, 0,97]). Il n'était pas retrouvé d'association significative avec l'hypertriglycéridémie, le diabète ou le syndrome métabolique. L'analyse du risque de pose de prothèse de hanche ne retrouvait pas de lien significatif avec l'HTA ou le syndrome métabolique tandis que l'hypertriglycéridémie était un facteur protecteur (OR = 0,88, IC95% [0,80, 0,97]), comme la baisse de HDL (OR = 0,86, IC95% [0,77, 0,96]), et le diabète (OR = 0,72, IC95% [0,54, 0,96]). Le risque de pose de prothèse de hanche ou de genou retrouvait aussi le diabète comme facteur protecteur (OR = 0,75, IC95% [0,71, 0,79]). Avec comme limite, une hétérogénéité importante retrouvée avec $I^2 > 50\%$ lors de la mesure de l'association entre syndrome métabolique et incidence, diabète et progression radiographique, PTH, et PTH ou PTG, du HDL bas et PTG.

Conclusion : Notre méta-analyse met en évidence l'HTA et le syndrome métabolique comme facteur de risque associé à l'incidence et le risque de prothèse du genou, tandis que le diabète est associé à une réduction du risque de progression radiographique, même lorsque stratifié par genre, et de recours à la prothèse de hanche. Nos résultats plaident en faveur d'une prise en charge intégrée des facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients atteints d'arthrose.

Mots clefs : Arthrose, progression, incidence, comorbidités cardiovasculaires, syndrome métabolique, hypertension, diabète, dyslipidémie, athérosclérose.