



HAL
open science

Impact de l'arthrose digitale sur la rigidité artérielle : une étude transversale

Clémentine Marais

► **To cite this version:**

Clémentine Marais. Impact de l'arthrose digitale sur la rigidité artérielle : une étude transversale. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03181145

HAL Id: dumas-03181145

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03181145>

Submitted on 25 Mar 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

Thèse pour obtenir le titre de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2020

Par Clémentine MARAIS

**IMPACT DE L'ARTHROSE DIGITALE SUR LA RIGIDITE
ARTERIELLE : UNE ETUDE TRANSVERSALE**

Directeur de thèse : Dr Yves-Marie PERS

JURY

Président : Pr Christian JORGENSEN

Assesseurs : Dr Yves-Marie PERS

Pr Pierre FESLER

Pr Claire DAIEN

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

Thèse pour obtenir le titre de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2020

Par Clémentine MARAIS

**IMPACT DE L'ARTHROSE DIGITALE SUR LA RIGIDITE
ARTERIELLE : UNE ETUDE TRANSVERSALE**

Directeur de thèse : Dr Yves-Marie PERS

JURY

Président : Pr Christian JORGENSEN

Assesseurs : Dr Yves-Marie PERS

Pr Pierre FESLER

Pr Claire DAIEN

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 Hélène
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-Philipp	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 Robe	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 Gérard	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, brulologie

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)

VISIÉ 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-vénéréologie)

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

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 Kevin	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 Benoît	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 :

À Monsieur le Professeur Christian Jorgensen,

Merci de me faire l'honneur de bien vouloir présider ma thèse, merci de me faire confiance et de me permettre de poursuivre mon parcours dans votre service. Je suis fière d'intégrer une équipe aussi qualifiée et pleine d'humanité.

À Madame le Professeur Claire Daien,

Et à toute l'équipe de Rhumatologie du CHU de Montpellier, au Professeur Combe, au Professeur Morel, et au Professeur Gaujoux Viala ; Merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour m'avoir stimulée et encouragée au long de ces années d'internat, avec patience et bienveillance.

À Monsieur le Professeur Pierre Fesler,

Merci de me faire l'honneur de bien vouloir juger ma thèse, veuillez recevoir mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Yves-Marie Pers,

Je t'exprime ma profonde reconnaissance pour m'avoir dirigée et soutenue dans ce travail de thèse comme dans mes projets professionnels et personnels. Merci également de me faire confiance et de me permettre de poursuivre mon parcours à tes côtés.

Au Dr Claire Duflos et à Mme Safa Aouinti, merci pour votre aide précieuse avec les biostatistiques.

Aux équipes de Rhumatologie d'hospitalisation complète, de semaine et de jour du CHU de Montpellier : mes « petites mamans » toujours bienveillantes et à l'écoute, merci pour votre patience et votre soutien, je suis heureuse de rester parmi vous !

Aux équipes de Rhumatologie du CHU de Nîmes, du Centre Antonin Balmes, de Dermatologie du CHU de Montpellier, du centre de rééducation Fontfroide : Merci, vous m'avez vu évoluer et avez participé à faire de moi qui je suis aujourd'hui.

A mes mentors : Cédric, Céline, Claire(s), Charlotte, Elisabeth, Gaël, Hélène, Hind, Hortense, Marie, Paulina, Rosanna, Merci pour tout ce que vous m'avez appris, toujours dans la bonne humeur. C'était très agréable de travailler avec vous !

A mes co-internes qui se reconnaîtront, on a su se serrer les coudes, merci pour vos sourires, vos petites attentions, ces moments partagés qui ont rendu ces années d'internat plus belles !

A mes parents,

Merci pour votre soutien indéfectible dans mon parcours scolaire comme dans le reste de ma vie, vous êtes ma force ! Toujours présents pour me rassurer, me conseiller.

Ces 10 années d'études n'ont pas dû être de tout repos pour vous non plus : Vous m'avez fait réviser de longues heures des cours au contenu saugrenu, n'avez pas hésité à annuler vos vacances pour ne pas me laisser réviser seule, avez cédé à ma tyrannie de travailler dans la cuisine -vous contraignant au silence- et m'avez toujours encouragée, rassurée, voire sédatée –quand il le fallait- le long de ces différentes épreuves.

J'ai une chance immense de vous avoir, pour tout ça et pour tout le reste merci...

A Paul,

Mon ami, mon amour, qui me porte et me supporte tous les jours depuis bientôt 10 ans avec la patience d'un maître zen. A Rouen puis à Rennes et maintenant à Montpellier, l'Aventure continue, je te suivrai partout les yeux fermés, la vie est belle à tes côtés !

A ma petite sœur,

Que j'ai un peu abandonnée au moment d'entrer au lycée mais que je suis ravie de retrouver depuis plusieurs années, complices comme avant, je suis fière de toi et de ce que tu es devenue !

A ma famille,

Christelle, Jérôme, Lou-Anne, pour leur présence réconfortante

A mes Mamies, ma tata Yoyo, parties trop tôt, qui étaient toujours là pour moi.

A ma belle-famille,

Patrick, Baya, Louis, Julia, Clément et Ysée, ravie que vous m'ayez adoptée et fière de faire partie de votre famille, merci pour votre attention et votre soutien.

A mes amis du Nord:

A Anouk, mon pilier Rennais, tu m'as fait entrer dans ta vie avec une générosité qui te caractérise, ces années à tes côtés ont presque fait de l'externat un long fleuve tranquille. Malgré la distance je sens notre lien toujours aussi fort et j'en suis heureuse !

A Enora, Louise, Marie, Tanguy, mes amis, merci pour votre entrain, pour les moments réconfortants passés à vos côtés depuis plusieurs années !

A la troupe du Hibou : Pierre et Thomas, Guillaume, Pauline et Louis, Grégoire, nos soirées hebdomadaires à refaire le monde nous rendent encore nostalgiques, si la France nous sépare les moments de retrouvailles sont toujours aussi bons !

A Clara, ma confidente, avec qui je suis heureuse de partager un heureux événement supplémentaire prochainement !

A Ségo et Flo, mes copains de rando, de bière, de rigolade...et bien plus que ça !

A Aurore et Emma, mes super copines sur qui je peux toujours compter pour rire mais aussi pour pleurer et même les deux à la fois !

A mes amis d'adoption : Alain, Anne Laure et Jean Charles, Cédric et Clémence, David et Lucie, Arnaud et Delphine, Jean Baptiste qui faites heureusement partie de ma vie à présent !

A mes amis du Sud :

Amélie, Arthys, Clémence, Charlotte, Cyrille, Edouard, Elise, Florence, Floriane, Gaëtane, Héloïse, Ines, Justin, Quentin, Romain, Tayma, Yvann : Qu'il pleuve qu'il vente qu'il neige -ou plus fréquemment, qu'il fasse beau- je sais que vous répondrez toujours présents à mon appel, merci les amis pour votre présence, votre soutien, votre écoute, votre sourire, et pour ce que vous êtes !

A mes copains Montpelliérains sans qui les soirées et les weekends seraient plus tristes : Antoine, Anaïs, Camille, Cassandre, Charles, Clémentine, Eddine, Iva, Marie, Nicolas, Nizar, Ophélie, merci !

Une pensée affectueuse pour les moitiés que je n'ai pas forcément citées mais qui ont une place entière dans mon cœur !

Merci à tous d'emplir ma vie de bonheur tous les jours, je vous aime !

SOMMAIRE

I. Introduction

A/ Généralités sur l'arthrose digitale.....	
1/ Épidémiologie.....	p5
2/ Physiopathologie.....	p6
3/ Clinique.....	p15
4/ Options thérapeutiques.....	p18
B/ Arthrose et risque cardiovasculaire.....	
1/ Généralités sur le risque cardiovasculaire.....	p19
2/ Risque cardiovasculaire et arthrose.....	p29
3/ Risque cardiovasculaire et arthrose digitale.....	p37

II. Étude personnelle.....p39

III. Références.....p53

I. Introduction

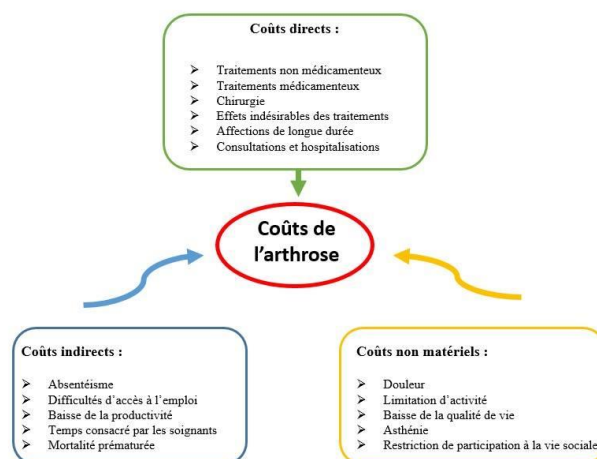
A/ Généralités sur l'arthrose digitale :

1/ Épidémiologie :

L'arthrose, également appelée ostéo-arthrite (OA), est le **rhumatisme le plus courant et endémique dans le monde**. C'est une maladie qui touche l'ensemble des tissus articulaires affectant en premier lieu le cartilage articulaire, mais aussi la membrane synoviale et l'os sous-chondral.

Elle représente la principale cause d'invalidité chez les personnes âgées (1). Elle se traduit alors par des douleurs et des déformations pouvant aboutir à une perte de fonction comme la réduction de la force de préhension globale ou de la pince pouce-index (2) pouvant affecter la qualité de vie. Sur le plan socio-économique (figure 1), la morbidité de l'arthrose quel que soit sa localisation est généralement mesurée en coûts directs et indirects. En France en 2010, ce coût était estimé 3.5 milliards d'euros par an (3). **Les coûts indirects avec notamment la perte de revenus en lien avec l'inaptitude au travail sont de loin les plus importants**. Suivent les coûts directs avec en premier les visites médicales, qui sont 3,8 fois plus nombreuses que chez les patients indemnes d'arthrose, et les hospitalisations avec 28% de séjours en plus, principalement pour chirurgie orthopédique. Les remplacements prothétiques sont un des pôles de dépenses les plus importants des couts directs. Les dépenses pharmaceutiques ne représentent finalement qu'une minorité de 10% du coût total (4). Toutes localisations confondues, sa prévalence en France est estimée à 6 millions, alors qu'au niveau mondial 300 millions d'individus seraient atteints. Les atteintes les plus fréquentes sont les genoux, les mains, les hanches et la colonne vertébrale, cependant toutes les autres articulations peuvent être concernées de façon plus rare (1).

Figure 1 : Poids socio-économique de l'arthrose, adapté en langue française d'après (4)



La main est une des localisations préférentielles. La prévalence de l'arthrose radiologique de la main globale a été estimée dans la cohorte de Framingham (5) à 47.9% chez l'homme et à 50.5% chez la femme mais atteint près de 90% de la population chez le sujet âgé (> 80 ans). Dans la cohorte de Rotterdam, Dahagin et al. retrouvent une prévalence de 67 % des femmes et 55 % des hommes après 55 ans (6). Elle touche par ordre de fréquence les articulations interphalangiennes distales, puis celles de la base du pouce et enfin les interphalangiennes proximales chez les femmes alors que les hommes sont davantage touchés par l'arthrose du poignet et des articulations métacarpophalangiennes. **L'arthrose est plus répandue chez les hommes que chez les femmes de moins de 50 ans. Cette prévalence s'inverse à partir de 50 ans** où le risque d'arthrose est plus élevé chez les femmes que chez les hommes, notamment pour le genou et la main (7). Malgré cette grande prévalence radiologique dans les deux cohortes, **seule une minorité des individus atteints d'arthrose de la main présentaient des symptômes : 15.9% des femmes et 8.2% des hommes dans la cohorte Framingham et 20% dans celle de Rotterdam.** Par ailleurs, plusieurs études ont trouvé une association significative entre l'arthrose de la main et l'arthrose des genoux ainsi que de la hanche dans une moindre mesure (6,8). Enfin plusieurs études suggèrent que la mortalité est augmentée chez les patients atteints d'arthrose et plus spécifiquement d'arthrose digitale par rapport à la population générale, comme nous allons le voir dans la section « arthrose et risque cardiovasculaire » (1).

2/ Physiopathologie

a/ Facteurs de risque d'apparition d'arthrose digitale :

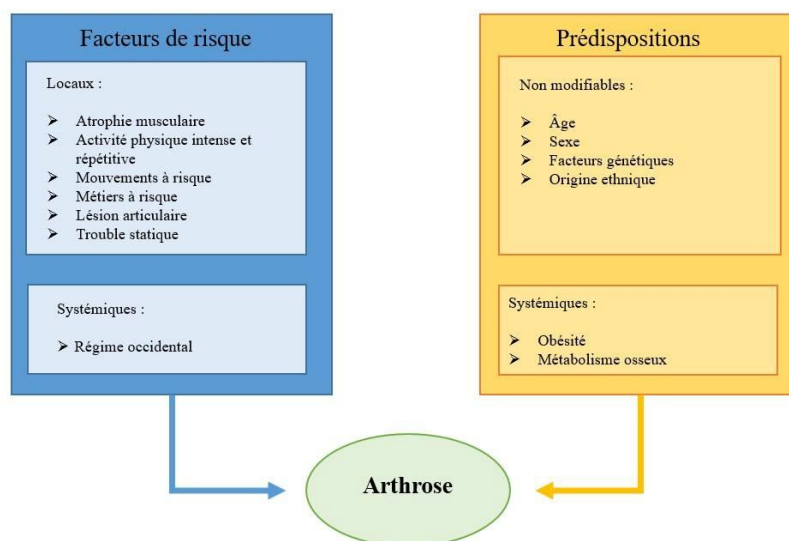
La sensibilité à l'arthrose est considérée de nature polygénique ; il y aurait plus de 80 gènes impliqués dans sa pathogenèse. La fréquence des formes familiales de certaines arthroses telle que l'arthrose digitale implique intuitivement l'existence d'un ou plusieurs facteurs génétiques. En effet, une étude sur 250 jumelles dont 120 monozygotes, a été réalisée il y a 20 ans par Spector et al. Les auteurs ont rapporté que, indépendamment des facteurs environnementaux et démographiques connus 59% de la variabilité de l'arthrose de la main pourrait être attribué à des facteurs génétiques (9). De nombreuses études ont étudié cet aspect génétique avec, depuis, la suspicion d'imputabilité du chromosome 6p12.3-p12.1 ainsi que du polymorphismes de plusieurs gènes (KLOTHO, ESR2, FRZB..) à l'origine d'une susceptibilité de l'arthrose de la main (10).

Il est également reconnu que l'ethnicité joue un rôle dans la prévalence et la sévérité de l'arthrose dans différentes populations. L'arthrose globale est plus fréquente chez les Européens que chez les Asiatiques, les Africains ou les Jamaïcains. En outre, l'OA est plus répandue en Europe et aux États-Unis que dans d'autres parties du monde. Des

différences de localisations ont également été mises en évidence : ainsi les individus chinois présenteraient un risque plus faible d'arthrose de la main et de la hanche mais un risque plus élevé d'arthrose du genou (11).

L'OA est un processus complexe composé de facteurs mécaniques, inflammatoires et métaboliques qui affectent en priorité le cartilage articulaire mais également l'ensemble de l'articulation, y compris la synoviale, les ligaments péri-articulaires et l'os sous-chondral. Initialement la maladie était vue uniquement comme une destruction du cartilage liée à des contraintes mécaniques excessives sur l'articulation, majorées du fait d'un trouble statique congénital ou acquis, ou quand les haubans musculaires sont défaillants. La compression du cartilage pourrait en effet activer des mécanorécepteurs sur les chondrocytes et l'os sous chondral, induisant des cascades de signalisation conduisant à la synthèse de médiateurs inflammatoires et au remodelage des tissus (12). **Cependant, l'atteinte fréquente d'articulations non portantes comme les articulations digitales confirme l'implication d'autres mécanismes qu'un stress mécanique. Venant renforcer cette hypothèse, le caractère symétrique et l'absence de latéralité de la maladie ont été remarqués dans plusieurs études (13,14). Ainsi, plusieurs équipes ont retrouvé que l'obésité était indépendamment associée non seulement à l'arthrose des articulations portantes, mais également à l'arthrose digitale avec un risque multiplié par 2 (15). Ce qui nous amène à penser que l'obésité, favorisée par une alimentation riche en graisse, en sucre, et pauvre en fibres pourrait induire de l'arthrose via des mécanismes pathogènes systémiques, avec notamment la libération de médiateurs inflammatoires par les leptines et autres adipokines du tissu adipeux, ainsi responsables d'une inflammation de bas grade** (figure 5). Cette inflammation locale peut conduire à la dégradation lente et progressive de l'articulation, du cartilage et des structures adjacentes. Les activités manuelles répétitives, et les microtraumatismes dans le milieu professionnel ou des loisirs peuvent aboutir à une usure précoce du cartilage, c'est le cas de plusieurs métiers pour lesquels l'arthrose de la main peut être reconnue comme maladie professionnelle : comme la nécrose du semi-lunaire dans les cas d'exposition répétée à des engins vibrants par exemple. Les traumatismes entraînant une instabilité ou une déformation séquellaire sont également un risque augmenté de développer une arthrose précoce. Enfin, le vieillissement est le plus grand facteur de risque de développement de l'arthrose, entraînant des mécanismes de sénescence des chondrocytes et de la matrice extracellulaire, des lésions ADN par défaillance des systèmes de réparations, ainsi que du stress oxydatif menant à des dysfonctionnements mitochondriaux et de l'autophagie (16,17).

Figure 5 Facteurs de risque impliqués dans le développement de l'arthrose



Si l'arthrose a longtemps été évoquée comme une seule maladie, depuis plusieurs années, la constatation de différents phénotypes d'arthrose fait évoquer la possibilité de maladies distinctes, ayant des causes et donc possiblement des prises en charges différentes (tableau 1). On différencie l'arthrose primaire, c'est-à-dire sans cause identifiée, de l'arthrose dite secondaire à une ou plusieurs conditions sous-jacentes telles qu'un traumatisme, l'obésité ou une autre maladie métabolique. Toutefois, il n'est pas exceptionnel qu'un patient combine plusieurs phénotypes rendant plus complexe sa prise en charge.

Tableau 1 : D'après Bijnsma (18) puis Sellam (19), il n'a pas une mais des arthroses. Différentes présentations pour des phénotypes différents.

Phénotype de l'arthrose	Post-traumatique	Métabolique	Liée au vieillissement	Génétique
Age	Moins de 45 ans	Entre 45 et 65 ans	Plus de 65 ans	Variable
Principal facteur causal	Stress mécanique	Stress mécanique, adipokines, hyperglycémie/AGEs, déséquilibre oestrogène/progestérone	AGEs, sénescence des chondrocytes	Mutations et polymorphisme génétique
Principaux sites touchés	Genou, pouce, cheville, épaule	Genou, main, généralisé	Hanche, genou, main	Main, hanche, rachis

L'ensemble de ces faits amène certains auteurs à penser que la pathologie arthrosique est le fruit d'une mauvaise adaptation des gènes humains à l'environnement post industriel, le faisant passer de chasseur/cueilleur à sédentaire. On peut parler de « mismatch disease ».

Pour conclure, les principaux facteurs de risque d'arthrose de la main retrouvés dans la méta analyse de Zhang et al. en 2008 pour les recommandations EULAR de la prise en charge diagnostic de l'arthrose sont : un âge de plus

de 40 ans (niveau de preuve IIa), le sexe féminin (niveau de preuve Ib), les antécédents familiaux d'arthrose de la main (niveau de preuve Ib), la sur-utilisation professionnelle (niveau de preuve Ib), l'obésité (niveau de preuve IIa) et les lésions traumatiques (niveau de preuve IIb)(20).

b/ Facteurs de risque de progression de l'arthrose digitale :

La progression radiographique de l'arthrose de la main est habituellement plutôt lente, mais les études s'accordent à dire qu'elle est certaine. Ainsi après 10 ans d'évolution 90% des patients ont une majoration des ostéophytes et 74% un pincement de l'interligne articulaire (21). Cependant il ne semble pas exister de corrélation entre progression radiographique et aggravation de la symptomatologie (22). Plusieurs facteurs de risque de progression radiographiques ont été identifiés dans différentes études comme la force de préhension chez l'homme, les premières années suivant la ménopause chez la femme, une hyperfixation au niveau des articulations à la scintigraphie des mains, ainsi qu'une évaluation initiale de douleur par échelle visuelle analogique (EVA) élevé, un nombre important de nodosités arthrosiques et le caractère érosif de la maladie (23).

c/ Modifications structurelles et fonctionnelles lors du processus arthrosique :

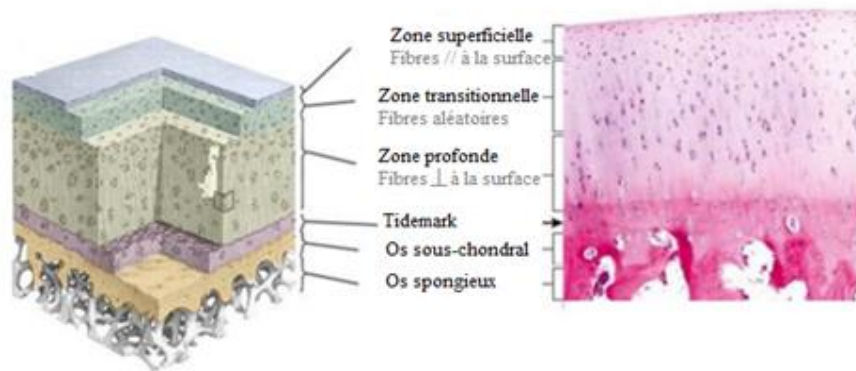
L'arthrose est donc une maladie d'origine multifactorielle qui affecte comme nous allons le voir l'ensemble de l'articulation : la synoviale, les ligaments articulaires mais aussi et surtout le cartilage et l'os sous-chondral.

Articulation à l'état normal

- Le cartilage articulaire normal (figure 2) : est un tissu conjonctif spécialisé qui recouvre les deux extrémités épiphysaires des os, pour constituer l'articulation. Son rôle est d'assurer un bon glissement entre les pièces osseuses articulaires avec un coefficient de friction le plus bas possible tout en amortissant et en répartissant les pressions, rendant les stress de contact les plus faibles possibles. Contrairement à la majorité des tissus, le cartilage articulaire est dépourvu de vaisseaux sanguins, lymphatiques et de fibres nerveuses. Il est composé d'une matrice extracellulaire (MEC) dense dans laquelle les chondrocytes sont encastrés. La MEC est principalement composée d'eau, de fibres de collagènes, majoritairement de type II, de protéoglycanes ainsi que d'autres protéines non-collagéniques et de glycoprotéines en plus petites quantités. Grâce à cette composition, la MEC retient l'eau qui est nécessaire au maintien des propriétés biomécaniques du cartilage articulaire. Le cartilage articulaire est composé de trois zones, définies par la

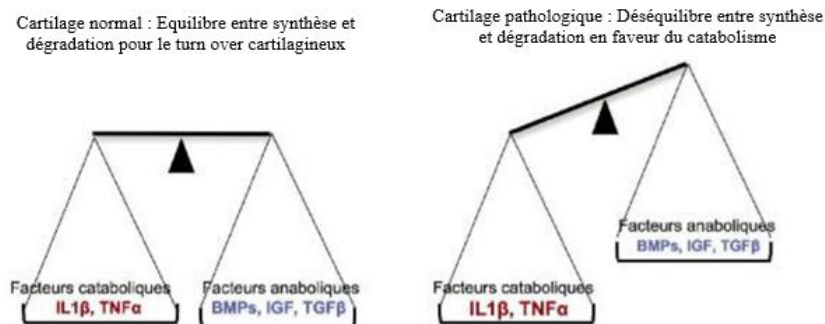
structure des fibres de collagènes de la MEC ainsi que par la morphologie et la distribution des chondrocytes. Les deux dernières zones sont séparées par une ligne discrète appelée tidemark. Cette ligne représente le front de minéralisation du cartilage calcifié et assure une transition progressive entre le cartilage articulaire hyalin non calcifié et le cartilage calcifié, qui sont deux régions bien définies (24).

Figure 2 : Architecture de l'unité ostéochondrale.



Le chondrocyte est sensible aux contraintes mécaniques par l'intermédiaire de mécano-récepteurs (intégrines) et d'une structure ciliée. Longtemps considéré comme peu actifs, les chondrocytes sont en fait des cellules aux capacités métaboliques très riches qui se révèlent surtout dans des conditions pathologiques. Le métabolisme normal du chondrocyte résulte d'un équilibre entre trois types de cytokines, les facteurs régulateurs (IL-4¹, 10, 13, inhibiteurs de collagénases ou TIMPs), les facteurs cataboliques (IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF) et les facteurs de croissance (IGF-1, FGF, TGF β , BMP et CDMP). A l'état normal il existe une homéostasie entre création et destruction de la MEC par un équilibre entre les voies de signalisation de l'anabolisme et du catabolisme (figure 3) (18)

Figure 3 : Homéostasie cartilagineuse



IL : interleukines ; TIMPs : tissue inhibitors of metalloproteases ; TNF : tumor necrosis factor ; IGF : insulin growth factor ; TGF : transforming growth factor ; FGF : fibroblast growth factor ; BMP : bone morphogenetic protein ; CDMP : cartilage derived morphogenetic protein.

- La synoviale est une membrane qui tapisse la face interne d'une diarthrose. La synoviale est impliquée dans la trophicité de l'articulation par l'intermédiaire de la production de liquide synovial. C'est un tissu conjonctif lâche différencié qui s'organise en deux couches de dehors en dedans : la couche sous-intimale (subintima), en contact avec la capsule articulaire et la couche bordante (intima) en contact avec la cavité articulaire. Les deux couches sont séparées de la capsule par la subsynoviale, tissu conjonctif paucicellulaire dans lequel prédomine la substance intercellulaire. La synoviale est composée de synoviocytes de type A (de type macrophagique) et B (de type fibroblastique), qui synthétisent l'acide hyaluronique, mucopolysaccharide de haut poids moléculaire dont propriétés chimiques ou physiques dépendent directement de son poids moléculaire et de sa concentration dans le liquide synovial. L'acide hyaluronique un rôle multiple : il permet la lubrification de la couche cartilagineuse la plus externe et donc l'absorption des chocs, il augmente l'activité métabolique du chondrocyte et du fibroblaste synovial favorisant la chondroprotection, enfin il module la production fibroblastique tout en stimulant la formation du tissu de granulation, ce qui favoriserait le processus de cicatrisation. La synoviale contient donc les substances nutritives nécessaires au cartilage qui vont diffuser au travers la MEC grâce aux propriétés visco-élastiques du tissu (25). C'est la seule source d'alimentation des chondrocytes qui vivent naturellement en hypoxie. Lorsque le cartilage n'est pas sous pression, la perméabilité et les mouvements de l'eau sont relativement faibles. Sous l'effet d'une charge, les liaisons hydrogène faibles sont rompues, l'eau est chassée dans les régions du cartilage hors charge et vers la cavité articulaire, entraînant à l'extérieur du tissu les déchets métaboliques des chondrocytes, notamment l'acide lactique. Le phénomène étant réversible, lorsque la charge cesse, un flux inverse se crée de la cavité articulaire vers le cartilage, ramenant le cartilage à son hydratation basale, et amenant avec lui les nutriments nécessaires au fonctionnement cellulaire, ce qui contribue à sa régénération (26).
- L'os sous chondral, lui, constitue une zone de transition entre le tissu cartilagineux et l'os trabéculaire et joue ainsi un rôle primordial dans l'amortissement des chocs en minimisant le stress mécanique du tissu cartilagineux (50 % de l'amortissement articulaire). L'épaisseur de l'os sous chondral varie entre 0,1 et 2mm et peut atteindre jusqu'à 3 mm dans les régions à fortes contraintes mécaniques. Contrairement au tissu cartilagineux, l'os sous chondral est innervé et vascularisé.

Processus arthrosique pathologique

- Au niveau du cartilage : Sous l'effet d'une hyperpression sur fibre normale ou d'une mauvaise répartition des pressions à cause d'un os sous-chondral anormal ou d'une pression normale sur fibre fragilisée, le filet collagénique se rompt, entraînant une expansion anormale des protéoglycans (PGs) et une hyperhydratation du cartilage. Sous l'effet des pressions persistantes, ce cartilage hyperhydraté va perdre ses caractéristiques bio-mécaniques. Ainsi, les mouvements d'eau provoqués par une charge ne s'exercent plus majoritairement vers le liquide synovial mais dans toutes les directions. S'en suit une première phase réactionnelle durant laquelle on assiste à une prolifération de chondrocytes activés qui augmentent la synthèse d'IL1B, de métalloprotéases, de facteurs angiogéniques mais également de prostaglandines et donc de radicaux libres. Les chondrocytes vont finir par s'épuiser, dégénérer et se nécroser. La teneur en acide hyaluronique diminue, les agrégats de PGs se dépolymérisent, le collagène se fragmente. L'élasticité du tissu cartilagineux diminue ; il va moins bien amortir les pressions sur l'os sous-chondral qui réagit en se condensant et en développant une ostéophytose réactionnelle. La néo-angiogénèse favorise la croissance des nerfs péri-vasculaires, pouvant expliquer la douleur de la lésion cartilagineuse pourtant normalement non innervée. Enfin, les irrégularités de surface cartilagineuses observées dès les stades précoces de la maladie arthrosique augmentent le coefficient de friction habituellement très faible par 3 environ, ce qui vient aggraver les lésions (ulcération, fissures), ce qui augmente encore la perméabilité du cartilage aux petites molécules du liquide synovial, notamment les cytokines pro-inflammatoires, comme le TNF- α et l'IL-1 β qui vont stimuler la sécrétion chondrocytaire de MMPs et de l'activateur du plasminogène qui dégradent les protéoglycans et le collagène de la matrice du cartilage articulaire, formant un véritable cercle vicieux mécanique (27).
- Au niveau de la synoviale : Les produits de dégradation de la matrice et substances solubles (cytokines) vont être libérés par les chondrocytes dans le liquide synovial et phagocytés par la synoviale qui va répondre par un processus inflammatoire. Cette inflammation de la synoviale avec activation des macrophages, synoviocytes et fibroblastes vont, à leur tour, produire radicaux libres, PGE2, IL-1, collagénase et stromélysine qui vont venir renforcer la destruction du cartilage. De plus, dans l'arthrose la concentration d'acide hyaluronique dans le liquide synovial est plus faible et son poids moléculaire est moins important. Une partie de ces modifications est imputable à la dépolymérisation des longues chaînes polysaccharidiques par des radicaux libres produits par les leucocytes et à l'épanchement articulaire qui

diminue la concentration d'acide hyaluronique (28). C'est donc au niveau de ce film de synoviale qu'apparaissent les premiers signes histologiques de la désorganisation structurale de l'arthrose.

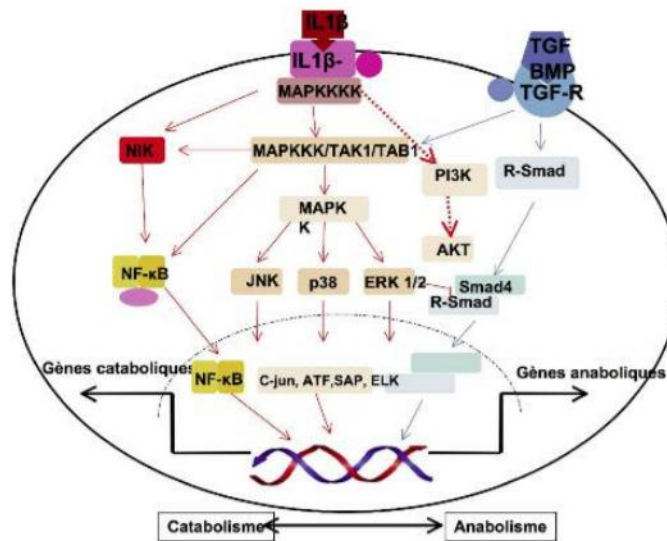
- Au niveau osseux : Si les conséquences osseuses sont bien connues dans les stades évolués, l'idée que l'os soit directement impliqué dans l'initiation du processus arthrosique a débuté avec Radin et al. il y a plus de trente ans et fait maintenant consensus dans la communauté scientifique (29). Peu de données sont disponibles aux stades précoces d'arthrose chez l'humain, la maladie étant alors le plus souvent silencieuse mais plusieurs études animales ont mis en évidence que les modifications de l'os sous-chondral précèdent les altérations du cartilage (30). De plus chez l'homme plusieurs études IRM dans la gonarthrose ont mis en évidence dès le stade précoce un œdème osseux renforçant cette hypothèse de l'implication précoce de l'os sous chondral dans la physiopathologie de l'arthrose (31–33). Plusieurs études ont également trouvé un rapport OPG/ RANKL anormal chez les patients atteints d'arthrose (31,34) ainsi qu'une augmentation du nombre d'ostéoclastes dans l'os sous-chondral arthrosique au stade précoce avec à une diminution de la densité osseuse dans l'os trabéculaire (35). Cette donnée s'inverse avec l'évolution de la maladie qui note une augmentation de la masse osseuse et un épaissement de la plaque sous-chondrale. Enfin, Sanchez et al. ont démontré que les ostéoblastes issus de zones arthrosiques présentaient des phénotypes bien différents avec une capacité de minéralisation diminuée, une production d'OPG diminuée et une augmentation de la production de métalloprotéase, de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance (36), ce qui conforte l'hypothèse d'une altération de la microarchitecture de l'os sous chondrale dans la pathogénèse de l'arthrose même si les études sur la corrélation entre arthrose et densité minérale osseuse sont contradictoires.

L'os sous chondral et le cartilage n'évoluent donc pas chacun pour leur propre compte mais en interactions l'un avec l'autre. Du point de vue biologique, plusieurs acteurs semblent impliqués dans la médiation de ces interactions os-cartilage : les cytokines pro-inflammatoires, et les hormones produites par les cellules osseuses peuvent induire la différenciation chondrocytaire, suggérant un dialogue entre les deux tissus. Plusieurs phénomènes comme la présence de micro-cracks (ou fissures) et d'une néo-angiogénèse au niveau de la jonction entre l'os sous-chondral et le cartilage pourraient favoriser la circulation de ces médiateurs.

A l'origine du processus arthrosique, il existe donc un stress (mécanique, traumatique) produisant des facteurs induits par l'hypoxie (HIF) en excès, sur un terrain prédisposé (réduction de l'autophagie et de l'anabolisme du TGF β avec l'âge, inflammation systémique et obésité, génétique) qui entraînent une rupture dans l'homéostasie

ostéo-cartilagineuse. Le stress est capté par des récepteurs extérieurs situés sur la membrane du chondrocyte, ce qui entraîne une cascade d'évènements biochimiques (voies de signalisations), jusqu'au noyau afin d'enclencher la transcription de gènes délétères comme ceux des métalloprotéases, des médiateurs inflammatoires, ou de l'apoptose. Les principales voies de signalisation impliquées dans la maladie arthrosique sont les voies NF- κ B, des MAPKinases ERK1/2, JNK, p38 et plus récemment identifiée HYPPO/YAP/TAZ (figure 4).

Figure 4 : Voies de signalisations impliquées dans l'homéostasie cartilagineuse. D'après (37)



Ces facteurs aboutissent à un changement phénotypique des chondrocytes vers un phénotype hypertrophique qui produit une MEC altérée mais vont également influencer l'ostéoblaste, unité fonctionnelle du tissu osseux sous chondral, qui va modifier l'expression d'ostéoprotégérine (OPG) et de RANKL (Receptor activator of nuclear factor κ ligand), responsables du remodelage osseux et de la minéralisation de l'os sous chondral. Les débris ostéo-cartilagineux générés vont être captés par la membrane synoviale, qui va libérer à son tour des médiateurs pro-inflammatoires (cytokines, prostaglandine E2, monoxyde d'azote, adipokines...) qui vont entretenir ce cercle vicieux. Ainsi lors du processus arthrosique des modifications anatomiques et structurelles ont lieu : A la phase initiale à lieu une augmentation de la résorption osseuse avec une diminution de la densité osseuse trabéculaire se traduisant pas des géodes et des érosions. L'évolution se fait vers l'hypertrophie puis l'apoptose chondrocytaire, l'altération de la matrice extra-cellulaire avec une augmentation de l'activité ostéoblastique malgré une diminution de la minéralisation ce qui aboutit à une condensation puis une sclérose de l'os sous chondral et l'apparition d'ostéophytes.

3/ Présentation clinique

La douleur signe souvent le début de la maladie. Elle peut être modeste, mécanique avec une sensibilité de l'interligne articulaire, toucher une ou deux articulations, ou survenir sur un mode plus « inflammatoire » avec une douleur intense spontanée qui peut parfois être nocturne, (fréquente, notamment dans l'arthrose dite « érosive »). Elle peut concerner une ou plusieurs articulations digitales. Des éléments tels que les expériences douloureuses antérieures, les attentes, les facteurs psychologiques et l'environnement socioculturel peuvent tous jouer un rôle dans l'expérience individuelle de la douleur. **La raideur**, surtout après une période d'immobilisation, accompagne souvent les arthroses évoluées. **Un épanchement articulaire mécanique** est possible voire une réelle synovite, notamment dans l'arthrose érosive. **Les déformations** sont caractéristiques : hypertrophie osseuse, nodosités de Bouchard aux IPP ou d'Heberden aux IPD, déformant la partie dorsale articulaire. Une déformation fusiforme, en particulier des IPP, peut accompagner une phase inflammatoire (gonflement capsulo-synovial), souvent prémices d'une atteinte érosive. Enfin, à un stade avancé, une déformation latérale et / ou un flessum peuvent se voir aux IP, ainsi qu'une déformation de la base du pouce avec subluxation du 1^{er} métacarpien. Ces déformations peuvent s'accompagner de limitation des amplitudes articulaires actives et passives, de crampes, ainsi que de craquements et d'instabilité. **Les conséquences incluent des limitations d'activité et des restrictions de participation, affectant significativement la qualité de vie, l'humeur, la fatigue et le sommeil** (38). La gêne fonctionnelle peut être évaluée par l'auto questionnaire de Cochin (39), elle est dépendante soit de l'importance de la douleur, soit de l'importance de l'atteinte structurale, quand les destructions articulaires sont responsables d'une raideur et d'une limitation des amplitudes articulaires (limitation de la flexion et amyotrophie pouvant altérer la possibilité de contact palmo-digital, ou la pince pouce-index et donc la préhension). En pratique, différents phénotypes de l'arthrose de la main existent : nodulaire ; généralisée ; érosive ; et de la base de pouce. Les localisations atypiques sont les articulations métacarpophalangiennes et le poignet, dont la présence doit faire suspecter une cause secondaire.

L'arthrose digitale dite érosive est une forme survenant dans 5 à 10% des arthroses digitales, plus agressive et plus précoce, au début souvent brutal et à l'horaire inflammatoire pouvant s'associer à un léger syndrome inflammatoire biologique. Le caractère très symptomatique de cette forme la rend particulièrement handicapante. Les facteurs de risque semblent légèrement différents avec un terrain génétique particulier et une association fréquente à l'hypothyroïdie (40), au diabète et au VIH.

Il n'existe pas d'examen assez sensible ni spécifique au diagnostic d'arthrose de la main qui repose donc sur un faisceau d'arguments. Le Collège américain de rhumatologie (ACR) a proposé des critères cliniques d'aide au diagnostic (tableau 2). Ainsi sur 10 articulations sélectionnées : la trapézo-métacarpienne, les interphalangiennes proximales et distales 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. La sensibilité de ces critères est de 92 % et la spécificité de 98 % (41). Des critères diagnostic spécifiques ont également été proposés pour les formes érosives.

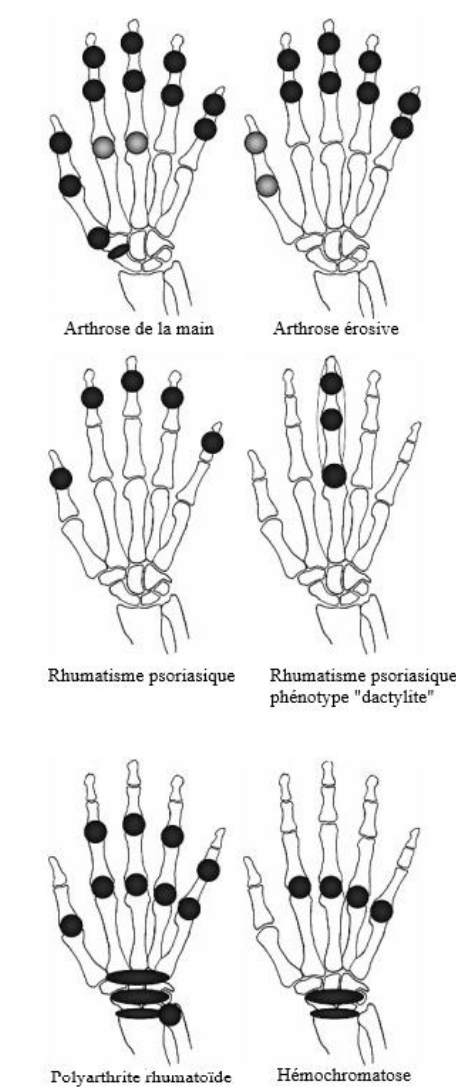
Tableau 2 : critères diagnostic ACR pour l'arthrose de la main d'après (41)

Critères	Description
1	Douleur et/ou raideur dans les mains la plupart des jours durant le mois précédant
2	Élargissement osseux de >2 articulations parmi les 10 sélectionnées
3	Moins de 3 métacarpophalangiennes gonflées
4	Élargissement osseux d'au moins 2 interphalangiennes distales
5	Déformations d'au moins 2 des 10 articulations sélectionnées

Les symptômes systémiques doivent être absents. L'arthrose est avant tout un diagnostic clinique, cependant, une radiographie simple peut être utile pour confirmer le diagnostic et exclure une autre pathologie. L'un des systèmes de classement les plus couramment utilisés est le système de classification de sévérité radiologique de Kellgren-Lawrence (K/L). Celui-ci comprend 5 stades (0 = pas d'arthrose, 1 = arthrose douteuse, 2 = arthrose débutante, 3 = arthrose modérée, 4 = arthrose sévère) d'arthrose digitale selon la présence d'ostéophytes, le pincement articulaire, les érosions ou la condensation sous-chondrale. Le score de K/L sera calculé pour chaque articulation : interphalangiennes distales (IPD), proximales (IPP), trapezo-métacarpienne (TMC) et métacarpophalangiennes (MCP). **La sévérité de l'arthrose digitale est définie par la présence de 2 articulations ou plus avec un score de K/L \geq 2. Ce score s'échelonne de 0 à 120 pour chaque individu (15 articulations différentes à chaque main sont cotées de 0 à 4)** (42). Il convient de noter que le degré d'atteinte structurale à l'imagerie et le degré de douleur ne sont pas toujours concordants. En cas de doute (surtout pour les formes érosives) d'autres examens radiologiques peuvent être réalisés comme une échographie pouvant faire apparaître d'éventuelles synovites, érosions, et ostéophytes ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) pouvant également faire apparaître un œdème médullaire ou des parties molles. Enfin un scanner double énergie peut être utile afin d'éliminer une goutte.

Au niveau biologiques le dosage de la c réactive protéine (CRP), de la ferritine, de l'acide urique, du facteur rhumatoïde (FR) et la recherche d'anticorps anti CCP peuvent être réalisés afin d'éliminer les principaux diagnostics différentiels que sont les arthropathies métaboliques parmi lesquels figurent la Chondrocalcinose, la goutte, et l'hémochromatose ou les rhumatismes inflammatoires chroniques notamment le rhumatisme psoriasique et la polyarthrite rhumatoïdes (PR). (Figure 6)

Figure 6 : Diagnostic différentiels de l'arthrose de la main. En noir les localisations les plus typiques, en gris les localisations moins fréquentes mais possibles.



4/ Options thérapeutiques :

Comme l'arthrose de la main représente un groupe hétérogène sur le plan clinique et radiologique, l'approche pour traiter le patient nécessite d'être adapté dans chaque cas. Selon la localisation, le caractère érosif/non-érosif, le degré de douleur et d'invalidité, aussi bien que le ressenti du patient, différentes approches thérapeutiques peuvent

être proposées. **Aucun traitement limitant la progression de la maladie n'existe actuellement. La prise en charge doit être globale et pluridisciplinaire, adapté au patient et peut inclure des mesures médicamenteuses et non médicamenteuses.** Des études ont retrouvé un bénéfice à l'éducation thérapeutique permettant la compréhension, l'adhésion, et la participation active du patient à la prise en charge (20). Le traitement symptomatique repose sur un traitement anti-inflammatoire en période de crise et sur des mesures antalgiques non médicamenteuses le reste du temps comme les orthèses, la physiothérapie, la neurostimulation électrique transcutanée, la méditation ou encore la relaxation pour limiter les douleurs (10). La rééducation et l'ergothérapie permettent une amélioration de la mobilité, de la dextérité et une lutte contre l'enraidissement articulaire. Le traitement symptomatique médicamenteux consiste en antalgiques de pallier adaptés à la douleur, aux AINS locaux ou systémiques (sélectifs ou non) voire à la cortisone en cure courtes pour les poussées inflammatoires invalidantes, notamment dans l'arthrose digitale érosive (43). Sur le plan étiologique la phytothérapie, la supplémentation vitaminique ainsi que des modifications alimentaires, les statines, la calcitonine, les biphosphonates n'ont pas prouvés leur efficacité à ce jour. D'autres traitements ont été essayés comme les traitements de fonds conventionnels synthétiques (csDMARD), l'hydroxychloroquine (HCQ) ou les biphosphonates, avec des résultats discordants, non en faveur de leur utilisation courante (44). Les biothérapies de type anti interleukine 1 et anti TNF n'ont pas montré d'efficacité et leur toxicité potentielle rend la balance bénéfique risque défavorable. La chondroïtine, anti-arthrosiques d'action lente (AAAL) a montré une efficacité modeste sur les douleurs et la limitation d'activité dans un essai clinique sur les douleurs d'arthrose digitale mais pas sur l'atteinte structurale. Les injections intra articulaires de cortisone sont également possibles dans l'arthrose digitale mais leur efficacité, en dehors de l'effet antalgique lors des poussées inflammatoires pour la cortisone, reste controversée. D'autres molécules à l'étude comme le plasma riche en plaquette (PRP) ou les analogues de la PTH n'ont pas été étudiés pour l'arthrose digitale et ne sont donc pas recommandés (45). Enfin le recours à la chirurgie est possible mais reste rare, en particulier pour les IPP et les IPD. Ces traitements symptomatiques ne sont cependant pas dépourvus d'effets indésirables, parfois graves (46). Les voies de signalisation sont depuis quelques années l'objet des grands domaines de recherche. Elles représentent des cibles thérapeutiques importantes. Cependant, les régulations et les cross-talk, et la complexité de ces voies de signalisation rendent la mise au point de ces inhibiteurs difficiles.

Des efforts continus sont nécessaires pour réduire la fréquence de l'arthrose. Cela passe par la prévention afin de limiter les facteurs de risque d'arthrose et leurs conséquences.

B/ Risque cardiovasculaire et arthrose

1/ Généralités sur le risque cardiovasculaire :

Parce que la maladie cardiovasculaire est l'étape finale d'un processus asymptomatique souvent long et parce qu'elle peut avoir diverses causes, en terme de prévention il paraît plus judicieux de cibler l'étape d'atteinte préclinique d'organe cible, précédant de peu les manifestations cliniques d'une pathologie cardiovasculaire (CV) avérée et qui offre, théoriquement, la possibilité d'agir avant la survenue d'un évènement cardio-vasculaire (47).

L'athérosclérose (AS) est la principale cause de maladies vasculaires dans le monde (48). Ses principales manifestations cliniques comprennent les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et les maladies artérielle périphériques. L'AS est une maladie chronique de la paroi artérielle. C'est la cause sous-jacente de la majorité des événements cardiovasculaires et de 50% de tous les décès dans la société occidentale (49). En bref, il s'agit d'un état inflammatoire progressif multifactoriel caractérisé par l'accumulation de lipides et d'éléments fibreux dans les parois artérielles. L'accumulation de lipides dans les artères avec le temps peut être considérée comme une « réponse à une blessure » causée par la sensibilité génétique et d'autres facteurs de risque comme l'âge, le tabagisme, l'obésité, une pression artérielle systolique élevée et un taux de cholestérol total et de Lp(A) élevé. Des plaques calcifiées apparaissent, accompagnées d'une inflammation chronique. Ces plaques peuvent rester stables pendant de nombreuses années, mais la rupture en surface de plaques instables conduit à la formation locale de thrombus avec des obstructions et /ou infarctus artériels périphériques.

a/ Facteurs de risques (FDR) traditionnels et risque cardio-vasculaire

L'âge, hypertension, le diabète, la dyslipidémie, le tabagisme et la sédentarité sont des facteurs de risque cardio-vasculaire unanimement reconnus (50).

- **Avec l'âge, les parois artérielles s'épaississent, se dilatent et se rigidifient, principalement à cause des cycles répétés de distension et de rétraction élastiques, de la fragmentation et de la déplétion en élastine, ainsi que du dépôt de collagène (51). Leurs résistances périphériques ainsi que leur compliance influent sur le débit cardiaque pour former la pression artérielle (PA).**

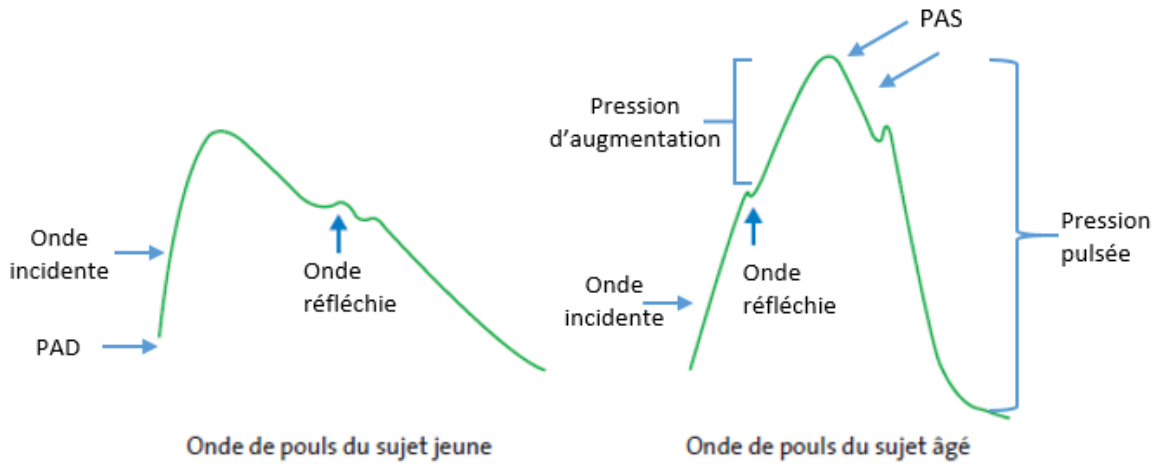
Pour évaluer cette compliance d'un segment artériel considéré on étudie la vitesse de l'onde de pouls (VOP), qui est une valeur finie, mesurable de manière non invasive et variable le long de l'arbre artériel (4 à 5 m/s dans l'aorte, 8 à 9 m/s dans les iliaques). Selon l'équation de Bramwell et Hill, la VOP est inversement proportionnelle à la distensibilité artérielle. Elle peut être directement mesurée

en déterminant le temps de transit (t) de l'onde de pouls entre deux sites artériels et la distance (L) entre ces deux sites [VOP = L/t (m/s)]. Il a pu être démontré, initialement chez les patients avec insuffisance rénale, puis chez les hypertendus puis enfin dans la population générale, que la VOP carotido-fémorale était un facteur de risque de survenue d'évènements CV, indépendant des facteurs de risque traditionnels (52,53).

L'étude de la morphologie de cette onde réfléchie est complémentaire et va renseigner sur les interactions entre le ventricule gauche (VG), les résistances périphériques et la compli
ance artérielle. Elle dépend de la VOP, de la fréquence cardiaque, des sites et du degré de réflexion d'onde. Elle permet la mesure de la pression d'augmentation, de la pression pulsée centrale, et donc de l'index d'augmentation (AIx) qui est le quotient entre la pression d'augmentation et la pression pulsée (Figure 7) (54). Ainsi les artères centrales (aortique et carotidienne) ont un rôle prépondérant. Lorsque ces larges artères élastiques sont en bonne santé, l'onde de pouls incidente, générée par le ventricule gauche, va être réfléchie au niveau de sites de réflexion de l'arbre artériel. La réflexion de cette onde vient se rajouter à l'onde incidente. L'onde réfléchie revient plus ou moins tôt en fonction de la distance des sites de réflexion, de leur compli
ance, et de la vélocité de l'onde de pouls (55).

A l'état physiologique, cette onde réfléchie arrive au niveau de l'aorte au cours de la diastole, faisant augmenter la pression artérielle diastolique (PAD) et la perfusion coronarienne (56). La rigidité artérielle contribue donc à augmenter la précocité et l'amplitude de l'onde de retour, qui arrive non plus pendant la diastole mais pendant la systole, ce qui va augmenter la pression artérielle systolique (PAS), diminuer la PAD et augmenter la pression pulsée (PP) qui est la différence entre la PAS et la PAD et qui représente les oscillations des valeurs de pression artérielle autour des valeurs moyennes de la pression artérielle (57). En réponse à l'augmentation de la PAS et de la charge vasculaire, la taille des myocytes cardiaques augmente tandis que leur nombre diminue, conduisant à **l'épaississement de la paroi ventriculaire gauche.** Avec l'accroissement de la pression et du volume auriculaire, la taille de l'oreillette gauche augmente également. La production de monoxyde d'azote (NO) diminue et la régulation du calcium est altérée, réduisant la contractilité myocardique, augmentant la charge vasculaire et réduisant la réserve ventriculaire gauche (58).

Figure 7 : Influence de la rigidité artérielle sur la réflexion de l'onde de pouls, d'après (55)

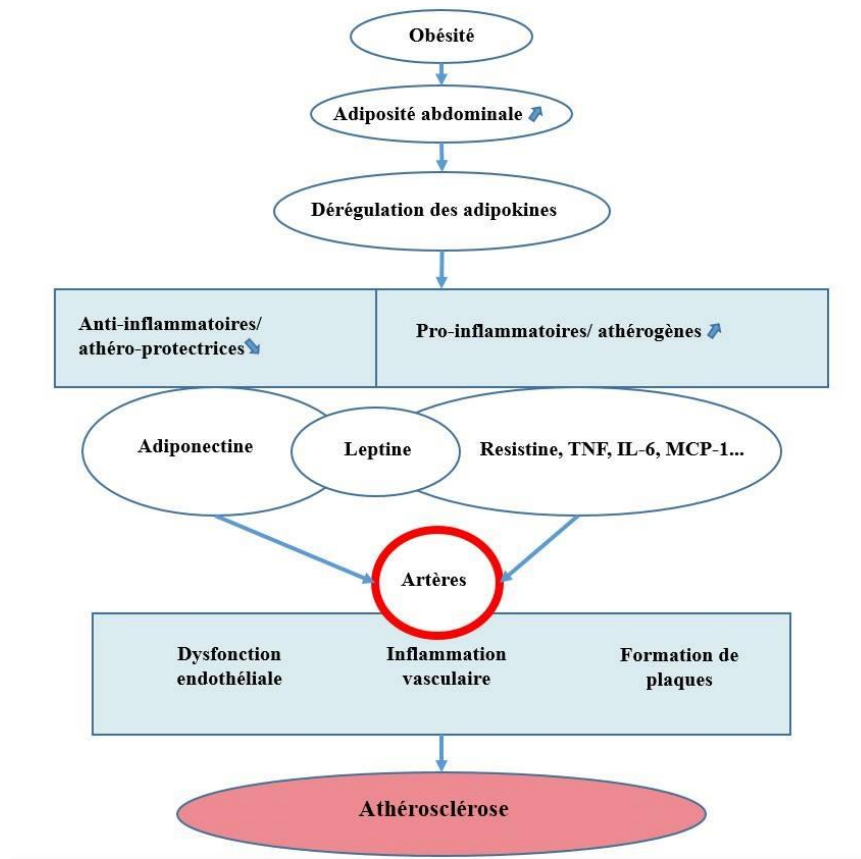


- **La fumée de tabac** a un effet toxique directe sur l'endothélium vasculaire, l'oxydation des low density lipoprotein cholesterol (LDLc) et la production du NO, la stimulation du système sympathique favorise la vaso-constriction. En favorisant la libération de médiateurs pro-inflammatoires comme le thromboxane A2 par les plaquettes et le fibrinogène, le tabac est également connu pour son effet pro-thrombogène (59).
- **L'exercice physique** diminue la tension artérielle, augmente le taux de high density lipoprotein cholesterol (HDLc), diminue le taux de LDLc et de triglycérides (TG), diminue l'insulino-résistance (IR), le poids, l'activité fibrinolytique et favorise un profil cytokinique anti-inflammatoire. La sédentarité, par ses effets inverses augmente le risque cardio-vasculaire (60).
- Il a été démontré que **les modifications quantitatives et qualitatives des lipoprotéines** participent à l'athérogénèse. En effet la morbi-mortalité CV est associée à une augmentation des LDLc, une augmentation des TG, une diminution des HDLc. Une hypertriglycéridémie isolée est rarement observée ; elle constitue un facteur de risque cardiovasculaire moins puissant que l'augmentation du LDLc. Le mécanisme initial des anomalies quantitatives peut être secondaire à une anomalie métabolique, génétique entraînant un déficit ou un défaut en récepteur permettant l'endocytose de ce cholestérol, ou acquis avec la cause la plus fréquente qui est l'excès d'apport de cholestérol. Les LDL qui restent alors anormalement longtemps en circulation, subissent des transformations d'oxydo- réduction (61). Ils jouent un rôle central dans le développement de la plaque d'athérome. Sur le plan qualitatif, différents sous types de LDL ont été identifiés, de différentes tailles. Les particules les plus petites et les plus denses semblent être de

moindre affinité avec leur récepteur, plus à même de pénétrer l'intima des vaisseaux et être plus sensible à l'oxydo-réduction, donc plus pathogènes. Un taux élevé ($\geq 0,2\text{g/L}$) de lipoprotéine A (LpA), autre lipoprotéine proche des LDL avec une apolipoprotéine A liée de manière covalente à l'apolipoprotéine B100 habituelle, a été remarqué comme athérogène car sensible à l'oxydo-réduction et thrombogène par sa similitude avec le plasminogène. Elle semble génétiquement déterminée et peu modifiable (62).

- **Les avancées récentes indiquent que le tissu adipeux, particulièrement abdominal, est un organe endocrinien actif qui sécrète plusieurs facteurs bioactifs que sont les adipokines. Ces molécules modulent localement (muscles) et à distance (foie, hypothalamus) la sensibilité à l'insuline, le métabolisme tissulaire des lipides et du glucose. L'association de ces conséquences de l'obésité sont regroupées sous le terme de syndrome métabolique, et sont fortement impliquées dans le développement de l'athérosclérose (63).** Les adipokines comprennent un grand nombre de cytokines, de chimiokines et d'hormones. Ainsi, l'adiponectine, dont la concentration est diminuée chez les sujets obèses, induit la production de NO dans les cellules endothéliales, réduit les espèces réactives de l'oxygène (EROs) et favorise un profil cytokinique anti-inflammatoire (figure 8). En revanche les adipokines pro inflammatoires et pro-athérogènes, comme la visfatine, la résistine et de façon moins certaine la leptine sont retrouvées en excès chez ces sujets atteints d'obésité (64). Ainsi **le déséquilibre des adipokines en lien avec l'obésité est responsable d'une dysfonction endothéliale, d'une inflammation de bas grade ainsi que d'une dyslipidémie qui sont des facteurs de risque cardiovasculaire désormais connus.**

Figure 8 : Lien entre obésité et athérosclérose, d'après (65)



- L'hyperglycémie** participe à la genèse des lésions vasculaires. En effet la liaison des produits finaux de glycation avancés (AGEs) à leur récepteur endothélial (RAGE) réduit la production de NO, augmente les facteurs thrombogènes (PAI-1, facteur von Willebrandt), les molécules d'adhésion leucocytaire (VCAM, sélectines), les molécules chimiotactiques (GM-CSF, IL-6) et augmente la perméabilité vasculaire, entraînant une dysfonction endothéliale ainsi que la production de stress oxydatif (66). Cette dysfonction endothéliale peut entraîner de l'hypertension, tout particulièrement quand elle touche la vascularisation rénale. L'hyperglycémie entraîne également des anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines détectables dès la phase d'insulino-résistance ; on décrit principalement une hypertriglycéridémie, tenant à l'augmentation du taux de very low density lipoprotein (VLDL) et d'intermediate density lipoprotein (IDL), et une diminution du HDLc. Les particules de LDLc deviennent majoritairement petites et denses, tandis que HDL et LDL s'enrichissent en triglycérides, les apoprotéines se glyquent et les LDL s'oxydent (67). D'autres facteurs de risques potentiels existent comme l'hérédité, l'hyper-uricémie, l'hyper-homocytéinémie et le stress. Mais nous n'allons pas les détailler car ils n'interviennent pas dans le processus athérosclérotique.

b/ Inflammation systémique et risque cardio-vasculaire

Il est maintenant établi que le taux de C réactive protéine (CRP) est un facteur de risque CV indépendant dans la population (68). Les taux de cytokines pro-inflammatoires telles que le tumor necrosis factor alpha (TNF), l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL6) sont élevés dans les maladies cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde (IDM) et l'accident vasculaire cérébral (AVC) et corrélés à des paramètres de dysfonctions vasculaires tels que le degré de calcification coronaire ou la rigidité artérielle (69).

Les données issues de la recherche fondamentale ont démontré le rôle crucial de l'inflammation dans le développement de l'athérosclérose, de son initiation, à la progression, et aux complications thrombotiques. **En effet, les cytokines libérées par les cellules inflammatoires tissulaires (macrophages, lymphocytes) dans la circulation systémique activent divers tissus. Elles induisent sur le muscle squelettique une résistance à l'action de l'insuline. Sur le muscle strié cardiaque elles sont responsables d'une hypertrophie des myocytes et de remodelage du ventricule gauche (VG). Cette augmentation de la masse ventriculaire gauche est associée à un dysfonctionnement diastolique. L'hypertrophie ventriculaire gauche est associée au niveau de TNFalpha circulant chez les diabétiques et prédit le développement d'événements cardiovasculaires dans la population générale indépendamment des facteurs de risque traditionnels (70). L'inflammation induit également des modification quantitatives et qualitatives du bilan lipidique : les HDL et les LDL diminuent, mais leur forme pro-inflammatoire (pi HDL) et pro athérogène (LDL-oxydés) augmente, l'effet anti oxydant du HDL diminue également, et ce d'autant plus que l'inflammation est importante. C'est le paradoxe lipidique.** Il existe également une augmentation du rapport apo-lipoprotéine (Apo)B / apoA1 et du taux de lipoprotéines A (LpA). Enfin, l'inflammation stimule la production par le foie d'activateur du plasminogène type 1, responsable d'une dysfonction endothéliale (71).

c/ Dysfonction endothéliale (DE) et risque cardiovasculaire :

La dysfonction endothéliale (DE) désigne toute forme d'altération fonctionnelle réversible des cellules endothéliales, conduisant à une vasodilatation réduite, un état pro-inflammatoire, pro-prolifératif et pro-thrombotique. Elle est communément assimilée à une réduction de la disponibilité vasculaire en NO, qui contribue aussi à la progression de la plaque d'athérome, à l'épaississement de la paroi vasculaire, à la dégénérescence des fibres d'élastine et au dépôt accru de collagène dans la paroi vasculaire (72). Cette

diminution de la bio-disponibilité du NO peut être due soit à une réduction de la production, soit à une captation du NO par les espèces réactives de l'oxygène (EROs) lors du phénomène de stress oxydatif. Les EROs sont principalement produits au cours de l'inflammation systémique, mais également par les facteurs de risque cardio-vasculaires que sont le tabagisme, de l'hypertension, du diabète. **La DE est un élément précoce de l'athérogenèse et précède la survenue des remaniements morphologiques vasculaires.** Alors que la dysfonction endothéliale est une altération fonctionnelle, des altérations structures parallèles peuvent également apparaître.

d/ Microbiote et risque cardio-vasculaire :

Le microbiome intestinal est fondamental pour la physiologie humaine. Il varie d'un individu à l'autre et au sein d'un même individu sous l'influence de nombreux facteurs intrinsèques comme l'âge, le sexe, l'ethnie, les changements hormonaux mais également extrinsèques comme l'alimentation, les traitements, l'activité physique, l'état psychique et la consommation de toxiques. Il semble que le microbiote varie surtout considérablement au cours de la première année de vie, puis se stabilise.

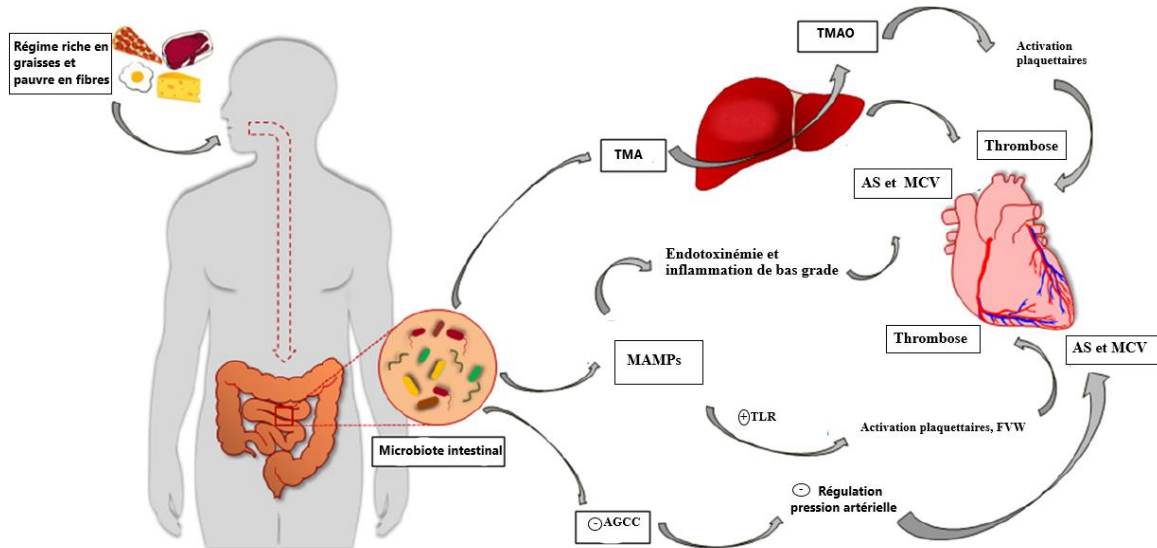
Le microbiote intestinal commensal a récemment été mis en cause dans les maladies cardiovasculaires.

Plusieurs études ont montré que la formation de plaques d'athérosclérose et leur stabilité dépend du statut de colonisation de son hôte (73), mais également que les sujets ayant de nombreux facteurs de RCV ont une richesse microbienne moindre que ceux avec un faible RCV (74). En effet une nutrition riche en cholestérol et en matières grasses, est riche en choline et carnitine qui sont converties en triméthylamine (TMA) par le microbiote intestinal. Dans le foie, les mono-oxygénases hépatiques de flavine (en particulier FMO3) catalysent la conversion du TMA en triméthylamine N-oxyde (TMAO). Ce TMAO favorise l'athérosclérose et conduit à l'activation plaquettaire, favorisant la thrombose. Des études récentes ont directement lié des niveaux élevés de TMAO à une augmentation du risque cardiovasculaire et sa gravité (75). De plus, la consommation d'un régime riche en graisses augmente les niveaux des motifs moléculaires associés aux microbes (MAMPs) notamment le lipopolysaccharide (LPS). Cette augmentation de l'absorption de MAMPs au niveau de l'intestin entraîne une endotoxémie métabolique accrue conduisant à une inflammation de bas grade, qui favorise l'athérosclérose (76). Des modèles de murins ont également découverts que l'activation du toll like récepteur 2 (TLR2) par des ligands microbiens intestinaux favorisant le dépôt de plaquettes médiate le facteur Von Willebrand sur le site de la lésion vasculaire (77). En outre, le microbiote intestinal normal convertit les polysaccharides en acides gras à chaîne courte (AGCC), connus pour réguler la pression artérielle

(78). Enfin, l'exercice physique semble entraîner des changements dans l'organisation microbienne intestinale. Des études suggèrent que le type, l'intensité et la fréquence de l'activité physique pourraient interférer sur des voies métaboliques modulant le microbiote indépendamment du régime alimentaire, notamment via la modification du rapport Bacteroidetes/Firmicutes, la modification du profil des acides biliaires, l'augmentation de la production d'AGCC, et la réduction de l'effet pro-inflammatoire des LPS par la suppression de la signalisation TLR (79). Ces modifications seraient associées à une amélioration de la fonction cardiaque, une diminution de l'inflammation et de la pression artérielle (80).

Pour toutes ces raisons, la composition du microbiote semble influencer sur le risque cardio-vasculaire (figure 9). Ainsi l'analyse individuelle du microbiome et l'identification des aliments bénéfiques pour les différents types de microbiomes pourrait permettre une approche nutritionnelle personnalisée afin de modifier le microbiome d'un individu. Dans la même ligne d'idées plusieurs études se sont intéressées à la transplantation fécale chez les patients atteints de maladies CV avec des résultats encourageants. (74,81).

Figure 9 : Le microbiote intestinal est impliqué dans l'HTA, les phénomènes thrombo-emboliques et l'athérosclérose. D'après (78)



*AGCC : Acides gras à chaînes courtes, AS : athérosclérose, FVW : Facteur Von Willebrandt, MAMPs : motifs moléculaires associés aux microbes, MCV : Maladies cardio-vasculaires, TLR : Toll like recepteur, TMA : Triméthylamine, TMAO : Triméthylamine N-oxyde.

e/ Hormones sexuelles et risque cardiovasculaire :

Il est établi qu'il existe chez les hommes un risque plus élevé de MCV que chez les femmes non ménopausées suggérant une fonction protectrice des hormones sexuelles féminines contre les maladies cardiaques. En effet, dès la ménopause la diminution des taux circulants d'œstrogènes entraîne une augmentation significative de l'adiposité viscérale. Ce profil viscéral comme nous l'avons déjà vu, est associé à une production accrue de cytokines inflammatoires. Des études ont effectivement rapporté des taux de cytokines pro inflammatoires circulantes significativement plus élevés après la ménopause (82). Plusieurs autres hypothèses existent pour expliquer ce sur-risque CV lié à la carence oestrogénique notamment l'excès d'ERO's ayant pour conséquence l'activation de la voie NFκB, une diminution de la sensibilité à l'insuline des récepteurs, une altération du bilan lipidique avec augmentation des LDL et diminution des HDL ou encore la transcription de gènes pro athérogènes et délétères pour l'endothélium vasculaire. Enfin, il semble exister une dysfonction endothéliale avec une réduction de la disponibilité en NO ainsi qu'une dérégulation du microbiote intestinal (83).

f/ Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire

Les événements CV ont traditionnellement été prédits en utilisant un algorithme qui combine les différents facteurs de risque cardio-vasculaires. De nombreux score existent, actuellement **la société Européenne de cardiologie recommande l'utilisation du systematic coronary risk evaluation (SCORE) qui évalue le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire fatal à 10 ans (50). Cette échelle pédagogique tient compte du sexe, de l'âge, de la TA systolique, du tabagisme et du dosage du cholestérol total (84).** La maladie cardio-vasculaire est un continuum allant de l'exposition aux facteurs de risque jusqu'aux évènements CV. Depuis quelques années, des études suggèrent également de mesurer l'étendue de cette atteinte pré-symptomatique appelée AS subclinique ou atteinte pré-clinique d'organes cibles afin de prédire l'apparition d'évènements cardio-vasculaires. **La rigidité artérielle et la dysfonction endothéliale sont des modifications fonctionnelles et structurales de la paroi artérielle résultantes précoce de l'inflammation chronique. Considérés comme marqueurs prédictifs de futurs événements cliniques, leur détection permet d'agir précocement avant l'apparition d'un évènement cardio-vasculaire.**

Les plus importants marqueurs de cette atteinte pré-clinique des organes cibles liés à une augmentation de la mortalité CV sont : l'HVG, l'épaisseur de l'intima media de l'artère carotide, la dysfonction endothéliale, la rigidité artérielle, les calcifications artérielles (85) ainsi que le rapport tension artérielle systolique à la cheville/au bras. Plusieurs méthodes directes ou indirectes ont été proposées pour les quantifier (47,58) :

- Pour étudier la structure et la fonction cardiaque :
 - **L'échocardiographie doppler** permet la mesure de la fonction ventriculaire gauche, de la dilatation auriculaire des fonctions systoliques et diastoliques ainsi que d'évaluer le fonctionnement valvulaire.
 - **L'ECG** permet la recherche de signes ischémiques ou d'anomalies rythmiques en plus d'être le reflet indirect de la fonction cardiaque.
 - **Le coro-scanner** permet d'évaluer le SCORE calcique, reflet de l'athérome.
- Pour l'étude de la structure et de la fonction des vaisseaux :
 - **L'échographie doppler des artères carotides** permet la détection d'une hypertrophie (épaisseur intima media > 900 µm), ou présence de plaques athérosclérotiques/ de sténose
 - Une dysfonction endothéliale peut être mise en évidence par plusieurs méthodes comme le **dosage du NO, la pléthysmographie**, le laser ou l'injection intra-coronaire cependant ses méthodes sont peu étudiées et inapplicables en pratique courante. La dilatation liée au flux est parfois réalisée mais sa pratique est hétérogène et très opérateur dépendante.
 - **L'index de pression systolique (IPS)** ou indice tibio-brachial : c'est le rapport entre la pression artérielle systolique (PAS) mesurée à la cheville et la pression artérielle systolique brachiale qui permet de mettre en évidence une occlusion ou une incompressibilité artérielle.
 - **L'étude de la rigidité artérielle par mesure de la VOP** : Le temps de transit peut être déterminé par plusieurs capteurs : le plus employé est le système Complior® qui utilise des mécanogrammes pour repérer l'onde de pouls en différents sites : carotido-fémoral (VOP aortique), carotido-brachial (VOP des membres supérieurs) ou fémoro-pédieux (VOP des membres inférieurs). Un niveau de VOP doit toujours être interprété en fonction de la pression artérielle. De même, la VOP dépend de l'âge et de la taille du sujet. La mesure automatique est la référence. Cependant d'autres capteurs peuvent être employés : des tonomètres d'aplanation (SphygmoCor®) et des sondes Doppler. Dans ces différents cas, la mesure entre les sites est différée et nécessite de prendre l'ECG comme repère fixe. Il est également possible de mesurer l'onde de pouls centrale de façon non invasive par une sonde crayon utilisant une gauge de contrainte (SPT 301, Millar Instruments®), au niveau radial ou au niveau carotide.

Actuellement les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie stipulent que l'évaluation de la rigidité artérielle peut servir de biomarqueur utile pour les patients à la limite des seuils décisionnels, mais que son utilisation systématique dans la population générale n'est pas

recommandée (50). Il en est de même pour l'échographie des troncs supra aortiques, pour laquelle la recherche de plaque carotidienne plus que la mesure de l'épaisseur intima/media peut-être utile pour les patients à la limite d'une intervention thérapeutique. De la même façon, le score calcique calculé avec le coroTDM pourrait être intéressant en cas de SCORE > 5%, mais ne doit pas être utilisé de manière systématique. Il est précisé qu'étant donné le manque de preuves convaincantes que l'échocardiographie améliore la reclassification du risque CV, et en raison des difficultés logistiques liées à son exécution, cet examen n'est pas recommandé pour améliorer la prédiction du risque CV. Les recommandations de l'American College of Cardiology et l'American Heart Association ne donnent une place qu'à la mesure du score calcique en cas de risque intermédiaire et de doute sur une intervention thérapeutique (86).

2/ Arthrose et risque cardiovasculaire

L'arthrose et les maladies CV (HTA en particulier) sont les deux affections les plus prévalentes dans la population âgée de plus de 70 ans des pays industrialisés. Plusieurs études ont signalé une association entre l'arthrose et les maladies CV (87), notamment l'AS (88). De plus, il a été mis en évidence une surmortalité CV chez les patients atteints d'arthrose (89). Les patients arthrosiques sans antécédents CV ont un risque d'évènements CV à 10 ans de 15 à 30% (90). Comparé aux sujets sains, les cardiopathies (IDM, CHF, angine de poitrine) semblent nettement plus fréquentes chez les patients arthrosiques (OR :1.45 ; IC95% = 1.36-1.54) (88).

La prévalence des deux maladies dans la population générale dépend fortement de l'âge. Pour l'arthrose, la prévalence dans la population augmente après l'âge de 40 ans, et surtout deux fois plus vite chez la femme ménopausée que chez l'homme. Une différence similaire selon le sexe peut être observée pour les décès associés à l'AS. Chez les hommes, la principale cause de décès après l'âge de 35 ans est liée à l'AS, tandis que chez les femmes, le nombre de décès dus à l'AS augmente principalement après l'âge de la ménopause et devient la principale cause de décès après l'âge de 60 ans (91).

Cela pourrait s'expliquer par des facteurs de risques et/ou des processus physiopathologiques communs, mais également par un lien de causalité entre les deux maladies. L'OA et l'AS sont des maladies multifactorielles qui coexistent avec de nombreuses autres maladies chroniques. De plus, les deux sont d'apparition insidieuses avec une longue phase asymptomatique, ce qui rend difficile la définition du début des maladies.

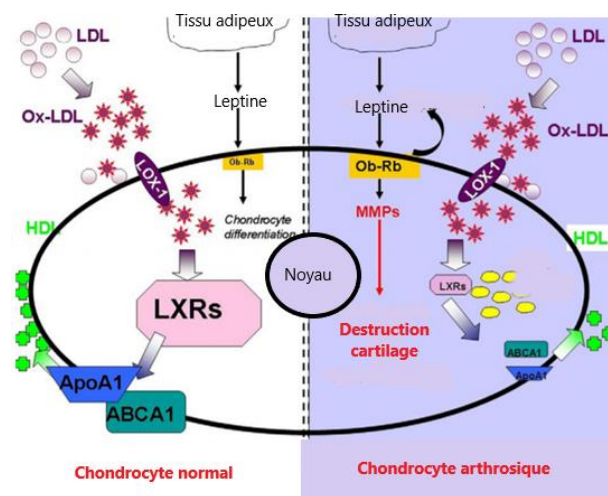
a/ FDR traditionnels et arthrose :

La survenue d'évènements CV parmi les patients arthrosiques est en partie liée à une plus grande fréquence de facteurs de risque (FDR) traditionnels : âge avancé, dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète, obésité, sédentarité, hyperhomocystéinémie (6). En effet la prévalence du syndrome métabolique (MetS) est de 59% chez les patients arthrosiques contre 23% chez les sujets sans arthrose. De plus, les sujets ayant un MetS développent plus précocement de l'arthrose et ont une forme plus agressive car plus diffuse, plus douloureuse et plus inflammatoire (64). L'OA métabolique est le phénotype le plus étudié. Il est défini par l'association entre l'OA et le MetS, associant l'obésité, l'hyperglycémie à la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et l'hypertension. Les patients atteints d'arthrose ont un taux de mortalité globale majoré par rapport à la population générale, en raison principalement d'une surmortalité cardiovasculaire. Il existe de plus une relation dose effet qui plaide en faveur d'un lien de causalité puisque la survie est inversement corrélée au nombre d'articulations touchées (89). **Ainsi les nombreux facteurs de risque connus d'AS sont très probablement aussi des facteurs de risque d'OA :**

- **HTA :** Comme nous l'avons vu précédemment, le vieillissement est associé à une rigidité artérielle accrue, ce qui entraîne une hypertrophie et une prolifération des fibroblastes conduisant à une diminution du débit cardiaque pouvant aller jusqu'à l'ischémie tissulaire. Ainsi une ischémie de l'os sous chondral pourrait entraîner une nutrition insuffisante du cartilage et mener à sa dégradation. Cette ischémie sous-jacente ne serait visible qu'un temps très court, avant que les lésions de reconstruction n'apparaissent et donc les symptômes avec eux (65,92). Une étude a d'ailleurs trouvé une association entre la détection d'œdème médullaire dans l'os sous-chondral par imagerie par résonance magnétique IRM et la symptomatologie et progression de l'arthrose (32).
- **Age :** Le vieillissement entraîne par ailleurs la perte de la capacité des cellules et des tissus à maintenir une homéostasie, particulièrement lorsqu'elle est soumise à des contraintes anormales pour des raisons anatomiques ou mécaniques. La sénescence des chondrocytes peut également être induite prématurément par le stress oxydatif, les produits avancés de la glycation des protéines ainsi que l'inflammation de bas grade et entraîner une destruction et une altération des capacités de régénération du cartilage (16,93).
- **Dyslipidémie :** Des taux élevés de cholestérol ont été retrouvés chez les patients atteints d'arthrose du genou et d'arthrose de la main. La méta-analyse récente de Baudart et Al. retrouvait une prévalence de 30% de dyslipidémie chez les patients atteints d'arthrose, ce qui semble beaucoup plus élevé que dans la population non arthrosique (8,0%) (94). De récentes études in vivo ont mis en évidence le rôle

prépondérant des LDL oxydés (ox-LDL) dont le taux est accru dans le sérum et le liquide synoviale de patients atteints d'arthrose sous l'influence du stress oxydant (95). Ces Ox-LDL qui sont absorbés par les macrophages à travers différents récepteurs, en particulier (LOX-1) et induisent chez la souris un changement phénotypique du macrophage vers un état pro-inflammatoire. Il a été noté également dans ces chondrocytes arthrosique une expression accrue du récepteur de la leptine Ob-Rb et une accumulation accrue de LDL petits et dense, ainsi qu'un taux considérablement réduit d'Apolipoprotéine A1, participant à la formation du HDL cholestérol (figure 10) (89).

Figure 10 Représentation du métabolisme lipidique altéré au sein d'un chondrocyte arthrosique par rapport à un chondrocyte normal, d'après (89).



- Obésité** : L'obésité induit un environnement inflammatoire identifié dans le plasma et le liquide synovial. En effet, le tissu adipeux comme nous l'avons vu précédemment, exprime des cytokines et des adipocytokines, qui induisent une résistance à l'insuline, une dysfonction endothéliale ainsi qu'une inflammation systémique de bas grade, qui sont impliqués dans l'athérosclérose et donc représentent un risque accru de maladies CV. Ces adipokines et cytokines pro-inflammatoires déstabilisent l'homéostasie du cartilage et contribuent à sa dégradation accélérée. En effet des concentrations élevées de résistine ont été associées à la présence de modifications radiographiques structurales de l'arthrose digitale (96,97), alors que la visfatine exercerait, elle, une activité catabolique sur le cartilage pouvant conduire à sa dénaturation (98). L'adiponectine régule à la hausse l'inhibiteur tissulaire de Métalloprotéinases-2 (TIMP-2) et régule à la baisse MMP-13, acteur de la voie catabolique du cartilage. Le rôle de la leptine dans l'arthrose reste incertain, certaines études retrouvant un rôle catabolique et d'autres un rôle anabolique (89). Enfin, par leur rôle pro-athérogène le même phénomène d'infarctus osseux est également possible.

De plus, l'association forte de l'obésité avec le diabète de type 2 ainsi qu'avec d'autres MCV ou les cancers ne font qu'augmenter ce risque.

- **Tabagisme** : Facteur de risque majeur d'AS, il ne semble pas augmenter le risque d'arthrose.
- **Diabète** : Une association entre arthrose et diabète sucré a été retrouvée dans plusieurs études. Dans la méta analyse récente de Louati et al. sur 49 études, un risque accru d'arthrose multiplié par 1,46 chez les patients diabétiques a été retrouvé et inversement un risque de diabète sucré multiplié par 1,41 a été retrouvé chez les patients souffrants d'arthrose toute localisation confondue (99). Plusieurs mécanismes probablement intriqués ont été évoqués pour expliquer cette association du diabète avec l'arthrose. Premièrement l'augmentation de la glycation non enzymatique du collagène en altère les propriétés fonctionnelles. L'accumulation d'AGEs dans le sérum et les tissus extracellulaires pourrait altérer les propriétés mécaniques des tissus et entraîner le recrutement des cellules de l'inflammation notamment les cytokines pro inflammatoires et les prostaglandines (19). En effet le liquide synovial des patients diabétiques de type 2 ont montré des taux significativement plus élevés de $TNF\alpha$ et de macrophages que les patients non diabétiques ainsi que des marques d'insulino-résistance. De plus des concentrations élevées de glucose ou de cholestérol altèrent la fonction mitochondriale et la biogenèse dans plusieurs organes. La dysfonction mitochondriale est caractérisée par une diminution de la génération d'adénosine tri-phosphate (ATP), et de l'activité mitochondriale Nicotinamide Adénine Dinucléotide-Hydrogène (NADH) (100). Cette diminution est responsable d'une surproduction d'EROs et d'apoptose cellulaire ce qui entretient les phénomènes pro-inflammatoires en activant la voie des MAP kinases notamment 1 et 13 responsable d'une catalyse accrue du cartilage. Le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF1) et le glucose induisent une résistance à l'insuline du chondrocyte. Enfin la micro-angiopathie et la macro-angiopathie diabétiques peuvent contribuer à l'arthrose en favorisant l'ischémie du tissu synovial et l'os sous-chondral (12).
- **Sédentarité et arthrose** : La sédentarité est une des principales causes de mortalité dans le monde. De nombreuses études ont validé le lien entre sédentarité et initiation/progression de l'arthrose. En effet il a été démontré une aggravation structurelle avec une dégradation de la qualité et de l'épaisseur cartilagineuse au niveau des genoux et des hanches chez les patients sédentaires. Une relation a également été établie entre faiblesse du quadriceps et arthrose du genou, cependant il est difficile de dire s'il en est

la cause ou la conséquence. En tout cas la faiblesse musculaire est plus fréquente chez les individus atteints d'arthrose et des altérations de la structure et des fonctions musculaires ont été constatées. Enfin la sédentarité est associée à une augmentation du risque de comorbidités, notamment d'obésité, elle-même facteur de risque d'arthrose, une diminution de la qualité de vie a également été retrouvée chez ces patients. Parce que l'obésité et l'inactivité peuvent être modifiées en utilisant régimes et exercices, ce sont d'excellentes cibles de rééducation et une récente méta-analyse recommande l'exercice comme traitement de première intention pour l'arthrose (même si uniquement trois des 39 études portent sur l'arthrose des mains) avec un gain en terme de douleur, de fonction, de mobilité et de qualité de vie (101).

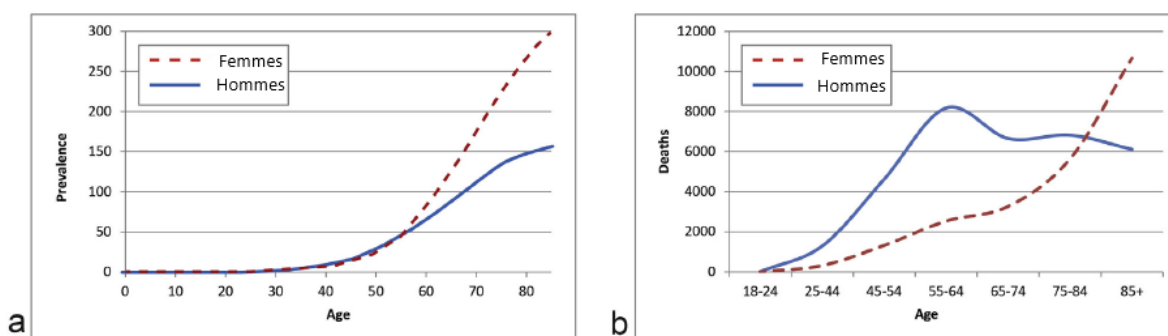
b/ Inflammation de bas grade et arthrose :

Les maladies rhumatismales se caractérisent généralement par de l'inflammation chronique, qui est un facteur de risque CV connu. **Bien que OA soit traditionnellement classé comme maladie non inflammatoire, il a été récemment rapporté que les patients atteints d'arthrose présentaient en fait une inflammation chronique de bas grade, avec une augmentation des taux de cytokines pro- inflammatoires dans le liquide synovial, mais la plupart du temps sans syndrome inflammatoire biologique (102).** Cette inflammation est dite de bas grade car non détectée par les marqueurs classiques d'inflammation mais peut l'être par des marqueurs comme la CRP ultrasensible. Elle pourrait être en partie responsable de la dégradation articulaire mais également du risque cardio-vasculaire comme nous l'avons vu précédemment. Enfin, la perturbation du rythme circadien peut être un autre lien entre l'inflammation de bas grade et arthrose. Le rythme circadien est médié à la fois par des gènes d'horloge centrale (localisés dans le noyau supra-chiasmatique) et ceux de l'horloge périphérique. L'expression des gènes d'horloge dans les chondrocytes est nécessaire à l'homéostasie du cartilage. L'Interleukine-1 bêta (IL-1b) ou le LPS, deux médiateurs impliqués dans l'inflammation de bas grade, peuvent perturber l'expression de *Bmal1*, un gène d'horloge maître, dans les chondrocytes. En effet, chez les souris obèses, le déplacement du rythme circadien accélère l'arthrose du genou mais aussi l'arthrose dans les disques intervertébraux de la colonne lombaire par rapport aux souris avec des rythmes non décalés (66).

c/ Hormones sexuelles et arthrose :

L'influence des hormones est suspectée dans l'OA comme dans les maladies CV. Comme nous l'avons vu plus haut Hoeven et ses collègues ont constaté chez les femmes ménopausées une association significative de l'athérosclérose avec l'arthrose du genou et de la main (103). Il existe une nette augmentation de la prévalence de l'arthrose chez les femmes à partir de la ménopause. (figure 11) (7). En effet le faible niveau d'œstrogène entraîne la modification de la teneur en collagène de la matrice extracellulaire du cartilage, de la paroi vasculaire, des os, de la peau ainsi des muscles et des ligaments. Le renouvellement au niveau de l'os sous chondral et du cartilage, lui, augmente après la ménopause avec un défaut de minéralisation qui semble responsable d'une moindre qualité (104).

Figure 11 a/ Prévalence de l'arthrose sur 1000 personnes dans une clinique Hollandaise. b/ Mortalité imputable à l'athérosclérose aux états unis. D'après (7)



d/ Troubles du métabolisme minéral et osseux dans l'arthrose :

Le turn-over osseux est finement régulé par les inhibiteurs des voies OPG/RANKL pour la lignée ostéoclastiques et Wnt/LRP5-6 pour la lignée ostéoblastique. En inhibant RANKL, l'ostéoprotégérine (OPG) limite l'ostéoclastose et ainsi le remodelage osseux. La sclérostine lève cette inhibition en régulant la synthèse d'OPG et affaiblit directement l'ostéoblastose en bloquant la voie Wnt/LRP5-6. Le dickkopf-1 (Dkk-1) soutient également l'ostéoclastose en inhibant la voie Wnt/LRP5-6.

La voie de signalisation wnt/ β caténine et ces acteurs sont des régulateurs clés du développement articulaire et participent à la formation de l'os, du cartilage et aussi de la synoviale. Leur dérèglement peut être en partie responsable de la destruction pathologique de l'arthrose. Cette voie de signalisation, ubiquitaire, joue également un rôle clé dans le développement cardiaque, l'angiogenèse, l'inflammation endothéliale, les calcifications vasculaires et la différenciation des cellules souches mésenchymateuses (105).

L'équipe de Jonsson a suggéré que les troubles du métabolisme minéral et osseux impliqués dans l'arthrose, étaient également des facteurs de calcifications artérielles (106). Dans ce sens les concentrations plasmatiques de Dkk-1 et de sclérostine étaient corrélées à la présence de calcifications et de rétrécissement vasculaires chez des patients diabétiques de type 2, des patients ostéoporotiques, des insuffisants rénaux au stade pré-dialyse et des femmes ménopausées (107–109). Les régulateurs de la voie ostéoclastique (OPG/RANKL) et ostéoblastiques (Dkk-1-1, sclérostine), semblent être fortement impliqués dans l'athérosclérose par l'apparition de calcifications vasculaires et dans l'arthrose par la destruction cartilagineuse, ce qui est un dénominateur commun supplémentaire entre les 2 maladies (110).

e/ Mécanismes moléculaires communs entre arthrose et AS :

Les métalloprotéinases matricielles (MMP), les métalloprotéinases associées à une désintégrine (ADAM) et les métalloprotéinases à motifs de thrombospondine (ADAMTS) sont des membres de la superfamille des métzincines soit des protéinases à base de zinc. Des études biochimiques ont indiqué que ces métalloprotéinases sont capables de digérer des macromolécules de la matrice extracellulaire ainsi que des récepteurs, des facteurs de croissance, des cytokines et des chimiokines. Ainsi dans des conditions physiologiques, elles contribuent au renouvellement tissulaire et dans des conditions pathologiques à la destruction tissulaire.

Certaines MMP ont été retrouvées en excès dans l'arthrose comme dans l'AS (MMP-2, -8,-14). Les ox LDL, les EROs, les cytokines pro inflammatoires, et le ligand CD40 semblent leurs principaux inducteurs et contribuent à la destruction cartilagineuse/ à la lésion athérosclérotique, alors que MMP-13 est reconnu pour son activité collagénolytique dans l'arthrose, comme dans l'AS (111).

f/ Microbiote, arthrose et risque CV :

Une dysbiose intestinale est fortement associée à la pathogenèse de plusieurs maladies métaboliques, notamment les maladies CV, mais également dans des maladies inflammatoires comme la PR. Il est donc logique d'évoquer la possible imputabilité d'une dysbiose dans l'arthrose, et plus particulièrement dans l'arthrose de phénotype métabolique. En effet certains facteurs de risque d'arthrose semblent être également source de dysbiose : plusieurs études ont démontré que les personnes âgées possèdent un microbiote significativement différent des personnes jeunes, notamment une augmentation des bactéries pro-inflammatoires et une diminution des espèces symbiotiques ayant des propriétés anti-inflammatoires (79). La quantité d'œstrogènes circulants affecterait également de manière qualitative et quantitative le microbiote

avec des modèles murins qui ont montré que la carence en œstrogènes induisait la perte de la fonction barrière intestinale, entraînant une endotoxémie et une augmentation des lymphocytes T CD4 + exprimant le TNF α ainsi qu'une perte osseuse (112,113).

De plus, comme nous l'avons vu précédemment, l'alimentation et le mode de vie peuvent modifier le microbiome, et entraîner une inflammation de bas grade délétère à la fois pour le cartilage et pour le système CV. C'est le cas de la consommation d'un régime riche en graisses qui augmente les niveaux des motifs moléculaires associés aux microbes (MAMPs) notamment le lipopolysaccharide (LPS). Cette augmentation de l'absorption de MAMPs au niveau de l'intestin entraîne une endotoxémie métabolique accrue conduisant à une inflammation de bas grade avec augmentation des taux d'IL6 et de l'IL1B comme Huang et al. l'ont montré dans leur récente étude (114). Ils ont également retrouvé que les souris avec un microbiote de syndrome métabolique développaient des lésions arthrosiques plus précoces et sévères que les souris de microbiote sans syndrome métabolique. Un lien entre le microbiote intestinal-oral et inflammation articulaire a donc bien été mis en évidence dans plusieurs modèles animaux et des altérations substantielles du microbiote intestinal et oral ont été retrouvées chez les patients atteints d'OA et de polyarthrite rhumatoïde (PR). Ces modifications ressemblent à celles remarquées dans d'autres pathologies inflammatoires systémiques comme les (maladie inflammatoires de l'intestin, les spondyloarthrites et le psoriasis), avec une diminution et une perturbation de la diversité microbienne avec la prédominance de certaines bactéries et la disparition d'autres. Ces modifications pourraient perturber l'absorption de vitamines et oligo-éléments nécessaires notamment au turn over osseux et au renouvellement des cellules de l'appareil musculo-squelettique (115). De l'ADN de microbiote intestinal a été trouvé dans du liquide synovial de patient atteint d'OA et de PR (les bactéries retrouvées étaient différentes selon les localisations étudiées selon que ce soit les genoux ou les genoux). **Une explication possible pourrait être qu'une translocation du microbiote intestinal se produit dans l'os sous-chondral voire jusqu'au cartilage en cas de lésions préalable avec néo angiogenèse, avec alors un possible mécanisme pathogène directe par inflammation locale sur les chondrocytes et l'os sous-jacent** (116). Enfin, il est également possible que les traitements symptomatiques utilisés dans l'arthrose modifient le microbiote, et inversement que le microbiote de l'hôte modifie la réponse thérapeutique aux traitement. Cela semble être le cas des AAAL, mais également des antalgiques et AINS (79).

g/ Conséquences de l'arthrose : un cercle vicieux ?

Tandis qu'une activité intense sur une période prolongée peut avoir des effets néfastes sur l'intégrité articulaire, à l'inverse la sédentarité comme nous l'avons mis en évidence est néfaste également pour l'articulation. Hors avec la progression de l'arthrose, les douleurs articulaires rendent les patients moins physiquement actifs par rapport aux individus sans arthrose. Cette limitation de mobilité générée par l'arthrose ainsi que l'utilisation d'AINS, connue pour augmenter le risque cardio-vasculaire ont été étudiés par les équipes de Barbour et Al., qui n'ont trouvé aucun effet de l'activité physique, du handicap, de la douleur ou des AINS dans l'augmentation du risque de mortalité par MCV chez les femmes âgées souffrant d'arthrose de la hanche (117). De même, Hoeven a constaté que le risque accru d'événements cardiovasculaires dus à une incapacité chez les patients atteints d'arthrose était exactement le même que celui chez les patients sans arthrose mais que la prise d'AINS augmentait significativement le risque d'ECV (118).

3/ Arthrose digitale et risque cardiovasculaire

Récemment, dans la cohorte Rotterdam sur 5614 patients (103), les auteurs ont mis en évidence un lien indépendant entre athérosclérose (évaluée par l'épaisseur intima-média) et arthrose des interphalangiennes distales ou métacarpo-phalangiennes (OR : 1.4 ; IC95% = 1.2-1.7) et des genoux (OR : 1.7 ; IC95% = 1.1-2.7) chez les femmes uniquement. Ces résultats coïncident avec ceux de l'étude de Jonsson et al. sur la cohorte Reykjavik de 5342 patients (119), dans laquelle la sévérité de l'arthrose de la main chez les femmes a été comparée aux mesures d'AS tels que l'épaisseur intimale carotidienne. Les résultats ont montré une association des plaques carotidiennes avec un OR à 1.25 (95% CI 1.04 to 1.49, p = 0.016) et des calcifications coronaires OR 1.42 (95% CI 1.14 to 1.76, p = 0.002) avec l'arthrose de la main chez les femmes. La gravité de l'atteinte vasculaire était proportionnelle à la sévérité de l'atteinte radiologique. Cependant cette association n'a pas été retrouvée chez les hommes et finalement il n'a pas été remarqué d'augmentation significative des événements cardio-vasculaires chez les patients arthrosiques dans cette cohorte. Il n'a pas été retrouvé non plus d'association entre arthrose et syndrome inflammatoire biologique. Cependant les femmes atteintes d'une arthrose digitale sur les articulations interphalangiennes distales présentent un sur-risque relatif de mortalité de 1.23 (IC95% = 1.01-1.51), tandis que les hommes ayant une arthrose du pouce présentent un risque de mortalité augmenté de 32% par rapport à la population générale (120). Dans la cohorte de Rotterdam (6), la coexistence d'un surpoids, d'un diabète et d'une hypertension était associée à une prévalence nettement plus élevée d'arthrose digitale (OR = 2.3 ; IC95% = 1.3-3.9), uniquement dans le groupe le moins âgé (55-62 ans). La survenue d'événements cardiovasculaires (CV)

parmi ces patients est en grande partie liée à une plus grande fréquence de facteurs de risque (FDR) traditionnels et/ou liés au MetS : âge avancé, dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète, obésité, sédentarité, hyperhomocystéinémie (64). De plus, les sujets ayant un MetS développent plus précocement de l'arthrose et ont une forme plus agressive car plus diffuse, plus douloureuse et plus inflammatoire (64). En ce sens une récente méta-analyse a révélé un risque accru de dyslipidémie de 2,12 chez les patients souffrants d'arthrose digitale. (OR 2,12, IC à 95% 1,46 à 3,07) (94). De plus, la prévalence moyenne de la dyslipidémie dans l'arthrose digitale était de 37,6% ± 1,6%, beaucoup plus élevée que la prévalence moyenne de 30,2% ± 0,6% avec l'arthrose globale. Addimanda et al. ont eux retrouvés dans une étude contrôlée sur 440 patients atteints d'arthrose digitale une prévalence d'hypercholestérolémie doublée chez ces patients [OR 2.10, 95%CI 1.39 à 3.16, p < 0.0005] (8). Pour les articulations portantes le surpoids explique le stress mécanique pouvant endommager les tissus articulaires, mais une association indépendante de l'obésité avec l'arthrose digitale a également été retrouvée dans plusieurs études avec une augmentation significative du risque d'arthrose digitale chez les sujets obèses (15,87,120). Dans l'étude de Jonsson et Zhuo et al., une relation inverse entre le tabagisme et la gravité de l'arthrose digitale était même présente, dans les 2 sexes et en particulier chez les hommes (106). La prévalence d'arthrose radiographique de la main était, elle, comparable entre les diabétiques de type 1 et non diabétiques de sexe appariés dans l'étude de Magnusson et al., cette arthrose était cependant entre 3 et 5 fois plus symptomatique chez les diabétiques de type 1 même après ajustement sur les facteurs de confusions potentiels comme la neuropathie diabétique, le canal carpien, la maladie de Dupuytren (121). **Cependant même en l'absence de FDRCV et/ou de MetS, l'arthrose reste indépendamment associée à l'athérosclérose comme le soulignent plusieurs études (88). Ces associations entre facteurs de risque cardiovasculaire et arthrose d'articulations non portantes, font évoquer un lien systémique entre les deux pathologies.**

II. Étude personnelle

IMPACT OF HAND OSTEOARTHRITIS ON ARTERIAL STIFFNESS: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Clémentine MARAIS¹, Claire DUFLOS², Rosanna FERREIRA-LOPEZ¹, Safa AOUINTI², Enrica VANDELLI¹,
Hoby RASOANAIVO¹, Yann THOUVENIN³, Jean-Paul CRISTOL⁴, Guilhem DU CAILAR⁵, Christian
JORGENSEN¹, Pierre FESLER⁵, Yves-Marie PERS¹

1. IRMB, University of Montpellier, Inserm U1183, CHU Montpellier, Montpellier, France
2. Département Information Médicale, Hôpital La Colombière, CHU de Montpellier
3. Département d'Imagerie Médicale, Hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier
4. Département de Biologie Médicale, Hôpital La Colombière, CHU de Montpellier
5. Département de Médecine Interne, Hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier

Corresponding author:

IRMB, University of Montpellier, Inserm U1183, CHU Montpellier, Montpellier, France

Service d'Immunologie Clinique et Thérapeutique ostéo-articulaire, Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier

371, avenue du doyen Gaston Giraud ; 34295 Montpellier, France

Fax : (33) 4 67 33 72 27

Tel : (33) 4 67 33 72 31

E-mail : ympers2000@yahoo.fr

INTRODUCTION

Osteoarthritis (OA) is the most common and endemic rheumatism in the world, resulting in pain and deformation which can lead to loss of function. It is the first cause of disability in the elderly (1) characterized by a major socio-economic cost. However no treatment limiting the progression of the disease is currently available (4). The pathophysiological process is complex related to mechanical, inflammatory and metabolic factors that primarily affect articular cartilage but also the entire joint, including the synovium, articular ligaments and subchondral bone. Hand OA (HOA) is frequent with a prevalence of 67% in women and 55% in men after 55 years (5). Several OA phenotypes have been identified depending on the clinical and causing factors: genetic, aging, post-traumatic and metabolic. Metabolic OA, which can affect non-load-bearing joints such as the fingers, could be triggered by systemic inflammation linked to obesity, diabetes, physical inactivity, aging, changes in the microbiota and oestrogens (15,93,122). This mismatch disease explains the frequent association of OA with cardiovascular (CV) diseases, and in particular HOA, found in several studies (103). Indeed, women with HOA on DIP presented an increased risk of mortality in the study of Haara et al. (RR 1.23 (IC95% = 1.01-1.51))(120). Moreover, even in the absence of CV risk factor and / or metabolic syndrome (MetS), OA remains independently associated with atherosclerosis as highlighted by several studies (87–89). CV excess mortality has been demonstrated in patients with OA with a 15 to 30% higher risk of CV event at 10 years, similar to another rheumatic disease (RA) (90) .

OA and CV disease are the two most prevalent conditions in the population over 70 years of age in industrialized countries, their origin is multifactorial and their insidious appearance with a long asymptomatic phase makes their early diagnosis difficult. Indeed, functional and structural changes in the arterial wall occur early due to atherosclerosis, arterial stiffness, endothelial dysfunction and inflammation. Although the molecular mechanisms remain poorly understood, the structure and function of the vascular wall can be affected by several metabolic and inflammatory parameters during OA. Thus, in an animal model, the development of OA lesions was associated with a defect in vascular contractibility and endothelial dysfunction (123). Clinical-biological inflammation and inflammatory mediators (PGE₂, IL-1, IL-6) probably play a major role in the CV damage of OA and affect function (NO) and structure (TGF- β). Changes in the arterial wall (changes in the extracellular matrix, occurrence of vascular calcifications) may be secondary to systemic metabolic factors (dyslipidaemia, insulin resistance, adipokine imbalance, oxidative stress) involved in OA. These functional and structural modifications of the arterial wall lead to vascular stiffness estimated by the pulse wave velocity (PWV). As it has been demonstrated, initially in patients with renal insufficiency, then in hypertensive patients and finally in the general population, carotid-femoral PWV which reflect arterial stiffness is a risk factor for the occurrence of CV events, independent of

traditional risk factors (52). The relationship between the function of large arterial vessels and OA has not yet been evaluated. However, a better understanding of the mechanisms leading to the occurrence of CV events in OA patients would make it possible to propose targeted interventions to reduce CV morbidity and mortality.

Consequently, we aimed to evaluate the impact of HOA on arterial stiffness by assessing carotid-femoral PWV in patients suffering from HOA compared to healthy patients without any clinical/radiological symptoms of hand and peripheral OA.

PATIENTS AND METHODS

Study design

A prospective cross-sectional monocentric study was performed including 37 patients between 45 to 65 years with HOA recruited into the Rheumatology Department at the Montpellier University Hospital. They were matched on age and sex to 45 healthy patients. The measurements were conducted between September 2014 and August 2017. We enrolled patients fulfilling ACR criteria for HOA associated with radiographic Kellgren-Lawrence definition (score ≥ 2). HOA patients with statin therapy could be included if they remained in a stable dose since at least one month. Non-inclusion criteria were current or previous CVD (diabetes, body mass index $> 35 \text{ kg/m}^2$, chronic kidney insufficiency $< 60 \text{ ml/min}$, arterial hypertension); inflammatory rheumatism; breastfeeding or pregnancy. The control group was also prospectively recruited and were required to meet the criteria for non-inclusion and not exhibit symptoms or radiological signs of HOA, as well as knee or hip OA.

The OASTIFF study was approved by the French ethics committee for Health Research (2014-A00398-39) and by national competent authority (ANSM). The study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT02167906). All the participant gave their written informed consent according to the Declaration of Helsinki prior to inclusion.

Measurements and procedures

Clinical evaluation

All patients were clinically evaluated at baseline by the same observer (YMP). Measurements of weight, height, thigh and waist circumference, blood pressure, heart rate were collected for each subjects as well as the number of swelling/ deforming/paining examined on 15 each hand joints (5 MCP, 5 PIP, 4 DIP, 1 CMC).

Several questionnaires were performed. The scale « Systematic COronary Risk Evaluation » (SCORE) which estimate apparition of CV death at 10 years in four groups of patients: low CV risk for SCORE $< 1\%$; moderate

CV risk between $1 \% \leq \text{SCORE} < 5 \%$; high CV risk between $5 \% \leq \text{SCORE} < 10 \%$; and very high CV risk $\text{SCORE} \geq 10 \%$. The measurement include gender, age, systolic pressure, smoking status and cholesterol total level (84). Physical activity was evaluated by IPAQ short scale on 7 seven questions who allow to classify subjects in three groups: sedentary, moderate physical activity, intense physical activity. The Cochin algo-functional index assesses the pain and functional impact of HOA. It includes 17 questions, the result start from 0 for no difficulty to 95 for total functional disability.

Biological variables

Fasting blood samples were collected, immediately centrifuged and stored at -80°C until analysis for further analysis. A standard blood biological assessment (25OHD3, lipid assessment, glycemia, albumin, calcemia, phosphoremia, CRP, ASAT, ALAT, PAL, creatinine) was carried out for each patient and analysed in the same laboratory of the Montpellier CHU with the same methods.

Cardiological variables

The same observer (GDC) performed all echocardiography with Acuson S2000 (Siemens, Erlangen, Germany) probe of 2.5 or 3.5 MHz. Left ventricle mass (LVM) was calculated by the Penn cube method as described (124). The LVM index (LVMI) was defined as LVM/body surface. LV hypertrophy was defined as $\text{LVMI} > 110 \text{ g/m}^2$ and concentric remodeling as relative wall thickness $> 0.43\%$ (125). LV end-diastolic volume and ejection fraction were determined by two-dimensional echocardiography according to the recommendations of the American Society of Echocardiography (126). Femoral, radial and carotid pressure waveforms were obtained using applanation tonometry (SPC-301; Millar Instruments, Houston, Texas, USA) with synchronization by the electrocardiogram. The central aortic waveform and the augmentation index (AIx) were derived by applying a validated transfer system (SphygmoCor System; AtCor Medical, Sydney, Australia) to recordings of the arterial pressure waves at the radial artery. Carotid-to-femoral PWV and AIx were determined as previously described (127,128) .

Radiographic assessment

Bilateral postero-anterior (PA) hand radiographs were obtained for each patients and controls. Radiographs were evaluated for OA by trained readers using the Kellgren-Lawrence (K/L) scale (42). Two rheumatologist (EV and HR) performed blindly the analysis. In case of large difference (> 1 notation), a third reader (YMP) was available

for adjudication. Twenty total joints across three joint groups (10 distal interphalangeal [DIP] including two thumb interphalangeal, eight proximal interphalangeal [PIP], and two first carpometacarpal [CMC] joints) were each assigned a K/L grade of 0 (normal) through 4 (severe), with $K/L \geq 2$ considered evidence of definite OA at that joint. The presence of OA in at least one joint at a particular joint group established the radiographic diagnosis of OA at that anatomic group. As previously reported, radiographic hand OA was defined as the presence of definite OA changes in at least two of the three anatomic hand groups (DIP, PIP, CMC).

We also assessed other parameters of hand OA burden, using the Osteoarthritis Cartilage Histopathology Assessment (OARSI) score from grade 0: surface intact to cartilage to grade 5: cartilage denudation (46).

Outcomes assessment

The aim of this study was to evaluate the impact of HOA on arterial stiffness by assessing carotid-femoral PWV in patients suffering from HOA compared to patients without HOA to establish a possible causality link between both diseases. Secondary objectives were to evaluate the others functional parameters of the large arterial trunks (wave reflection, carotid-radial PWV, AIx) and left ventricle function, for evaluating if there is a correlation between their degradation and clinical/ radiographic HOA severity.

Statistical analysis

When we planned the study, we had no data about the PWV in patients with digital arthritis. We considered that a difference of 0.5m/s between patients and control would be significant regarding the physiology of arteria. The standard deviation was of 0.65 m/s in a study with healthy and rheumatoid arthritis (129). To demonstrate a difference of 0.5 between two balanced groups, with a standard deviation of 0.65, at a bilateral alpha risk of 5% and with a power of 90%, we needed to analyze 37 subjects per group.

Variables were described using mean and standard deviation for gaussian quantitative variables, median and quartiles for non gaussian quantitative variables, and counts and percents for categorical variables. Variables were described in each group and compared using usual tests, after assessment of application conditions: t-test or Wilcoxon-Mann-Whitney test for quantitative variables, and Chi-square of Fisher's exact test for qualitative variables. Data were considered as independant. Even if controls were matched on age and sex, these factors were not evenly distributed between groups. Therefore, our principal analysis is a linear regression of each outcome with an adjustment on age or score SCORE.

RESULTS

Study population

Overall, 92 patients were assessed for eligibility, of which 82 were enrolled to participate in the study (Figure 1 = Flow-chart): 37 patients in the HOA group and 45 in the control group. Demographic and baseline characteristics of the study patients are shown in Table 1. Independently from age and gender, HOA participants were significantly more frequently overweight (24.5 kg/m² versus 22.6 kg/m²; p=0.042) and had a significant proportion of statin treatment (5/37 versus 0/45; p=0.01). The score SCORE in HOA patients was also significantly higher (1.35 ± 1.12 versus 0.85 ± 0.73; p=0.04). Otherwise, no difference was found between the two groups in other remaining parameters.

Figure 1: Flow Chart:

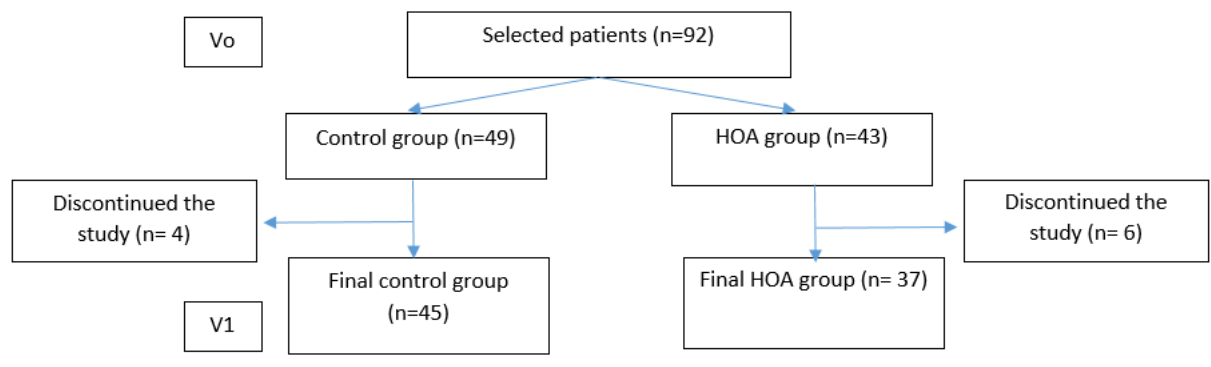


Table 1: Demographic and baseline characteristics of the participants:

	Control group	HOA group	P value
n	(n=45)	(n=37)	
Female gender	36	33	0.25
Age (years)	56.18 (\pm 6.31)	58.14 (\pm 5.40)	0.14
Smoking habits			0.84
• Smoker	7	7	
• Ex smoker	17	15	
Personal history			
• Sedentarism	1	6	0.09
• Score SCORE	0.85 (\pm 0.73)	1.35 (\pm 1.12)	0.04
Socio-professional category			0.13
• Senior executive	8	7	
• Intermediate occupation	25	12	
• Worker/Farmer	1	3	
• Unemployed/Disability/Pensioner	11	15	
Previous health issues			
• Dyslipidaemia	2	8	0.03
• Heart diseases	3	3	1
• Osteoporosis	0	3	0.08
Clinical measurements			
• BMI (kg/m ²)	22.66 (21.05 ; 25.89)	24.51 (22.35 ; 28.00)	0.04
• Diastolic blood pressure (mmHg)	73.82 (\pm 9.51)	74.81 (\pm 8.49)	0.62
• Waist circumference (cm)	77.88 (\pm 10.62)	85.33 (\pm 12.99)	0.006
• Systolic blood pressure (mmHg)	124.00 (116.00 ; 132.00)	124.00 (118.00 ; 131.00)	0.78
Biologicals measurements			
• CRP (mg/L)	1.00 (0.80 ; 1.55)	1.00 (0.70 ; 2.00)	0.82
• Glucose (g/L)	0.90 (0.84 ; 0.97)	0.88 (0.79 ; 0.95)	0.58
• HDL cholesterol (mmol/L)	1.84 (\pm 0.45)	1.80 (\pm 0.40)	0.75
• LDL cholesterol (mmol/L)	3.42 (\pm 0.73)	3.51 (\pm 0.86)	0.62
• Total cholesterol (mmol/L)	5.65 (\pm 0.93)	5.80 (\pm 0.92)	0.46
• Triglyceride (mmol/L)	1.00 (0.80 ; 1.19)	0.95 (0.80 ; 1.20)	0.71

All values are mean (\pm standard deviation) or median (25th; 75th percentiles)

Heart disease: arrhythmia, atrial fibrillation, hypertension, pericarditis, inter ventricle communication.

Clinical and radiological characteristics of the participants

Clinical and radiological parameters are distributed in Table 2. The most commonly reported symptoms by HOA patients were pain and stiffness respectively in 73.7% and 45.9% in HOA patients. Pain levels were heterogenous: low ($VAS \leq 3$) in 13 of 37 patients, moderate ($4 \leq VAS \leq 6$) in 12/37 patients and high ($VAS \geq 7$) in 12/37 patients. Joint deformations were present in nearly 50% of HOA patients. Clinically, we found in HOA patients a mean of 2.64 (± 4.20) swelling joint, a mean of 6.44 (± 6.02) painful joints and a mean of 6.94 (± 5.06) deforming joints. The disability Cochin questionnaire median score was considered moderate: 7 (3.00; 21.00).

Radiologically, we found in HOA participants a mean K/L score by patient of 1.27 (0.93; 1.67) with a mean of 23.00 (20.00; 25.00) articulations involved. 20/37 patients had erosive OA, on a mean number of 1 joint (0.00; 4.00), 10/20 patients had <4 erosive joints and 10/20 patients had ≥ 4 erosive joints. Control's group had mild non symptomatic OA damage with a mean joints number involved of 8.00 (3.00; 13.00) and mean K/L score by patient of 0.27 (0.10; 0.50). We found an associated knee and hip OA in about 25% of HOA patients but it's not possible to make conclusion because of the systematic exclusion of symptomatic OA in control group.

Table 2 : Description of clinical and radiological symptoms among all participants

	Control group (n=45)	HOA group (n=37)
Symptomatic HOA		
Mean VAS	0	4.78 (\pm 2.53)
Median Cochin score	0.00 (0.00 ; 0.00)	7.00 (3.00 ; 21.00)
Symptoms of HOA		
• Pain	0/45	28/37
• Blockage	0/45	7/37
• Deformation	0/45	19/35
• Stiffness	0/45	16/36
• Gripping difficulty	0/45	12/35
• Clamp closure difficulty	0/45	3/35
• Weakness	0/45	13/35
Mean number of hand joints affected by HOA on radiographies/ patient	8.00 (3.00 ; 13.00)	23.00 (20.00 ; 25.00)
Distribution of radiographic HOA severity in participants		
• K/L=0	22.00 (17.00 ; 27.00)	7.00 (5.00 ; 10.00)
• K/L=1	8.00 (2.00 ; 12.00)	12.00 (8.00 ; 14.00)
• K/L=2	0.00 (0.00 ; 0.00)	6.00 (5.00 ; 9.00)
• K/L=3	0.00 (0.00 ; 0.00)	1.00 (0.00 ; 3.00)
• K/L=4	0.00 (0.00 ; 0.00)	1.00 (0.00 ; 3.00)
Mean K/L score/ patient	0.27 (0.10 ; 0.50)	1.27 (0.93 ; 1.67)
Number of patients with erosions	0/45	20/37
• < 4 erosions/patient	0	10
• \geq 4 erosions/patient	0	10
Mean number of radiographic erosions/ patient	0.00 (0.00 ; 0.00)	1.00 (0.00 ; 4.00)
Others symptomatic localizations		
• Hips	0/45	10/37
• Mean Hips VAS	0	2.55 (\pm 2.75)
• Knee	0/45	27/37
• Mean Knee VAS	0	3.71 (\pm 2.37)
• Hips + Knee	0	9/37
Others radiologic OA localizations : KL \geq 2		
• Left hip	0/45	1/36
• Right hip	0/45	3/35
• Left knee	0/45	19/36
• Right Knee	0/45	17/36

All values are mean (\pm standard deviation) or median (25th; 75th percentiles)

HOA: Hand OsteoArthritis, K/L: Kellgren-Lawrence, VAS: Visual Analogue Scale

Primary outcome

Results of univariate analysis are presented in Table 3. The assessment of arterial stiffness by measuring carotid-femoral PWV show a trend to increased PWV of 0.5m/s in HOA patient compared to control patients (7.70 m/s versus 7.20m/s; p=0.08). Given that HOA group was older than control's group, an adjustment on age was performed, but the usual increase with age of PWV wasn't found. No significant difference was found (p=0.91). After another adjustment on the score SCORE, a trend to increased PWV of 8.28m/s for each worsening of 1 point the SCORE was found in HOA patients but results were non-significant (p=0.14).

Table 3 : Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) results in patients suffering from HOA compared to age, sex-matched controls patients:

Arterial stiffness	Control group (n=45)	HOA group (n=37)	p-value
Univariate analysis			
Carotid-femoral pulse wave velocity	7.20 (6.20 ; 8.00)	7.70 (6.80 ; 8.40)	0.08
Univariate analysis adjusted on age			
PWV difference estimation		-0.79	0.91
Multivariate analysis adjusted on score SCORE			
PWV difference estimation		8.28	0.14

All values are mean (\pm standard deviation) or median (25th; 75th percentiles)

HOA : Hand OsteoArthritis, PWV : Pulse Wave Velocity

Secondary outcomes

Impact of HOA on the others functional parameters of the large arterial trunks and left ventricle. The analysis are presented in Table 4.

- Unadjusted analysis : Concerning different CV parameters analysed, there was no significant difference between both group in terms of heart rate (62.00 bpm versus 58.00 ; p=0.17), systolic or diastolic arterial radial pressure, respectively (117.38 ± 9.64 versus 115.93 ± 11.87 ; p=0.55) and (68.81 ± 7.81 versus 68.04 ± 8.61 ; p=0.67), systolic arterial aorta pressure (111.08 ± 9.58 versus 109.31 ± 11.98 ; p=0.46), Alx measured radially (38 versus 36 ; p=0.16), or Left ventricular mass ($121\text{g}/\text{m}^2$ versus $122\text{g}/\text{m}^2$; p=0.63). A significative difference was founded for Alx measured radially standardized for HR 75 bpm (32 versus 29; p=0.04) and for relative wall thickness (0.44 versus 0.42; p=0.03).
- Multivariate analysis: Given that HOA's group was older than control's group, an age adjustment was performed, whose confirmed the lack of significant difference between both groups concerning arterial stiffness evaluated by carotid radial PWV (p=0.29), RWT (p=0.14), LVM (p=0.22) and Alx (p=0.50).

Table 4 : Functional parameters results of the large arterial trunks (wave reflection, carotid-radial PWV, AIX) and the left ventricle

Wave Reflection	Control group	HOA group	p-value
Pulse wave analysis univariate analysis	(n=45)	(n=37)	
Sex Men/Women	9/36	4/33	0.25
Height (cm)	162.00 (158.00 ; 168.00)	161.00 (157.00 ; 168.00)	0.82
Heart rate (bpm)	64.00 (± 11.55)	67.62 (± 7.51)	0.09
PAS radial (mmHg)	115.93 (± 11.87)	117.38 (± 9.64)	0.55
PAD radial (mmHg)	68.04 (± 8.61)	68.81 (± 7.81)	0.67
PP peripheric (mmHg)	47.89 (± 9.86)	48.57 (± 11.44)	0.77
PAS aorta (mmHg)	109.31 (± 11.98)	111.08 (± 9.58)	0.46
PP central (mmHg)	41.27 (± 8.76)	42.27 (± 10.49)	0.63
Index d'augmentation	32.93 (± 9.70)	36.35 (± 11.18)	0.06
Alx measured radially	36.00 (28.00 ; 41.00)	38.00 (31.00 ; 43.00)	0.16
Alx measured radially Standardized for CF 75 bpm	29.00 (21.00 ; 33.00)	32.00 (27.00 ; 36.00)	0.04
Alx measured by carotid way	24.00 (14.00 ; 32.00)	29.00 (22.00 ; 35.00)	0.16
Alx measured by carotid way, standardized for CF 75 bpm	18.00 (10.00 ; 25.00)	23.50 (15.50 ; 29.00)	0.03
LVM (g/m ²)	122.00 (108.00 ; 151.00)	121.00 (93.50 ; 158.50)	0.63
RWT	0.42 (0.39 ; 0.44)	0.44 (0.40 ; 0.50)	0.03
Carotid-radial PWV	82.00 (69.00 ; 91.00)	82.00 (71.00 ; 90.00)	0.69
Carotid-femoral PWV	68.00 (62.00 ; 78.00)	77.00 (67.00 ; 83.50)	0.04
Multivariate analysis adjusted on age			
Carotid-radial PWV		5.68	0.29
Alx measured radially		1.43	0.50
MVG		-5.53	0.22
RWT		0.06	0.14

All values are mean (± standard deviation) or median (25th; 75th percentiles)

HR : Heart Rate, HOA: Hand Osteo arthritis, LVM: Left Ventricular Mass, PAS : Systolic Arterial Pressure, PAD : Diastolic arterial Pressure, PP : Pulsed Pressure, PWV : Pulse Wave Velocity, RWT : Relative Wall Thickness.

Correlation between radiographic severity of HOA and arterial stiffness

To determine association between arterial stiffness and HOA radiological severity, we have made four classes with the number of joints damage by HOA: 18 patients were in the first class with 0 to 7 joints involved; 18 patients were in the second class with 7 to 16 joints involved; 24 patients were in the third class with 16 to 23 joints involved and 19 patients were in the fourth class with 23 to 30 joints involved. We crossed these data with mean K/L score by patient separated equally in four classes. The first with K/L score between 0 and 0.25, the second with K/L score between 0.25 and 0.65, the third with K/L score between 0.65 and 1.13 and the fourth with K/L score between 1.13 and 2.63. Finally, we calculated the mean of carotid-femoral PWV corresponding to these patients organized by class. We found that carotid-femoral PWV seemed to increase with HOA severity with a mean of 74.00 (m/s) \pm 20.3 for patients classed in the fourth group for both number of joint involved and radiographic severity versus 66.00 (m/s) (\pm 18.89) for patients classed in the first group for these both parameters.

Table 5 : Carotid-femoral PWV assessed depending of OA severity evaluated by mean K/L score and mean number of HOA joint's localization.

TOTAL population (n=79)	N radiological KL \geq 1 joints damage by HOA				
Mean K/L by patient	1: [0,7[2: [7,16[3: [16,23[4: [23,30]	Total
1: [0,0.25[66.00 (\pm 18.89)	33.50 (\pm 38.89)	-	-	20
2: [0.25,0.65[-	73.38 (\pm 24.75)	60.25 (\pm 36.22)	-	20
3: [0.65,1.13[-	-	62.87 (\pm 16.90)	76.00 (\pm 5.94)	19
4: [1.13,2.63[70.75 \pm 43.09	74.00 \pm 20.3	19
Total	18	18	23	19	78

All values are mean (\pm standard deviation)

**Possible arthritis localizations: DIP, PIP, MCP of two hand so a maximum of 30 localizations*

DISCUSSION

We didn't find any significant difference in term of arterial stiffness or degradation of vascular parameters between HOA patients and controls but a trend to the increased of predisposition CV disease markers in these patients. The risk of CV disease is clearly increased in several rheumatic diseases like RA, psoriatic arthritis (PsA) and spondyloarthritis (SpA) (130,131). The link between OA and CV disease is unclear, and the literature on this subject showed contradictory results. Several studies found that HOA patients are more likely affected by CV diseases. Jonsson et al. have shown, in a study involving 5,342 older participants, that HOA was associated with presence of carotid plaques, coronary and aortic calcifications, particularly in women (106). Veronese et al. highlighted that women with HOA had an increased risk of cardiovascular disease of 27% compared with others osteoarthritis localizations on a 8-year follow up time (132). On the other hand, Hoeven et al. found no significant association between OA of the hand, knee or hip and CVD in 4,868 people over 55 years of age (118). Kluzek et al. found a significantly increased risk of all-cause and CVD-specific mortality in women experiencing knee pain but no relationship was found between HOA and mortality risk (133). In a recent meta-analysis, Mathieu et al. had found an increased risk of myocardial infarction (MI) and stroke among OA patients (not only HOA) compared to healthy controls. OA patients all localization included also exhibited significantly increased markers of subclinical atherosclerosis, including pulse wave velocity and increase index (134).

There is not one but several osteoarthritis diseases with different origins, but all are multifactorial. In HOA, affected joints are non-load bearing, that's why a systemic link is probably involved even if systemic inflammation was not noted in HOA's patients in this study in contrast to other studies (4.70 ± 3.03 vs. 2.85 ± 1.48 mg; $P < 0.001$) (134). We may hypothesize that high-sensitivity (hs) CRP dosage or other biomarkers of inflammation like MMP or IL-1/-6 would have been more discriminant (135).

Processes involved in the metabolic OA phenotype probably get closer to the others rheumatics diseases with a genetic underlying implication, a systemic inflammation leading to lipid disorders and endothelial dysfunction, a possible iatrogenic effect with anti-inflammatory drugs (NSAIDs and steroids) and finally environmental factors contribution with diet, physical activity, tobacco and others toxic which could play an important part especially by microbiota regulation. Indeed, Shieir and al. found in a meta-analysis on 25 studies a similar increased risk of myocardial infarction in RA, gout, PsA, and OA with pooled relative risk (RR): of respectively 1.69, 1.47, 1.41 and 1.31 which is partially explained by a higher prevalence of traditional risk factors in all types of arthritis (136). Thus, HOA patient phenotype is often similar with an increase prevalence of traditional risks factors, which bring the question of the chicken and egg situation: probably than HOA favors CV profile but maybe CV profile favors OA, for example by inducing subchondral ischemia. Indeed, the analysis of patients' characteristic allow from the

start to see a cardiovascular profile who get close to metabolic syndrome on HOA's patients in comparison to control patients, with significantly more overweight and sedentary patients, higher score SCORE, more statin treatment and a trend to higher rate of arterial pressure and heart rate despite the age and gender adjustment due to aging and female predominance in the OA's group.

In this study, after analysis of OA's group, it seems that HOA patients are more likely to have others associated OA localizations like knee and hips, like it has already been proved (6,8). It strengthens the hypothesis of a polyarticular systemic disease. Moreover, our HOA patients had mostly serious disease with mean of 23 damage joints for each patients and a majority (54%) of them had some erosive lesions. The pain was high ($VAS \geq 7$) in 32% of patients, nevertheless, no patient was treated by opioid analgesic type. Chronic pain and OA are often associated with depression (137,138), and it is known that depression is often observed in cardiovascular disease (139,140). Here, there is no significant difference between HOA and control groups in term of antidepressant treatment but it could be a lack of statistical power. We didn't assess depression scale in our patients but it could be helpful to evaluated the psychologic impact of the disease. It is known that HOA is linked to the menopause more strongly than other sites. The consequent decrease in circulating estrogens is suspected to be involved in extracellular matrix remodeling, collagen production and bone mineralization. This women life period is also linked to an increase of CV diseases because of increased of visceral adiposity, inflammation, endothelial dysfunction, microbiota modifications and lipid and glucose dysregulations. In this study, a majority of HOA patients are postmenopausal women. We had found that HOA patients are more likely to take osteoporotic treatment with hormonal substitutive therapy than controls patients. We didn't made some separate analysis of men and women but some studies found worse cardiovascular parameters in aged women than men (106,133,141).

The analysis of cardiovascular parameters gives us several information's. First, the assessment of arterial stiffness by measuring carotid-femoral PWV show a trend to increased PWV of 0.5m/s in HOA patient compared to control patients (7.70 m/s versus 7.20m/s; $p=0.08$). In the meta-analysis of Yildiz et al. a PWV of $8,29 \pm 0,64$ was retrieved in RA patients compared to $7,52 \pm 0,63$ m/s in controls (129). Thus, the impact of HOA seems real but less clear than RA on arterial stiffness. However, the positivity of increase index $>20\%$ in both groups but higher in HOA group means that the systolic pressure is highly determined by reflections waves. Diastolic pressure is lower resulting to decrease coronary perfusion. This is worsening by the higher heart rate which reduce the diastolic

duration and needs more cardiac energy in HOA patients. These pulse wave are compatible with the age of subjects, and the significance of the results disappears after adjustment on age.

Secondly, it seems that HOA patients had mostly concentric left ventricle hypertrophy (defined by $LVM > 110 \text{g/m}^2$ and $RWT = 0.44\%$) whereas control's patients had normal RWT. After adjustment on age, that difference disappeared. Despite the absence of significant difference between both group concerning carotid-femoral PWV at baseline, the increased of PWV with HOA severity is an element, that supports a causality link between both disease according to Bradford and Hill (142).

These findings strengthens our hypothesis of a systemic link between HOA and vascular diseases. Furthermore, there is an external consistency with previous studies like the recent review of Hussein et al. who has shown a significant association between vascular pathology and risk of HOA in women but not men in 6 studies. Vascular pathologies studied included atherosclerosis, arterial stiffness, and endothelial dysfunction. They found a similar association with risk of knee osteoarthritis in both men and women on 9 studies (143).

A first study on this topic was done in 2007 by Saleh et al. since they found an association between hand OA and carotid-femoral PWV on 256 subjects. However, it was largely attributable to the confounding effect of age and previous comorbidity (144). A similar study to ours with same non-inclusion criteria with 48 patients and controls showed that patients with OA had increased aortic stiffness compared to non-OA controls in end-stage OA awaiting knee and hip replacement (PWV of 9.6 ± 2.4 in OA patients versus 8.4 ± 1.9 m/s for controls; $p = 0.01$) (145). Others studies found relations with OA and subclinical atherosclerosis by measured others clinical parameters : Koetroumpas et al. demonstrated a significant relation between erosive HOA and the presence of carotid and femoral plaque with measure of intima media thickness (146). In another study with 39 HOA womens awaiting for coronarography, Cemeroglu et al. found a higher Gensini score in HOA patients and AS severity was proportional with HOA severity (147).

These findings should be considered with the limitations of our study. Due to the cross-sectional design of this study, it was not possible to establish causal associations between OA and arterial stiffness. Secondly, the low number of patients included may explain the lack of sufficient statistical power. Thirdly, almost all the CV-risks factors and cardiovascular diseases were excluded of the study excepted age, dyslipidemia, tobacco, and some rhythmic heart disease, in order to reduce confusion bias. However, the arterial stiffness is probably under estimated in our population because of the usual high prevalence of the CV risk factors in OA population. Fourth, although carotid-femoral PWV is considered the current gold standard measure of aortic stiffness, this parameter presents some limitations. Indeed, all measured parameters are operator dependent. We avoided this bias in our

study since the same operator have done all measures. In addition, we did not assess the potential association between HOA and properties of more distal arteries that may informed on early vascular disease. Nevertheless, the strengths of our study were the appraisalment on age and gender between patients and controls, the fact that we were accounted for different effects which might influence arterial stiffness, the adjustment on age and the score SCORE, the assessment of other OA localization and severity of disease to establish a dose/effect relationship, and the use of noninvasive and reproducible cardiovascular parameters.

CONCLUSION

Our study did not show a significant increase in arterial stiffness or worsening of other CV parameters in patients with hand osteoarthritis. However, these patients seem to present more CV risk factors with a more frequent metabolic phenotype. These findings support the need for a systematic regular screening of cardiovascular risk factors in HOA to prevent cardiovascular events.

III. Références :

1. Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. mars 2020;28(3):242-8.
2. Michon M, Maheu E, Berenbaum F. Assessing health-related quality of life in hand osteoarthritis: a literature review. *Ann Rheum Dis*. juin 2011;70(6):921-8.
3. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. nov 2018;392(10159):1789-858.
4. Hunter DJ, Schofield D, Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. juill 2014;10(7):437-41.
5. Haugen IK, Englund M, Aliabadi P, Niu J, Clancy M, Kvien TK, et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis*. 1 sept 2011;70(9):1581-6.
6. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW, Hazes JMW, Pols HAP. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2 févr 2007;66(7):916-20.
7. Bierma-Zeinstra SMA, Hoeven TA, Waarsing JH. Is having OA an independent risk factor for cardiovascular events? *Osteoarthritis Cartilage*. juill 2017;25(7):997-9.
8. Addimanda O, Mancarella L, Dolzani P, Ramonda R, Fioravanti A, Brusi V, et al. Clinical associations in patients with hand osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. août 2012;41(4):310-3.
9. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. :4.
10. Gabay O, Gabay C. Arthrose de la main : état des lieux. *Rev Rhum*. 2013;6.
11. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis. *Med Clin North Am*. mars 2020;104(2):293-311.
12. 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.
13. Buckland-Wright C. A NEUROGENIC MECHANISM FOR SYMMETRICAL ARTHRITIS B. L. KIDD P. I. MAPP S. J. GIBSON J. M. POLAK F. O'HIGGINS. :3.
14. Niu J. Symmetry and clustering of symptomatic hand osteoarthritis in elderly men and women: the Framingham Study. *Rheumatology*. 1 févr 2003;42(2):343-8.
15. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 1 avr 2010;69(4):761-5.

16. Jeon OH, Kim C, Laberge R-M, Demaria M, Rathod S, Vasserot AP, et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. *Nat Med.* juin 2017;23(6):775-81.
17. Caramés B, Taniguchi N, Otsuki S, Blanco FJ, Lotz M. Autophagy is a protective mechanism in normal cartilage, and its aging-related loss is linked with cell death and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 25 févr 2010;62(3):791-801.
18. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *The Lancet.* juin 2011;377(9783):2115-26.
19. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine.* déc 2013;80(6):568-73.
20. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 1 mars 2007;66(3):377-88.
21. Harris A, Hart DJ, Dacret JE, HUSKISSONt EC, Spector TD. p: ogression of r a d i o l o g i c a l h a n d o s t e o a r t h r i t i s o v e r t e n y e a r s : a c l i n i c a l f o l l o w - u p s t u d y . 2(4):6.
22. Bijsterbosch J, Watt I, Meulenbelt I, Rosendaal FR, Huizinga TWJ, Kloppenburg M. Clinical and radiographic disease course of hand osteoarthritis and determinants of outcome after 6 years. *Ann Rheum Dis.* 1 janv 2011;70(1):68-73.
23. Kloppenburg M, Kwok W-Y. Hand osteoarthritis—a heterogeneous disorder. *Nat Rev Rheumatol.* janv 2012;8(1):22-31.
24. Setton LA, Elliott DM, Mow VC. Altered mechanics of cartilage with osteoarthritis: human osteoarthritis and an experimental model of joint degeneration. *Osteoarthritis Cartilage.* janv 1999;7(1):2-14.
25. Boundary lubrication of articular cartilage: Role of synovial fluid constituents. :10.
26. Waller KA, Zhang LX, Elsaid KA, Fleming BC, Warman ML, Jay GD. Role of lubricin and boundary lubrication in the prevention of chondrocyte apoptosis. *Proc Natl Acad Sci.* 9 avr 2013;110(15):5852-7.
27. Cherief M. Comprendre l'arthrose: analyse histomorphométrique de l'unité os-cartilage. :92.
28. Departments of Bioengineering and Whitaker Institute of Biomedical Engineering, University of California-San Diego, La Jolla, CA, Blewis M, Nugent-Derfus G, Schmidt T, Schumacher B, Sah R. A model of synovial fluid lubricant composition in normal and injured joints. *Eur Cell Mater.* 6 mars 2007;13:26-39.
29. Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop.* déc 1986;(213):34-40.
30. Brandt KD, Myers SL, Burr D, Albrecht M. Osteoarthritic changes in canine articular cartilage, subchondral bone, and synovium fifty-four months after transection of the anterior cruciate ligament. *Arthritis Rheum.* 26 août 2010;34(12):1560-70.

31. Kwan Tat S, Lajeunesse D, Pelletier J-P, Martel-Pelletier J. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* févr 2010;24(1):51-70.
32. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, LaValley MP, Gale ME, Totterman S, et al. Bone Marrow Edema and Its Relation to Progression of Knee Osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2 sept 2003;139(5_Part_1):330.
33. Raynauld J-P, Martel-Pelletier J, Berthiaume M-J, Abram F, Choquette D, Haraoui B, et al. Correlation between bone lesion changes and cartilage volume loss in patients with osteoarthritis of the knee as assessed by quantitative magnetic resonance imaging over a 24-month period. *Ann Rheum Dis.* 17 août 2007;67(5):683-8.
34. Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP. Osteoblast role in osteoarthritis pathogenesis. *J Cell Physiol.* nov 2017;232(11):2957-63.
35. Beuf O, Ghosh S, Newitt DC, Link TM, Steinbach L, Ries M, et al. Magnetic resonance imaging of normal and osteoarthritic trabecular bone structure in the human knee. *Arthritis Rheum.* févr 2002;46(2):385-93.
36. Sanchez C, Deberg MA, Piccardi N, Msika P, Reginster J-YL, Henrotin YE. Osteoblasts from the sclerotic subchondral bone downregulate aggrecan but upregulate metalloproteinases expression by chondrocytes. This effect is mimicked by interleukin-6, -1 β and oncostatin M pre-treated non-sclerotic osteoblasts. *Osteoarthritis Cartilage.* nov 2005;13(11):979-87.
37. Odile Gabay. Les voies de signalisations intra-cellulaires. *Reflexions rhumatologiques*; 2010.
38. Salaffi F, Carotti M, Stancati A, Grassi W. Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: a comparison with matched healthy controls. *Aging Clin Exp Res.* août 2005;17(4):255-63.
39. Poiraudeau S, Chevalier X, Conrozier T, Flippo R-M, Lioté F, Noël E, et al. Reliability, validity, and sensitivity to change of the Cochin hand functional disability scale in hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* août 2001;9(6):570-7.
40. Punzi L. Erosive osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* oct 2004;18(5):739-58.
41. 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.
42. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1 déc 1957;16(4):494-502.
43. Lue S, Koppikar S, Shaikh K, Mahendira D, Towheed TE. Systematic review of non-surgical therapies for osteoarthritis of the hand: an update. *Osteoarthritis Cartilage.* sept 2017;25(9):1379-89.
44. Mahendira D, Towheed TE. Systematic review of non-surgical therapies for osteoarthritis of the hand: an update. *Osteoarthritis Cartilage.* oct 2009;17(10):1263-8.

45. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res.* févr 2020;72(2):149-62.
46. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* nov 2019;27(11):1578-89.
47. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes: Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease). *Circulation.* 19 déc 2006;114(25):2850-70.
48. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* sept 2000;407(6801):233-41.
49. Marinou K, Christodoulides C, Antoniadou C, Koutsilieris M. Wnt signaling in cardiovascular physiology. *Trends Endocrinol Metab.* déc 2012;23(12):628-36.
50. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 1 août 2016;37(29):2315-81.
51. Lakatta EG. Age-associated Cardiovascular Changes in Health: Impact on Cardiovascular Disease in Older Persons. :21.
52. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients: A Longitudinal Study. *Hypertension.* janv 2002;39(1):10-5.
53. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. *J Am Coll Cardiol.* mars 2010;55(13):1318-27.
54. Hallab M, Pichierri S, Chevalet P, De Decker L, Berrut G. Arterial stiffness a new risk factor to measure. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement.* sept 2012;10(3):235-43.
55. Philippe Abassade. L'onde de pouls : forme, propagation, variations et applications cliniques. *Revue générales Recherche fondamentale;* 2017.
56. Boutouyrie P, Fliser D, Goldsmith D, Covic A, Wiecek A, Ortiz A, et al. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry. *Nephrol Dial Transplant.* 1 févr 2014;29(2):232-9.
57. onde de poul.pdf.
58. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 25 sept 2006;27(21):2588-605.

59. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. mai 2004;43(10):1731-7.
60. Orkaby AR, Forman DE. Physical activity and CVD in older adults: an expert's perspective. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2 janv 2018;16(1):1-10.
61. Steinberg D. A critical look at the evidence for the oxidation of LDL in atherogenesis. *Atherosclerosis*. juin 1997;131:S5-7.
62. Vienne A-SF. Les marqueurs biologiques de l'athérosclérose. :81.
63. Eckel et al. The metabolic syndrome. *Lancet*; 2005.
64. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. déc 2012;8(12):729-37.
65. 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.
66. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. The Phenotypic Approach to Osteoarthritis: A Look at Metabolic Syndrome-Associated Osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. nov 2019;86(6):725-30.
67. Stamler et al. Diabetes, Other Risk Factors, and 12-Yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *DIABETES CARE, VOLUME 16, NUMBER 2; 1993*.
68. Danesh J, Eiriksdottir G, Rumley A, Gudnason V. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 2004;11.
69. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med*. 23 mars 2000;342(12):836-43.
70. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and Atherosclerosis: A Review of the Role of Interleukin-6 in the Development of Atherosclerosis and the Potential for Targeted Drug Therapy. *Cardiol Rev*. 2014;22(3):147-51.
71. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. déc 2015;11(12):693-704.
72. Puissant C, Abraham P, Durand S, Humeau-Heurtier A, Faure S, Rousseau P, et al. La fonction endothéliale : rôle, méthodes d'évaluation et limites. *J Mal Vasc*. févr 2014;39(1):47-56.
73. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR, Sacco RL, et al. Periodontal Microbiota and Carotid Intima-Media Thickness: The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation*. 8 févr 2005;111(5):576-82.
74. Chen P, éditeur. *Gut Microbiota and Pathogenesis of Organ Injury [Internet]*. Singapore: Springer Singapore; 2020 [cité 14 sept 2020]. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1238). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-2385-4>
75. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. mai 2013;19(5):576-85.

76. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*. 1 juin 2008;57(6):1470-81.
77. Jäckel S, Kiouptsi K, Lillich M, Hendrikx T, Khandagale A, Kollar B, et al. Gut microbiota regulate hepatic von Willebrand factor synthesis and arterial thrombus formation via Toll-like receptor-2. *Blood*. 27 juill 2017;130(4):542-53.
78. Ascher S, Reinhardt C. The gut microbiota: An emerging risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease. *Eur J Immunol*. avr 2018;48(4):564-75.
79. Biver E, Berenbaum F, Valdes AM, Araujo de Carvalho I, Bindels LB, Brandi ML, et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: An expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Res Rev*. nov 2019;55:100946.
80. Pedersini P, Turrone S, Villafañe JH. Gut microbiota and physical activity: Is there an evidence-based link? *Sci Total Environ*. juill 2020;727:138648.
81. Sanchez-Rodriguez E, Egea-Zorrilla A, Plaza-Díaz J, Aragón-Vela J, Muñoz-Quezada S, Tercedor-Sánchez L, et al. The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 26 févr 2020;12(3):605.
82. Gameiro CM, Romão F, Castelo-Branco C. Menopause and aging: Changes in the immune system—A review. *Maturitas*. déc 2010;67(4):316-20.
83. Vieira AT, Castelo PM, Ribeiro DA, Ferreira CM. Influence of Oral and Gut Microbiota in the Health of Menopausal Women. *Front Microbiol*. 28 sept 2017;8:1884.
84. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. juin 2003;24(11):987-1003.
85. Sage AP, Tintut Y, Demer LL. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nat Rev Cardiol*. sept 2010;7(9):528-36.
86. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. sept 2019;74(10):e177-232.
87. Bierma-Zeinstra SMA, Waarsing JH. The role of atherosclerosis in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. oct 2017;31(5):613-33.
88. Rahman MM, Kopec JA, Cibere J, Goldsmith CH, Anis AH. The relationship between osteoarthritis and cardiovascular disease in a population health survey: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(5):e002624.
89. Gkretsi V, Simopoulou T, Tsezou A. Lipid metabolism and osteoarthritis: Lessons from atherosclerosis. *Prog Lipid Res*. avr 2011;50(2):133-40.
90. Erb N, Pace A, Douglas K, Banks M, Kitis G. Risk assessment for coronary heart disease in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. oct 2004;33(5):293-9.

91. Gorodeski GI. Impact of the menopause on the epidemiology and risk factors of coronary artery heart disease in women. *Exp Gerontol.* mai 1994;29(3-4):357-75.
92. Fernandes GS, Valdes AM. Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes. *Eur J Clin Invest.* avr 2015;45(4):405-14.
93. Jeon OH, David N, Campisi J, Elisseeff JH. Senescent cells and osteoarthritis: a painful connection. *J Clin Invest.* 2 avr 2018;128(4):1229-37.
94. Baudart P, Louati K, Marcelli C, Berenbaum F, Sellam J. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open.* :12.
95. Hashimoto K, Oda Y, Nakamura F, Kakinoki R, Akagi M. Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1-deficient mice show resistance to age-related knee osteoarthritis. *Eur J Histochem [Internet].* 14 févr 2017 [cité 11 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.ejh.it/index.php/ejh/article/view/2762>
96. Choe J-Y, Bae J, Jung H-Y, Park S-H, Lee H-J, Kim S-K. Serum resistin level is associated with radiographic changes in hand osteoarthritis: Cross-sectional study. *Joint Bone Spine.* mars 2012;79(2):160-5.
97. Berenbaum F, Sellam J. Obesity and osteoarthritis: what are the links? *Joint Bone Spine.* déc 2008;75(6):667-8.
98. Gosset M, Berenbaum F, Salvat C, Sautet A, Pigenet A, Tahiri K, et al. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: Possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* mai 2008;58(5):1399-409.
99. 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.
100. Courties A, Sellam J, Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis: *Curr Opin Rheumatol.* mars 2017;29(2):214-22.
101. Maly MR, Marriott KA, Chopp-Hurley JN. Osteoarthritis year in review 2019: rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis Cartilage.* mars 2020;28(3):249-66.
102. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* nov 2010;6(11):625-35.
103. 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.
104. Martín-Millán M, Castañeda S. Estrogens, osteoarthritis and inflammation. *Joint Bone Spine.* juill 2013;80(4):368-73.
105. Zhou Y, Wang T, Hamilton JL, Chen D. Wnt/ β -catenin Signaling in Osteoarthritis and in Other Forms of Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* sept 2017;19(9):53.

106. Jonsson H, Helgadottir GP, Aspelund T, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, Ingvarsson T, et al. Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study. *Ann Rheum Dis.* 1 nov 2009;68(11):1696-700.
107. Hampson G, Edwards S, Conroy S, Blake GM, Fogelman I, Frost ML. The relationship between inhibitors of the Wnt signalling pathway (Dickkopf-1(DKK1) and sclerostin), bone mineral density, vascular calcification and arterial stiffness in post-menopausal women. *Bone.* sept 2013;56(1):42-7.
108. Morales-Santana S, Garcia-Fontana B, Garcia-Martin A, Rozas-Moreno P, Garcia-Salcedo JA, Reyes-Garcia R, et al. Atherosclerotic Disease in Type 2 Diabetes Is Associated With an Increase in Sclerostin Levels. *Diabetes Care.* 1 juin 2013;36(6):1667-74.
109. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int.* août 2008;19(8):1161-6.
110. Towler DA. Osteogenic Regulation of Vascular Calcification. *Ann N Y Acad Sci.* 1 avr 2006;1068(1):327-33.
111. Shiomi T, Lemaître V, D'Armiento J, Okada Y. Matrix metalloproteinases, a disintegrin and metalloproteinases, and a disintegrin and metalloproteinases with thrombospondin motifs in non-neoplastic diseases: MMP, ADAM and ADAMTS in pathology. *Pathol Int.* 30 mai 2010;60(7):477-96.
112. Vieira AT, Castelo PM, Ribeiro DA, Ferreira CM. Influence of Oral and Gut Microbiota in the Health of Menopausal Women. *Front Microbiol.* 28 sept 2017;8:1884.
113. Szychlinska MA, Di Rosa M, Castorina A, Mobasher A, Musumeci G. A correlation between intestinal microbiota dysbiosis and osteoarthritis. *Heliyon.* janv 2019;5(1):e01134.
114. Huang Z, Chen J, Li B, Zeng B, Chou C-H, Zheng X, et al. Faecal microbiota transplantation from metabolically compromised human donors accelerates osteoarthritis in mice. *Ann Rheum Dis.* mai 2020;79(5):646-56.
115. Drago L, Zuccotti GV, Romanò CL, Goswami K, Villafañe JH, Mattina R, et al. Oral–Gut Microbiota and Arthritis: Is There an Evidence-Based Axis? *J Clin Med.* 22 oct 2019;8(10):1753.
116. Berthelot J-M, Sellam J, Maugars Y, Berenbaum F. Cartilage-gut-microbiome axis: a new paradigm for novel therapeutic opportunities in osteoarthritis. *RMD Open.* sept 2019;5(2):e001037.
117. 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: HIP OA AND Mortality in Older Women. *Arthritis Rheumatol.* juill 2015;67(7):1798-805.
118. 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.
119. Jonsson H, Helgadottir GP, Aspelund T, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, Siggeirsdottir K, et al. The presence of total knee or hip replacements due to osteoarthritis enhances the positive

association between hand osteoarthritis and atherosclerosis in women: the AGES–Reykjavik study. *Ann Rheum Dis.* juin 2011;70(6):1087-90.

120. Haara MM. Osteoarthritis of finger joints in Finns aged 30 or over: prevalence, determinants, and association with mortality. *Ann Rheum Dis.* 1 févr 2003;62(2):151-8.
121. Magnusson K, Bech Holte K, Juel NG, Brox JI, Hagen KB, Haugen IK, et al. Long term type 1 diabetes is associated with hand pain, disability and stiffness but not with structural hand osteoarthritis features – The Dialong hand study. Bjornstad P, éditeur. *PLOS ONE.* 16 mai 2017;12(5):e0177118.
122. Berenbaum F, Wallace IJ, Lieberman DE, Felson DT. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* nov 2018;14(11):674-81.
123. Miller D, Forrester K, Hart DA, Leonard C, Salo P, Bray RC. Endothelial dysfunction and decreased vascular responsiveness in the anterior cruciate ligament-deficient model of osteoarthritis. *J Appl Physiol.* mars 2007;102(3):1161-9.
124. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* avr 1977;55(4):613-8.
125. Du Cailar G, Ribstein J, Daures JP, Mimran A. Sodium and left ventricular mass in untreated hypertensive and normotensive subjects. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1 juill 1992;263(1):H177-81.
126. Recommendations for Quantitation of the Left Ventricle by Two-Dimensional Echocardiography. :10.
127. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective Evaluation of a Method for Estimating Ascending Aortic Pressure From the Radial Artery Pressure Waveform. :7.
128. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. :6.
129. Yildiz M. Arterial Distensibility in Chronic Inflammatory Rheumatic Disorders. :6.
130. Mackey RH, Kuller LH, Moreland LW. Update on Cardiovascular Disease Risk in Patients with Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin N Am.* août 2018;44(3):475-87.
131. Lauper K, Courvoisier DS, Chevallier P, Finckh A, Gabay C. Incidence and Prevalence of Major Adverse Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* déc 2018;70(12):1756-63.
132. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, Smith TO, Reginster J-Y, Maggi S. Osteoarthritis Increases the Risk of Cardiovascular Disease: Data from the Osteoarthritis Initiative. *J Nutr Health Aging.* mars 2018;22(3):371-6.
133. Kluzek S, Sanchez-Santos MT, Leyland KM, Judge A, Spector TD, Hart D, et al. Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23 years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women. *Ann Rheum Dis.* oct 2016;75(10):1749-56.
134. 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.

135. Rahmati M, Mobasheri A, Mozafari M. Inflammatory mediators in osteoarthritis: A critical review of the state-of-the-art, current prospects, and future challenges. *Bone*. avr 2016;85:81-90.
136. Schieir O, Tosevski C, Glazier RH, Hogg-Johnson S, Badley EM. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. août 2017;76(8):1396-404.
137. Lin EHB. Depression and Osteoarthritis. *Am J Med*. nov 2008;121(11):S16-9.
138. Liu M, McCurry SM, Belza B, Dobra A, Buchanan DT, Vitiello MV, et al. Effects of Osteoarthritis Pain and Concurrent Insomnia and Depression on Health Care Use in a Primary Care Population of Older Adults. *Arthritis Care Res*. juin 2019;71(6):748-57.
139. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JGP, Ormel J, van Veldhuisen DJ, et al. Prognostic Association of Depression Following Myocardial Infarction With Mortality and Cardiovascular Events: A Meta-analysis: *Psychosom Med*. nov 2004;66(6):814-22.
140. Farooqi A, Khunti K, Abner S, Gillies C, Morriss R, Seidu S. Comorbid depression and risk of cardiac events and cardiac mortality in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. oct 2019;156:107816.
141. Veronese N, Trevisan C, De Rui M, Bolzetta F, Maggi S, Zambon S, et al. Osteoarthritis increases the risk of cardiovascular diseases in the elderly: The progetto veneto anziano study: Osteoarthritis and cardiovascular disease. *Arthritis Rheumatol*. déc 2015;n/a-n/a.
142. Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol*. déc 2015;12(1):14.
143. Hussain SM, Dawson C, Wang Y, Tonkin AM, Chou L, Wluka AE, et al. Vascular Pathology and Osteoarthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 1 mai 2020;47(5):748-60.
144. 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.
145. Tootsi K, Märtsen A, Zilmer M, Paapstel K, Kals J. Increased arterial stiffness in patients with end-stage osteoarthritis: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. déc 2016;17(1):335.
146. Koutroumpas A, Giannoukas A, Zintzaras E, Exarchou E, Baliakos A, Makaritsis K, et al. Erosive Hand Osteoarthritis is Associated with Subclinical Atherosclerosis and Endothelial Dysfunction. *2013*;9(4):7.
147. Cemeroglu O, Aydın HI, Yasar ZS, Bozduman F, Saglam M, Selcoki Y, et al. Hand and heart, hand in hand: is radiological hand osteoarthritis associated with atherosclerosis? *Int J Rheum Dis*. mars 2014;17(3):299-303.



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 : L'arthrose est la première cause de handicap chez la personne âgée. L'atteinte digitale est fréquente et suggère par son caractère non portant une origine systémique. Ce phénotype d'arthrose dite métabolique pourrait être déclenchée par l'inflammation systémique liée à l'obésité, au diabète, à la sédentarité, au vieillissement, aux modifications du microbiote ainsi qu'à la carence en œstrogènes. Un sur-risque de maladies cardio-vasculaires (CV) a été retrouvé chez ces patients atteints d'arthrose digitale dans plusieurs études, faisant suspecter un lien de causalité entre les deux maladies.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact de l'arthrose digitale sur la rigidité artérielle en évaluant la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (VOP) qui est un facteur de risque de survenue d'évènements CV indépendant.

Matériels et Méthodes : Dans cette étude transversale prospective réalisée en simple aveugle, 82 patients de 45 à 65 ans ont été répartis en 2 groupes (avec ou sans arthrose digitale), avec un appariement en âge et en sexe. Les patients atteints d'une pathologie CV sévère ou non contrôlée ont été exclus ainsi que ceux atteints de rhumatisme inflammatoire. Une analyse multivariée en régression linéaire ajustée sur l'âge et le score SCORE a été réalisée.

Résultats : Indépendamment de l'âge et du sexe, les patients atteints d'arthrose digitale étaient plus fréquemment en surpoids ($p = 0.04$), avaient un périmètre abdominal plus élevé ($p = 0.006$), étaient plus sédentaires ($p = 0.09$), avaient un score SCORE plus élevé (1.35 ± 1.12 versus 0.85 ± 0.73 ; $p = 0.04$), et étaient plus fréquemment sous statines ($p = 0.01$). Ils avaient en moyenne 23 articulations touchées (20.00; 25.00). Une majorité de patients avaient une atteinte érosive (54%). L'évaluation de la rigidité artérielle par mesure de la VOP carotido-fémorale n'a pas montré de différence significative entre les patients souffrant d'arthrose digitale par rapport aux patients indemnes (7.70 m/s contre 7.20 m/s ; $p = 0.08$). Après ajustement sur le score SCORE, une tendance à l'augmentation de la VOP d'environ 8 m/s pour chaque augmentation de 1 point du score SCORE a été trouvée chez les patients arthrosiques mais les résultats ne sont pas significatifs ($p = 0.14$).

Conclusions : Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence d'augmentation significative de la rigidité artérielle ni d'aggravation des autres paramètres CV chez les patients atteints d'arthrose digitale. Ces patients semblent tout de même présenter plus de facteurs de risque CV avec un phénotype métabolique plus fréquent.

Mots Clefs : Arthrose digitale, comorbidités cardiovasculaires, rigidité artérielle, vitesse de l'onde de pouls