

# Thèse d'exercice

## Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 15 novembre 2021

Par Juliette Puech

Née le 31 mai 1994 à Toulouse

### La prise en charge nutritionnelle de l'arthrose métabolique

Thèse dirigée par Jeanne Cook-Moreau et Françoise Marre-Fournier

Examineurs :

M. Jean-Luc DUROUX, Professeur des universités

M. Jeanne COOK-MOREAU, Maitre de conférences des universités

M. Françoise MARRE-FOURNIER, Maitre de conférences des universités

M. David BRIANCON, Docteur en pharmacie diplômé d'Etat

Président

Directrice

Directrice

Juge





# Thèse d'exercice

## Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 15 novembre 2021

Par Juliette Puech

Née le 31 mai 1994 à Toulouse

### La prise en charge nutritionnelle de l'arthrose métabolique

Thèse dirigée par Jeanne Cook-Moreau et Françoise Marre-Fournier

Examineurs :

M. Jean-Luc DUROUX, Professeur des universités

M. Jeanne COOK-MOREAU, Maitre de conférences des Universités

M. Françoise MARRE-FOURNIER, Maitre de conférences des universités

M. David BRIANCON, Docteur en pharmacie diplômé d'Etat

Président

Directrice

Directrice

Juge



## Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2021

### Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

### Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

### Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

### Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

|                         |  |
|-------------------------|--|
| M. PICARD Nicolas       | Pharmacologie  |
| Mme ROGEZ Sylvie        | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| M. SAINT-MARCOUX Franck | Toxicologie  |

### Professeurs des Universités – Universitaires

|                       |  |
|-----------------------|--|
| M. BATTU Serge        | Chimie analytique et bromatologie                        |
| M. CARDOT Philippe    | Chimie analytique et bromatologie                        |
| M. COURTIOUX Bertrand | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| M. DESMOULIERE Alexis | Physiologie  |
| M. DUROUX Jean-Luc    | Biophysique et mathématiques                             |
| Mme FAGNÈRE Catherine | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique    |
| M. LIAGRE Bertrand    | Biochimie et biologie moléculaire                        |
| Mme MAMBU Lengo       | Pharmacognosie   |
| M. TROUILLAS Patrick  | Biophysique et mathématiques                             |

**Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique

**Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

**M. BARRAUD Olivier (\*)** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. JOST Jérémie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

**M. BASLY Jean-Philippe (\*)** Chimie analytique et bromatologie

**Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle** Chimie analytique et bromatologie

**M. BILLET Fabrice** Physiologie

**M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie

**M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme COOK-MOREAU Jeanne** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DELEBASSÉE Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DEMIOT Claire-Elise (\*)** Pharmacologie

**M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques

**M. FROISSARD Didier** Botanique et cryptogamie

**Mme JAMBUT Anne-Catherine (\*)** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**M. LABROUSSE Pascal (\*)** Botanique et cryptogamie

**Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>M. LAWSON Roland</b>             | Pharmacologie  |
| <b>M. LÉGER David</b>               | Biochimie et biologie moléculaire                        |
| <b>Mme MARRE-FOURNIER Françoise</b> | Biochimie et biologie moléculaire                        |
| <b>M. MERCIER Aurélien</b>          | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| <b>Mme MILLOT Marion (*)</b>        | Pharmacognosie   |
| <b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b> | Pharmacie galénique                                      |
| <b>Mme POUGET Christelle (*)</b>    | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique    |
| <b>M. TOUBLET François-Xavier</b>   | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique    |
| <b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>     | Biophysique et mathématiques                             |

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

**Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche**

**Mme AUDITEAU Émilie**                      Épidémiologie, statistique, santé publique

**Enseignants d'anglais**

**M. HEGARTY Andrew**                      Chargé de cours

**Mme VERCELLIN Karen**                      Professeur certifié

## Remerciements

---

A mes directrices de thèse, Madame **Françoise Marre-Fournier** et Madame **Jeanne Cook-Moreau**, merci d'avoir inspiré ce sujet, à travers vos cours et d'avoir accepté de m'accompagner et me guider dans l'aboutissement de ce travail. Vos précieux conseils m'ont permis de construire et d'orienter mon sujet. Merci également de votre patience et votre bienveillance.

A mon président de jury, Monsieur **Jean-Luc Duroux**, merci de l'honneur que vous m'avez fait d'avoir accepté de présider cette thèse.

A mes professeurs de la faculté, en particulier mes directrices de thèse, mon président du jury, ainsi que Madame **Hélène Géniaux** et Madame **Françoise Couic-Marinier**, merci de m'avoir transmis votre goût pour vos matières respectives. Vos cours ont été parmi les plus passionnants auxquels j'ai pu assister.

A mon juge et ancien titulaire, Monsieur **David Briançon** merci infiniment de tout ce que vous m'avez apporté pendant ces dix mois à vos côtés. Votre expérience, votre expertise, votre confiance et votre bienveillance ont continué de forger mon expérience professionnelle et m'ont permis de prendre une confiance nécessaire en mes capacités. Votre engagement auprès des patients est une source d'inspiration. Je vous remercie également d'avoir accepté de juger ma thèse.

A ma maîtresse de stage, Madame **Caroline Farges-Caze**, merci de l'opportunité que tu m'as donné d'apprendre à tes côtés, ces années formatrices ont été déterminantes dans mon cursus. Merci de ton engagement, ta gentillesse, ton temps et ta patience.

A toutes mes collègues, en particulier à **Christine Zimmer**, **Séverine Vieillemaringe**, **Marine Faure**, **Elodie Graffouillère**, **Marie Valette**, **Murielle Mazaleyra**, **Karine Pecheyrand**, **Ambre Desbeux**, **Patricia** et **Françoise** merci de votre accueil, votre bienveillance, vos sourires, vos conseils, votre professionnalisme et votre confiance. J'ai passé avec vous toutes de très bon moments.

A **mes parents**, sans qui je ne serais pas pharmacienne. Merci infiniment de m'avoir supportée, soutenue et encouragée depuis le début de ma formation, merci de tous les sacrifices que vous avez fait pour me permettre de ne jamais avoir à me soucier de rien durant toutes ces années. Merci de tout votre amour et d'avoir toujours cru en moi. Ce diplôme, qui est le fruit de votre détermination à me voir réussir, est aussi un peu le vôtre. Merci d'être si fiers de moi.

A mon frère **Nicolas**, merci d'être toi, de m'avoir soutenue et supportée pendant toutes ces années, même si parfois cela impliquait de sortir le déguisement du père-noël des cartons.

A mes amies, merci pour tous ces fou-rires. Mes amies de toujours : **Estelle** avec qui j'ai partagé une année entre salle de sport et déjeuners à la bibliothèque ou devant la télévision et **Eloïse** pour ton soutien, ton écoute et nos soirées inégalables. Mes amies de la faculté, de la première heure : **Albane**, je te remercie de ces séances de psychanalyse qui m'ont permis de pratiquer mon écoute active, précieux atout au comptoir. Ton règlement pourra se faire par chèque, carte, Lydia ou consultations gratuites. Une mention toute particulière au noyau dur de la pharmacie, inséparable depuis le début : **Maëva** et **Noémie**, merci de vos blagues (parfois douteuses), de ces vacances inoubliables, de ces soirées et de ces journées que vous avez embellies de votre présence. Merci à toi **Lara** pour tous ces bons

moment passés ensembles. A **Mélissa**, le meilleur binôme de travaux pratiques de tous les temps, merci.

A toutes ces personnes qui ont éminemment compté pour moi et dont la force de caractère m'inspire aujourd'hui, mes grands-parents : **Renée, Jeannot, Alphonsine** et **Pierrot** et mes grands-parents de cœur : **Jeanine** et **Gentou**.

Aux personnes avec qui j'ai eu l'occasion de plonger, merci. Ces plongées ont été pour moi des moments de calme et d'apaisement suspendus dans le temps.



## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

|                 |  |
|-----------------|--|
| 15-PGDH         | 15-hydroxy-prostaglandine déshydrogénase   |
| A.              | acide  |
| AAOS            | Association of Orthopedic Surgeons   |
| ACR             | American College Rheumatology  |
| ADAMTS          | a desintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs                             |
| ADN             | acide désoxyribonucléique  |
| AET             | apports énergétiques totaux  |
| AG              | acide gras   |
| AGCC            | acide gras à courte chaîne   |
| AGE             | produits finaux de glycation   |
| AGG             | aggrécane  |
| AGI             | acides gras insaturés  |
| AGL             | acides gras libres   |
| AGNE            | acides gras libres sous forme non estérifiée   |
| AGMI            | acides gras monoinsaturés  |
| AGPI            | acide gras polyinsaturés   |
| AGS             | acide gras saturé  |
| AINS            | anti-inflammatoires non stéroïdiens  |
| ALA             | acide $\alpha$ -linoléique   |
| ALP             | phosphatase alcaline   |
| AMM             | autorisation de mise sur le marché   |
| ANR             | apports nutritionnels recommandés  |
| ANSES           | agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail |
| AP1             | protéine activatrice 1   |
| ApoB            | apolipoprotéine B  |
| ARN             | acide ribonucléique  |
| ARNm            | acide ribonucléique messenger  |
| AS              | apport suffisant   |
| ATP             | adénosine triphosphate   |
| AVC             | accident vasculaire cérébral   |
| AVK             | anti-vitamine K  |
| BMP-2           | bone morphogenetic protein-2   |
| BNM             | besoins nutritionnels moyens   |
| C2C             | néoépitope du collagène de type II   |
| CO <sub>2</sub> | dioxyde de carbone   |
| CCL2            | ligand 2 de la chimiokine au motif C-C   |
| CLA             | acide linoléique conjugué  |
| Coll2           | collagène de type 2  |
| Coll2-1         | peptide amino-acide du collagène de type II  |
| COMP            | cartilage oligomeric matrix protein  |
| CPII            | procollagène carboxy propeptide de type II   |
| COX1            | cyclooxygénase 1   |
| COX2            | cyclooxygénase 2   |
| CRP             | protéine C-réactive  |
| CS              | chondroïtine sulfate   |
| CTX-II          | télopeptide C-terminal du collagène de type II   |
| CXCL6           | ligand 6 de la chimiokine au motif C-X-C   |
| CV              | cardiovasculaire   |
| DAMP            | damage-associated molecular pattern  |
| DASH            | dietary approaches to stop hypertension  |

|                   |   |
|-------------------|---|
| D-COMP            | deaminated epitope of cartilage oligomeric matrix protein                                       |
| DFG               | débit de filtration glomérulaire  |
| DHA               | acide docosahexaénoïque   |
| DHETE             | acide 8,9-dihydroxyeicosatriénoïque   |
| DM                | diabète métabolique   |
| ECM               | extracellular matrix  |
| EPA               | acide eicosapentaénoïque  |
| ER                | équivalent rétinol  |
| ERK               | extracellular signal-regulated kinase   |
| ESCEO             | european society for clinical and economic aspects of osteoporosis and musculoskeletal diseases |
| EULAR             | european league against rheumatism  |
| FA                | fatty acid  |
| FAT               | translocase d'acide gras  |
| FFAR              | récepteurs aux acides gras libres   |
| FGF2              | fibroblast growth factor 2  |
| FSTL-1            | follistatin-like protein 1  |
| GAG               | glycosaminoglycane  |
| GC                | glucocorticoïde   |
| GI                | gastro-intestinal   |
| GLA               | acide gamma-linolénique   |
| GLP-1             | glucagon-like peptide 1   |
| GLUT              | transporteur de glucose   |
| GM-CSF            | facteur de stimulation des colonies de macrophages et de granulocytes                           |
| GRP               | récepteur couplé à une protéine G   |
| GPR               | protéine riche en Gla   |
| HDL               | lipoprotéine de haute densité   |
| HDLc              | cholestérol des lipoprotéines de haute densité  |
| HETE              | acide hydroxyeicosatétraénoïque   |
| HL                | hyperlipidémie  |
| HMG-COA réductase | hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase   |
| HO-1              | hème oxygénase-1  |
| HT                | hydroxytyrosol  |
| HTA               | hypertension artérielle   |
| ICAM-1            | molécule d'adhésion intracellulaire-1   |
| IDM               | infarctus du myocarde   |
| IGF1              | insulin-like growth factor 1  |
| IKK               | I-kappa-B kinase  |
| IFN- $\gamma$     | interféron gamma  |
| IL                | interleukine  |
| IL1-Ra            | interleukin 1 receptor antagonist   |
| IMAO              | inhibiteur de la monoamine oxydase  |
| IMC               | indice de masse corporelle  |
| INCA              | étude individuelle nationale des consommations alimentaires                                     |
| iNOS              | forme induite de l'enzyme : oxyde nitrique synthase   |
| INR               | international normalized ratio  |
| IRM               | imagerie par résonance magnétique   |
| JAK2              | janus kinase 2  |
| JNK               | kinase c-jun N-terminale  |
| K&L               | Kellgrens et Lawrence   |
| KS                | kératane sulfate  |
| LA                | acide linoléique  |
| LCFA              | long chain fatty acid   |
| LCUFA             | long chain unsaturated fatty acid   |

|               |  |
|---------------|--|
| LDL           | lipoprotéine de basse densité                                  |
| LDLc          | cholestérol des LDL  |
| LDLox         | LDL sous forme oxydée  |
| LDLR          | récepteurs aux LDL   |
| LEPRb         | isoforme b du récepteur de la leptine                          |
| LMO           | lésions de la moelle osseuse                                   |
| LOX           | lipoxygénase   |
| LOX-1         | lipoxygénase de type 1   |
| LPS           | lipopolysaccharide   |
| LRP           | récepteurs liés aux LDL  |
| LS            | liquide synovial   |
| LTB5          | leucotriène B5   |
| LXA4          | lipoxine A4  |
| LXR           | récepteurs X aux LDL   |
| MAPK          | mitogen-activated protein kinase                               |
| MCP-1         | protéine chimiotactique des monocytes de type 1                |
| M-CSF         | marqueur de stimulation des colonies de macrophages            |
| MCT           | mouse chondrocytes immortalized with large T antigen           |
| MetS          | syndrome métabolique   |
| MGP           | protéine Gla matricielle                                       |
| MIP-1         | protéine inflammatoire des macrophages-1                       |
| MMP           | métalloprotéinases   |
| MSM           | méthyl-sulfonyl-méthane  |
| mTOR          | cible de la rapamycine chez les mammifères                     |
| MUFA          | monounsaturated fatty acid                                     |
| NADPH-oxydase | nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase            |
| NHANES        | national health and nutrition examination survey               |
| NF-kB         | nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells |
| NFR-2         | nuclear factor erythroid-2-related factor 2                    |
| NGF           | facteur de croissance neurotrophique                           |
| NK            | natural killer   |
| NO            | monoxyde d'azote   |
| OA            | osteoarthritis   |
| OARSI         | Osteoarthritis Research Society International                  |
| OMS           | organisation mondiale de la santé                              |
| PIIANP        | N-propeptide IIA du collagène de type II                       |
| PIICP         | C-propeptide du collagène de type II                           |
| PAI-1         | inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1           |
| PG3           | prostaglandine de la série 3                                   |
| PGE2          | prostaglandine E2  |
| PGES1         | prostaglandine E synthase-1 microsomale                        |
| PGI2          | prostacycline  |
| PI3K          | phosphoinositide 3-kinase                                      |
| PNNS4         | plan national nutrition santé 4                                |
| PPAR          | récepteur activé par les proliférateurs des péroxysomes        |
| PREDIMED      | prevention con dieta mediterranea                              |
| PRP           | plasma riche en plaquettes                                     |
| PTM           | post-translational modifications                               |
| PYY           | glucagon-like peptide YY                                       |
| QUALYOR       | qualité osseuse Lyon Orléans                                   |
| RAGE          | récepteur des produits de glycation avancés                    |
| RANK          | receptor activator of nuclear factor-kB                        |
| RANKL         | receptor activator of nuclear factor-kB ligand                 |
| ROS ou ERO    | espèces réactives de l'oxygène                                 |
| RPB4          | Sous-unité de la RNA polymérase II                             |

|         |   |
|---------|---|
| Runx2   | runt-related transcription factor 2                       |
| RvE1    | résolvine E1  |
| RvE2    | résolvine E2  |
| RvD3    | résolvine D3  |
| RvD4    | résolvine D4  |
| SAM-E   | S-adénosyl-L-méthionine                                   |
| SFR     | société française de rhumatologie                         |
| SIRT1   | sirtuine de type 1  |
| SMAD4/5 | mothers against decapentaplegic homolog 4/5               |
| SOD     | superoxyde dismutase                                      |
| STAT3   | signal transducer and activator of transcription 3        |
| TAK-1   | twenty five associated kinase-1                           |
| TENS    | neurostimulation électrique transcutanée                  |
| TG      | triglycéride  |
| TGFβ    | transforming growth factor beta                           |
| TIMP    | tissue inhibitor of metalloprotéinase                     |
| TLR4    | récepteur toll-like 4                                     |
| TNF-α   | tumor necrosis factor-alpha                               |
| UCTX-II | télopeptide C-terminal urinaire du collagène de type II   |
| VCAM-1  | molécule d'adhésion cellulaire vasculaire-1               |
| VDR     | récepteur à la vitamine D                                 |
| VDRE    | élément de réponse à la vitamine D                        |
| VEGF    | vascular endothelial growth factor                        |
| VLDL    | lipoprotéines de très basse densité                       |
| VLDLc   | cholestérol des lipoprotéines de très basse densité       |
| YKL-40  | chitinase-3-like protein                                  |
| WOMAC   | western ontario and mcmaster universities arthritis index |

# Sommaire

---

|   |    |
|---|----|
| Introduction .....  | 20 |
| I. Les arthroses.....                                       | 21 |
| I.1. Généralités .....                                      | 21 |
| I.1.1. Epidémiologie.....                                   | 21 |
| I.1.2. Définition .....                                     | 21 |
| I.1.3. Articulation saine .....                             | 23 |
| I.1.4. Articulation arthrosique .....                       | 25 |
| I.2. Diagnostic.....  | 31 |
| I.2.1. Actuel.....  | 31 |
| I.2.2. Futur : biomarqueurs .....                           | 34 |
| I.3. Les différents types d'arthroses .....                 | 37 |
| I.3.1. Les différentes classifications .....                | 37 |
| I.3.2. L'arthrose post-traumatique.....                     | 39 |
| I.3.3. L'arthrose métabolique .....                         | 39 |
| I.3.4. L'arthrose liée au vieillissement.....               | 39 |
| I.3.5. L'arthrose génétique.....                            | 39 |
| I.4. Prise en charge selon les recommandations.....         | 39 |
| I.4.1. Prise en charge pharmacologique .....                | 40 |
| I.4.2. Prise en charge non pharmacologique .....            | 45 |
| I.4.3. Algorithme .....                                     | 46 |
| I.5. Prise en charge complémentaire.....                    | 47 |
| I.5.1. Compléments alimentaires .....                       | 47 |
| I.5.2. Aromathérapie.....                                   | 47 |
| II. L'arthrose métabolique .....                            | 48 |
| II.1. Le syndrome métabolique .....                         | 48 |
| II.1.1. Définition .....                                    | 48 |
| II.1.2. Physiopathologie .....                              | 48 |
| II.1.3. Prévention .....                                    | 52 |
| II.2. Physiopathologie de l'arthrose métabolique .....      | 53 |
| II.3. Implication de chacun des facteurs métaboliques ..... | 54 |
| II.3.1. Obésité.....  | 55 |
| II.3.2. Diabète de type deux.....                           | 63 |
| II.3.3. Dyslipidémie .....                                  | 65 |
| II.3.4. Hypertension artérielle.....                        | 74 |
| II.3.5. Conclusion.....                                     | 75 |
| II.4. Implication d'autres facteurs.....                    | 75 |
| II.4.1. Athérosclérose .....                                | 75 |
| II.4.2. Dysbiose intestinale.....                           | 76 |
| II.5. Biomarqueurs .....                                    | 77 |
| III. Régime alimentaire.....                                | 78 |
| III.1. Place dans la stratégie thérapeutique .....          | 78 |
| III.2. Perte de poids ciblée au niveau abdominal .....      | 79 |
| III.3. Lipides .....  | 80 |
| III.3.1. Régularisation du bilan lipidique sanguin.....     | 81 |

|   |     |
|---|-----|
| III.3.2. Régularisation des apports en acides gras .....    | 87  |
| III.4. Fibres.....  | 91  |
| III.4.1. Action sur la dysbiose et l'inflammation .....     | 91  |
| III.4.2. Action sur le profil métabolique.....              | 92  |
| III.4.3. Particularité des $\beta$ -glucanes d'avoine ..... | 93  |
| III.4.4. Sources alimentaires .....                         | 94  |
| III.5. Antioxydants .....                                   | 95  |
| III.5.1. Polyphénols.....                                   | 96  |
| III.5.2. Vitamines antioxydantes.....                       | 99  |
| III.6. Vitamines de l'homéostasie osseuse .....             | 104 |
| III.6.1. Vitamine D.....                                    | 104 |
| III.6.2. Vitamine K.....                                    | 107 |
| III.7. Autres .....   | 109 |
| Conclusion .....  | 111 |
| Références bibliographiques .....                           | 113 |
| Annexes .....   | 124 |
| Table des matières.....                                     | 130 |
| Serment De Galien.....                                      | 134 |

## Table des illustrations

---

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 : Schéma général de l'articulation, à gauche saine et à droite arthritique (8).....   | 23 |
| Figure 2 : Principaux constituants de la matrice du cartilage (à gauche) – zoom sur la structure « protéoglycane-acide hyaluronique » (à droite) (11),(12).....  | 24 |
| Figure 3 : Représentation schématisée des mécanismes moléculaires de l'arthrose (10) ....  | 26 |
| Figure 4 : La <i>tide-mark</i> .....   | 28 |
| Figure 5 : Comparaison de l'articulation saine (à gauche) et de l'articulation arthrosique (à droite) (17).....  | 29 |
| Figure 6 : Les boucles pathologiques de l'arthrose : la boucle cartilago-cartilagineuse (en noir puis en rose), la boucle synovio-cartilagineuse (en noir puis en marron) et la boucle ostéo-cartilagineuse (en noir puis en bleu) (16)..... | 31 |
| Figure 7 : Evolution schématisée d'une articulation arthrosique (du stade « articulation saine » au stade « articulation arthrosique » (à gauche) – Radiographie standard d'une omarthrose (à droite) (19).....                              | 32 |
| Figure 8 : Stades radiologiques de l'arthrose selon la classification de Kellgren et Lawrence (23).....  | 33 |
| Figure 9 Biomarqueurs de l'arthrose classés selon leur implication tissulaire et le métabolisme (22).....  | 34 |
| Figure 10 : Deux grandes approches de l'arthrose (5) .....   | 37 |
| Figure 11 : Traitements de l'arthrose dans le futur : de la caractérisation tissulaire du patient arthrosique au traitement ciblé (5) .....  | 38 |
| Figure 12 : Physiopathologie du syndrome métabolique : résistance à l'insuline avec flux d'acides gras (53).....   | 49 |
| Figure 13 : Liens entre syndrome métabolique, inflammation de bas grade et arthrose (13) .....   | 53 |
| Figure 14 : La dysfonction mitochondriale générale et les conséquences sur les différents appareils (29) .....   | 54 |
| Figure 15 : Implication de chacun des facteurs métaboliques dans l'atteinte chondrocytaire (58).....   | 55 |
| Figure 16 : Impact des stress métabolique et mécanique sur l'arthrose liée à l'obésité (69) .....  | 56 |
| Figure 17 : La signalisation de la leptine dans le cartilage (71).....   | 60 |
| Figure 18 : Mécanisme d'action de la visfatine sur le chondrocyte (74) .....   | 62 |
| Figure 19 : Implication de l'hyperglycémie dans l'activation chondrocytaire (63).....  | 63 |
| Figure 20 : Déplacement glycolytique dans les chondrocytes et synoviocytes de type B arthrosiques, et augmentation des récepteurs GLUT1 (62) .....   | 65 |
| Figure 22 : Voies de signalisation des acides gras sur le chondrocyte, au centre la voie TLR4/Jnk/Nf-kB (86).....  | 67 |
| Figure 23 : Classification des acides gras (1),(85),(87).....  | 68 |



|  |     |
|--|-----|
| Figure 24 : Conversion des AG $\omega$ 3 et $\omega$ 6 filles, à partir des AG chefs de files et peroxydation lipidiques des AG $\omega$ 3 et $\omega$ 6 (1),(85),(87) ..... | 70  |
| Figure 25 : Synthèse des études in vitro et in vivo menées sur l'implication des LDL oxydés dans la pathogenèse de l'arthrose (70) .....                                     | 74  |
| Figure 26 : Cercle vicieux de l'arthrose métabolique (70) .....  | 80  |
| Figure 28 : Stratégies additives de diminution du cholestérol total (1) .....  | 81  |
| Figure 29 : Mécanismes d'action potentiels des constituants des oléagineux sur le syndrome métabolique (108) .....   | 84  |
| Figure 30 : Stimulation de chondrocytes arthrosiques avec une cytokine pro-inflammatoire (IL6) dans les groupes B et C et du DHA dans le groupe C (114).....                 | 88  |
| Figure 27 : Mécanisme d'action des fibres sur l'arthrose (117) .....   | 92  |
| Figure 31 : Effets des polyphénols sur les voies de l'inflammation de l'arthrose (103),(126).97  |     |
| Figure 32 : Mécanisme de protection du cartilage par la vitamine K (141) .....   | 108 |

## Table des tableaux

---

|   |     |
|---|-----|
| Tableau 1 : Comparaison des définitions de l'arthrose de l'OMS et de l'OARSI (8),(9) .....  | 22  |
| Tableau 2 : Biomarqueurs de l'arthrose classés selon l'implication tissulaire et le métabolisme (22).....   | 35  |
| Tableau 3 : Les AINS indiqués dans les douleurs arthrosiques, classés par structure chimique.....   | 41  |
| Tableau 4 : Risques liés à l'utilisation des compléments alimentaires à base de glucosamine et chondroïtine.....  | 45  |
| Tableau 5 : Principales anomalies des lipoprotéines du syndrome métabolique (52) .....  | 50  |
| Tableau 6 : Stratégies additives de réduction du cholestérol total (1) .....  | 82  |
| Tableau 7 : Teneurs moyennes en phytostérols des aliments, classés par ordre décroissants (109),(110) .....   | 83  |
| Tableau 8 : Teneur moyenne en nutriments des oléagineux du régime méditerranéen, exprimée en grammes pour 100 grammes pour les macronutriments et en milligrammes pour 100 grammes pour les micronutriments (108) – ALA : acide $\alpha$ -linoléique, LA : acide linoléique ..... | 84  |
| Tableau 9 : Teneur moyenne en glucides simples des aliments, classés ordre décroissant et par type de glucide (113).....  | 86  |
| Tableau 10 : Teneurs moyennes en AGS des aliments, classés par ordre décroissants (113) .....   | 87  |
| Tableau 11 : Teneurs moyennes en EPA et en DHA des aliments, classés par ordre décroissant (113).....   | 89  |
| Tableau 12 : Trois exemples des quantités d'aliments à ingérer pour satisfaire les recommandations de 250 mg d'EPA et 250 mg de DHA par jour (113) .....  | 90  |
| Tableau 13 : Aliments les plus riches en AGPI oméga 6 et leurs teneurs en AGPI, classés par ordre décroissant (113) .....   | 90  |
| Tableau 14 : Teneurs moyennes en AGMI des aliments, classés par ordre décroissant (113) .....   | 91  |
| Tableau 15 : Teneur médiane en fibres des aliments retrouvées dans les principaux groupes d'aliments (117).....   | 95  |
| Tableau 16 : Aliments riches en polyphénols (100),(128),(129) – A. = acide(s), les molécules en italique ont fait l'objet d'études positives dans l'arthrose .....  | 98  |
| Tableau 17 : Teneurs moyennes en vitamine A et pro-vitamine A des aliments, classés par ordre décroissant (113) .....   | 100 |
| Tableau 18 : Teneur moyenne en vitamine C des aliments, classés par ordre décroissant (113).....  | 102 |
| Tableau 19 : Teneur moyenne en vitamine E des aliments, classés par ordre décroissant (113).....  | 103 |

|  |     |
|--|-----|
| Tableau 20 : Teneur moyenne en vitamine D des aliments, classés par ordre décroissant (113).....                           | 106 |
| Tableau 21 : Apports nutritionnels recommandés en vitamine D selon l'âge et l'exposition solaire (152) – 1 µg = 40 UI..... | 106 |
| Tableau 22 : Teneur moyenne en vitamine K1 des aliments, classés par ordre décroissant (113).....                          | 109 |

## Introduction

---

L'arthrose est une maladie multifactorielle. Certains de ses facteurs de risques sont modifiables, c'est le cas du syndrome métabolique, faisant de l'arthrose associée au syndrome métabolique un des phénotype clinique les plus intéressant en matière de prévention. L'arthrose et le syndrome métabolique partagent de nombreuses voies communes et l'on ne sait encore si l'arthrose fait partie du syndrome métabolique, si le syndrome métabolique engendre l'arthrose ou l'inverse, ou bien si les deux sont des conséquences, sans lien entre elles, de voies pro-oxydatives et pro-inflammatoires communes.

Arthrose et syndrome métabolique constituent deux problèmes de santé majeurs dont l'importante croissance est liée entre autres aux changements de mode d'alimentation et de transport. On constate dans les sociétés occidentales, une alimentation hypercalorique, déséquilibrée dans ses apports en macronutriments, ainsi que le développement d'un mode de vie sédentaire déclenchant et aggravant ces deux pathologies. En l'absence de traitement chondroprotecteur, la stratégie alimentaire constitue, comme dans de nombreuses pathologies chroniques, une voie de prise en charge intéressante et conforte sa place de déterminant de santé majeur.

Le but de ce travail est de démontrer, en l'état actuel des connaissances, que chacun des facteurs du syndrome métabolique induit ou aggrave l'arthrose et d'exposer, à l'aide des études actuellement disponibles, les mesures de rééquilibrage alimentaire permettant de prévenir, d'atténuer voir de corriger les symptômes ou signes radiologiques de l'arthrose. Une première partie traite de la physiopathologie, des mécanismes moléculaires et de la clinique de l'arthrose, ainsi que des phénotypes cliniques et des moyens de prise en charge actuels. La seconde partie, définit le syndrome métabolique et développe le rôle de chacun des facteurs métaboliques dans l'arthrose. La troisième partie expose les modifications alimentaires les plus étudiées et leur potentialités thérapeutiques, en soulignant la pertinence du régime Méditerranéen.

# I. Les arthroses

---

## I.1. Généralités

### I.1.1. Epidémiologie

L'arthrose est la pathologie ostéoarticulaire la plus fréquente (1). Elle touche plus de 10 % de la population mondiale (2) et plus d'un quart des plus de 45 ans en 2020 (3). Sa prévalence a doublé depuis les années 1950, de par l'augmentation de l'obésité, du vieillissement et de l'augmentation des maladies métaboliques (4). C'est la première cause de handicap locomoteur chez les plus de 65 ans (5).

Elle peut toucher toutes les articulations. On la retrouve surtout (par ordre décroissant de fréquence) au niveau : du rachis, des doigts, des genoux puis des hanches, et moins souvent au niveau : des épaules, des coudes, des poignets et des chevilles (6). Ce sont l'arthrose digitale, la gonarthrose et la coxarthrose qui sont les plus invalidantes (7).

C'est une pathologie chronique dégénérative (7) qui se développe d'abord à bas bruit, avant d'être cliniquement détectable. Elle aboutit à une destruction progressive et irréversible du cartilage et une altération de la membrane synoviale et de l'os sous-chondral. Elle évolue par phases : se succèdent des phases chroniques et des poussées douloureuses aiguës inflammatoires, congestives (5), à un rythme imprévisible (6).

### I.1.2. Définition

Il existe de nombreuses définitions à l'arthrose, détaillant plus ou moins les mécanismes physiopathologiques impliqués.

La définition la plus générale est donnée par l'OMS. Elle introduit les causes initiatrices de l'arthrose ainsi que les conséquences structurales et cliniques : l'arthrose est « *la résultante des phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage de l'os situé en dessous. Ce déséquilibre peut être initié par de multiples facteurs : génétiques, congénitaux, métaboliques et traumatiques. L'arthrose touche tous les tissus de l'articulation diarthrodiale et se manifeste par des modifications morphologiques, biochimiques, moléculaires et biomécaniques des cellules et de la matrice cartilagineuse conduisant à un ramollissement, une fissuration, une ulcération et une perte du cartilage articulaire, une sclérose de l'os sous-chondral avec production d'ostéophytes et de kystes sous-chondraux. Quand elle devient symptomatique, l'arthrose entraîne douleur et raideur articulaires, un éventuel épanchement articulaire avec des degrés variables d'inflammation locale* » (8).

Une définition plus récente est donnée par l'OARSI (OsteoArthritis Research Society International), qui détaille les processus mécaniques et biologiques uniquement cités dans la définition de l'OMS. Elle est la suivante : « *L'arthrose est un trouble impliquant des articulations mobiles caractérisé par un stress cellulaire et une dégradation de la matrice extracellulaire initiée par des micro et macro-lésions qui activent des réponses de réparation inadaptées, y compris des voies pro-inflammatoires de l'immunité innée. La maladie se manifeste d'abord par un dérangement moléculaire (métabolisme anormal des tissus articulaires) suivi de dérangements anatomiques et physiologiques (caractérisés par une dégradation du cartilage, un remodelage osseux, la formation d'ostéophytes, une*

*inflammation articulaire et une perte de la fonction articulaire normale), qui peuvent aboutir à une maladie.» (9).*

Les deux définitions sont complémentaires, comme détaillé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Comparaison des définitions de l'arthrose de l'OMS et de l'OARSI (8),(9)

|                     | OMS  | OARSI  |
|---------------------|--|--|
| Mécanisme général   | <i>Phénomène mécanique et biologique qui déstabilise l'équilibre entre synthèse et dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral</i>   | <i>Stress cellulaire et dégradation de la matrice extracellulaire qui activent des réponses de réparation inadaptées et pro-inflammatoires de l'immunité innée</i> |
|                     | <p>La définition de l'OMS cite l'implication de tous les tissus articulaires, alors que la définition de l'OARSI ne le fait pas.</p> <p>Les deux définitions citent les mécanismes biologiques, mais la définition de l'OARSI est plus précise en introduisant la notion d'immunité innée.</p> |  |
| Causes              | <i>Génétiques, congénitales, métaboliques et traumatiques</i>  | <i>Micro et macro lésions</i>  |
|                     | <p>La définition de l'OMS liste certains des phénotypes cliniques de l'arthrose, alors que celle de l'OARSI ne parle que de « lésions ».</p>   |  |
| Type d'articulation | <i>Articulation diarthroïdale</i>  | <i>Articulations mobiles</i>   |
|                     | <p>Le type d'articulation touché est citée dans les deux définitions.</p>  |  |
| Stade anatomique    | <i>Modifications biochimiques, moléculaires et biomécaniques</i>   | <i>Dérangements moléculaires</i>   |
| Stade radiologique  | <i>Ramollissement, fissuration, ulcération, perte de cartilage, sclérose, ostéophytose, kystes sous-chondraux</i>  | <i>Remodelage osseux, ostéophytes, inflammation articulaire</i>  |
| Stade symptomatique | <i>Douleur, raideur, épanchement, inflammation</i>   | <i>Perte de fonction articulaire normale, maladie</i>  |
|                     | <p>Les deux définitions définissent les trois stades successifs de l'arthrose : anatomique, radiologique puis symptomatique.</p>   |  |

### I.1.3. Articulation saine

L'articulation est composée de différents tissus : le cartilage, l'os sous-chondral, la membrane synoviale et les tissus périarticulaires (tendons, muscles, ligaments et capsule).

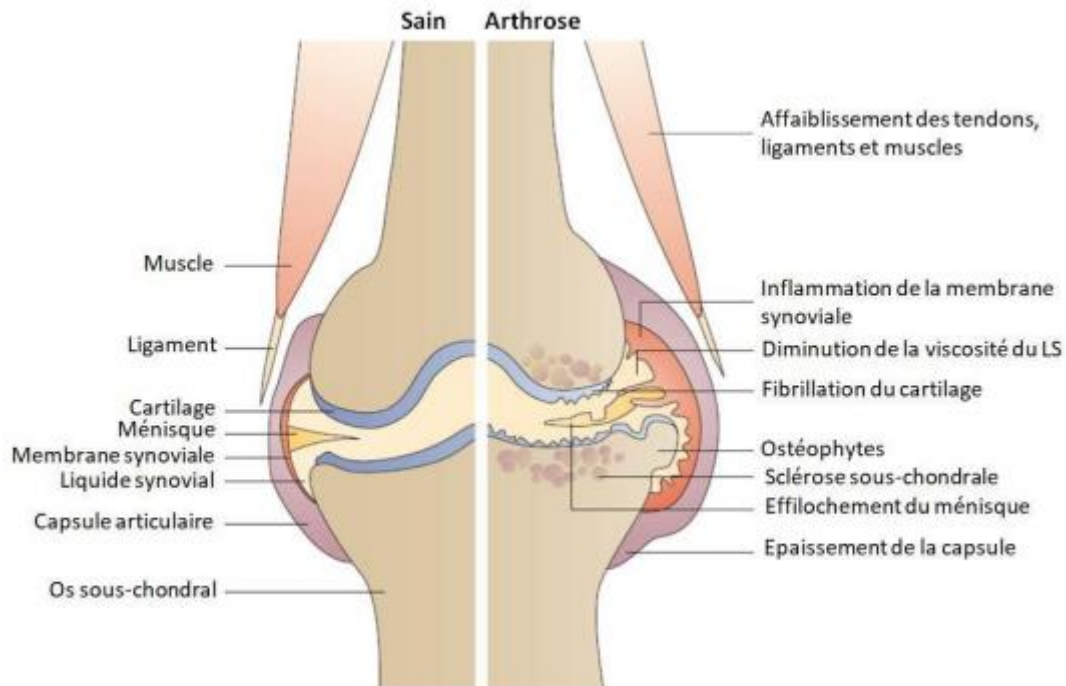


Figure 1 : Schéma général d'une articulation, à gauche saine et à droite arthritique (8)

#### I.1.3.1. Cartilage

Le cartilage articulaire est un cartilage hyalin, de 2 à 7 mm d'épaisseur (10). C'est un tissu conjonctif de structure et de fonction spécialisées, situé entre deux surfaces osseuses, dont il permet le glissement harmonieux, tout en résistant aux forces de compression et de cisaillement imposées à l'articulation, grâce à ses propriétés viscoélastiques. Il est avasculaire, alymphatique, non innervé et se nourrit majoritairement par imbibition du liquide synovial.

Il se divise en plusieurs zones qui diffèrent selon l'organisation des fibres de collagène et leur richesse en chondrocytes, protéoglycanes et en eau : zones superficielle en contact avec le liquide synovial, zone transitionnelle et zone profonde qui se termine par une couche calcifiée assurant la transition avec l'os sous-chondral. La couche calcifiée est séparée du reste du cartilage par une ligne collagénique appelée « *tide-mark* » ou front de calcification (11).

Il ne contient qu'un seul type de cellules : les chondrocytes (représentant 5 % du tissu). Ils sécrètent la matrice extra-cellulaire (représentant 95 % du tissu) dont ils sont entourés. Celle-ci est composée : d'eau à 80 %, de collagène fibrillaire, et de protéoglycanes de haut poids moléculaire (4,5). Le tout forme deux superstructures : la maillasse de collagène permettant la résistance à la traction et le gel de protéoglycanes permettant la résistance à la compression (2). L'ensemble est maintenu par des protéines adhésives (cartilage oligomeric matrix protein (COMP), fibromoduline, fibronectine, anchorine).

Les chondrocytes sont responsables de l'homéostasie en assurant l'équilibre entre synthèse et dégradation de tous les composants du cartilage, selon un métabolisme anaérobie du fait

de l'absence de vascularisation. En effet, tout changement du milieu péricellulaire, qu'il soit chimique ou physique, est perçu par les intégrines - des mécanorécepteurs à la surface des cellules - et induit une modification du métabolisme cellulaire. Chaque chondrocyte porte un cil, à la surface duquel se trouvent les intégrines.

Ils dérivent de cellules souches mésenchymateuses et dans le cartilage ils sont entièrement différenciés. Leur niveau d'activité anabolique est faible : ils ne se multiplient pas ou peu après l'adolescence (10), ce qui explique le temps de renouvellement important. De même, le renouvellement de tous les composants de la matrice est très lent, ce qui explique la faible capacité de régénération du cartilage.

Le collagène est en majorité de type II, il est inextensible et constitue ainsi l'armature de la structure. L'organisation des fibres est différente selon leur localisation dans le cartilage : elles sont parallèles en surface, puis entremêlées dans la couche moyenne et enfin perpendiculaires en profondeur.

A l'intérieur de ce maillage se trouvent les protéoglycanes : chaînes de glycosaminoglycanes fixées sur une protéine. Ils sont fortement hydrophiles ce qui met en tension le maillage de collagène. Le protéoglycane majoritaire est l'agrécane. Il est formé d'une protéine centrale (*core protein*) sur laquelle se fixent des chaînes sulfatées de chondroïtine et kératane. Le tout s'attache à l'acide hyaluronique (un glycosaminoglycane non sulfaté, composé d'acide D-glucuronique et de N-acétyl-D-glucosamine) pour former des amas. D'autres protéoglycanes sont présents en moins grande quantité : la décorine et le biglycane.

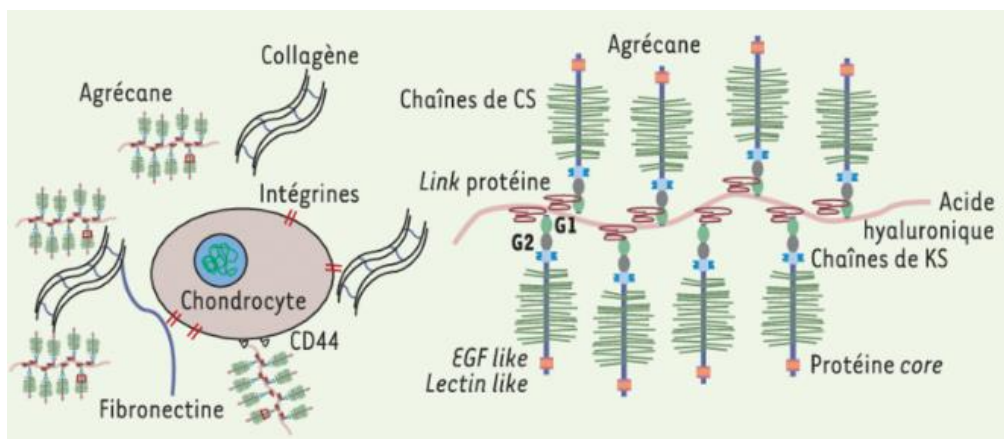


Figure 2 : Principaux constituants de la matrice du cartilage (à gauche) – zoom sur la structure « protéoglycanes-acide hyaluronique » (à droite) (12) – KS : kératane sulfate, CS : chondroïtine sulfate (11)

L'architecture du cartilage permet de comprendre comment il résiste aux contraintes qui lui sont imposées. En effet, la pression exercée fait fuir les molécules d'eau, dont sont gorgés les protéoglycanes, hors de la matrice extracellulaire, puis lorsque la pression s'arrête, le liquide reflue (11). La matrice se comporte comme une « éponge », absorbant les contraintes imposées au cartilage. D'autre part, l'acide hyaluronique sécrété par les chondrocytes participe à la résistance du cartilage grâce à ses propriétés viscoélastiques.



### **I.1.3.2. Os sous-chondral**

Directement sous la couche calcifiée du cartilage se trouve l'os sous-chondral auquel le cartilage transmet les contraintes. Il fait de 0,1 à 3 mm d'épaisseur (10). Il est constitué d'une couche d'os cortical, la plus rigide, puis d'une couche d'os spongieux, la plus poreuse.

Contrairement au cartilage, il est vascularisé et innervé. Il constitue une zone de transition et d'échange entre le cartilage et l'os trabéculaire sous-jacent. L'ensemble formé par la couche calcifiée du cartilage et l'os sous-chondral constitue la plaque ostéochondrale (10).

Il contient deux types de cellules : les ostéoblastes et les ostéoclastes responsables d'un remodelage osseux permanent (3).

Il participe à la nutrition du cartilage, le soutient et absorbe une partie des contraintes exercées sur l'articulation.

### **I.1.3.3. Membrane synoviale**

C'est un tissu conjonctif qui tapisse la partie interne de la capsule qui entoure l'articulation. Elle s'insère à la zone de transition entre l'os et le cartilage. Tout comme l'os sous-chondral, elle est vascularisée et innervée. Elle secrète le liquide synovial, dialysat du plasma, qui joue deux rôles :

- transport de molécules : substances nutritives telles que le glucose (7) (ensuite dégradée selon la voie de la glycolyse anaérobie et convertie en glucosamine (10)) et autres molécules (cytokines, facteurs de croissance, lipides , albumine,  $\gamma$ -globuline, acide urique (8) ...);
- lubrification de l'articulation, via l'acide hyaluronique (sécrété par les synoviocytes) qui lui confère sa viscosité (11) et la lubricine.

Elle est organisée en deux couches : l'intima (en contact avec la cavité articulaire) composée de synoviocytes et la sub-intima riche en collagène, fibroblastes, mastocytes et histiocytes (10).

Les synoviocytes qui sont de deux types :

- type A : les synoviocytes macrophagiques, qui ont un rôle catabolique, de « nettoyage » des débris présents dans la cavité articulaire, notamment via le recrutement de cellules immunitaires ;
- type B : les synoviocytes fibroblastiques, qui ont un rôle anabolique, de synthèse des composants de la synovie (acide hyaluronique, lubricine, collagènes, protéoglycanes) (3).

### **I.1.4. Articulation arthrosique**

Contrairement à ce que l'on pensait il y a quelques années, l'arthrose est une maladie globale de l'articulation synoviale. Elle ne résulte pas d'une simple usure ou dégénérescence du cartilage, mais d'une dégradation qualitative et quantitative d'origine protéolytique et inflammatoire de l'ensemble des tissus articulaires (cartilage, os sous-chondral, membrane synoviale et capsule articulaire (10)). Le cartilage, l'os sous-chondral et la membrane synoviale sont les sièges des principales modifications, ce sont donc celles

que nous allons détailler. Ces modifications sont présentées tissu par tissu par souci de clarté.

La physiopathologie est commune à tous les phénotypes d'arthrose. Elle implique trois mécanismes : remodelage de l'os sous-chondral, inflammation synoviale (hyperplasie et infiltrat lymphocytaire (13)) et perte du cartilage articulaire, ainsi que des phénomènes d'angiogenèse. La complexité des mécanismes moléculaires tient dans le fait qu'ils interagissent et s'entretiennent les uns les autres créant des « boucles pathologiques inter et intra-tissulaires » : cartilago-cartilagineuse, ostéo-cartilagineuse et synovio-cartilagineuse. Ces boucles créent un cercle vicieux qui pérennise l'arthrose. A terme, se produit une perte du cartilage articulaire qui s'étend de proche en proche jusqu'à l'os sous-chondral dans les stades les plus avancés (2).

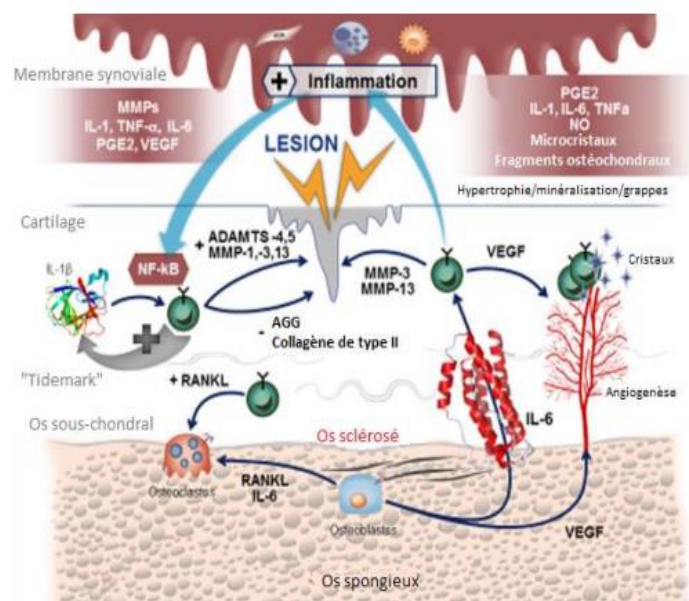


Figure 3 : Représentation schématique des mécanismes moléculaires de l'arthrose (10)

#### I.1.4.1. Modifications des chondrocytes

On distingue trois stades à la cascade arthrogène :

- Le premier stade est celui de l'initiation et de l'hyperactivité anabolique.

L'application d'un stress aigu ou chronique sur l'articulation, constitue une modification de l'homéostasie de l'environnement du chondrocyte. Il entraîne une rupture de réseau de collagène, responsable d'une activation des chondrocytes pour tenter de limiter les altérations (7). Ces derniers vont proliférer et se réunir en clusters : à ce stade on observe une hyper-cellularité (10). Ils augmentent leur métabolisme puis s'hypertrophient.

Il y a sécrétion de facteurs de croissance favorisant la reconstruction (IGF1 et TGFβ) (14). Cela aboutit à une augmentation de la production :

- des protéoglycanes, mais ceux-ci sont de qualité inférieure. En découle une augmentation de l'hydratation du cartilage et à terme une hyperhydratation, donnant un aspect œdématié et donc épaissi au cartilage (premier signe de l'arthrose (2),(6)) ;
- du collagène de type II.

Ils secrètent également des cytokines anti-inflammatoires (IL4 et IL10).

De plus, certains chondrocytes acquièrent un nouveau phénotype : ils se différencient en fibrochondrocytes qui synthétisent d'autres composants que ceux présents dans la matrice normale : des néocollagènes fibrillaires (de type I, III et X) aux propriétés biomécaniques moins bonnes que le collagène de type II, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) modulant l'expression des enzymes protéolytiques, le versicane, la fibronectine, la ténascine ... Cette nouvelle matrice est moins solide et moins résistante aux pressions, ce qui auto-entretient la maladie.

L'origine du stress n'est pas encore élucidée, mais il est possible que l'augmentation du taux de cristaux calciques dans les cartilages arthrosiques en soit une des causes. Ceux-ci, activent des voies inflammatoires et cataboliques entraînant l'activation des chondrocytes (3),(15).

- Le second stade est celui de l'hyperactivité catabolique et inflammatoire.

Les chondrocytes et cellules synoviales acquièrent un phénotype pro-catabolique et pro-inflammatoire. Sous l'effet des cytokines favorisant la chondrolyse (IL1, IL6 et TNF $\alpha$ ), ils synthétisent plus de substances chondrolytiques :

- les métalloprotéinases (MMP). On en dénombre 28 types qui diffèrent selon la spécificité de leur substrat : collagénase (MMP1, 8 et 13 qui dégradent le collagène ; MMP13 qui dégrade spécifiquement le collagène de type II), stromélysine (MMP3, 10 et 11 qui dégradent les protéoglycanes), gélatinases (MMP2 et 9 qui dégradent certains types de collagène) et les MMP membranaires (MMP14, 15, 16 et 17 qui dégradent certaines molécules matricielles et activent certaines MMP) ;
- les agrécanases (ADAMTS [A desintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs]) qui dégradent les agrécanes ;
- NO, PGE2, radicaux libres et lipides bioactifs (13). En effet, IL1 $\beta$  régule la transcription des gènes codant pour les médiateurs de l'inflammation et de la dégradation, dont : la NO-synthase inductible (d'où l'accumulation de NO et donc dégradation de la matrice), la COX2 et la PGE-synthase-1-microsomale (d'où une augmentation de synthèse de PGE2 et donc douleur et inflammation).

Dans un même temps, les facteurs de croissance synthétisés à la phase d'initiation entraînent la production de substances inhibitrices de la chondrolyse (TIMP [Tissue inhibitor of metalloproteases] et IL1-Ra : un inhibiteur compétitif de IL1- $\beta$ ), mais les cytokines favorisant la chondrolyse vont inhiber cette synthèse. Progressivement l'activité catabolique prend le pas sur l'activité anabolique.

Cette hyperactivité catabolique des chondrocytes va aboutir à la destruction autocrine de la matrice extracellulaire, fissurant le cartilage et paracrine de la membrane synoviale. Le cartilage perd son rôle de support et ses propriétés mécaniques (9)

Au final, les chondrocytes subissent des modifications métaboliques et morphologiques. Ils vont sécréter des médiateurs pro-inflammatoires qui entraînent la sécrétion de substances chondrolytiques qui altèrent la matrice et libèrent des fragments. Ces fragments vont à leur tour stimuler les cellules à produire plus de protéases et de cytokines (2). Ces mécanismes constituent la boucle cartilago-cartilagineuse.

Parallèlement, l'activation des chondrocytes a un second effet : l'extension de la couche la plus profonde du cartilage : la couche calcifiée, vers les couches non-calcifiées, aboutissant à un dédoublement de la tide-mark. Ce phénomène signe une minéralisation des couches supérieures de cartilage, normalement non-calcifiées (10). C'est le début de l'ossification endochondrale. Ce dédoublement est responsable d'une rigidification du cartilage et apparaît dans les stades précoces de l'arthrose. On peut l'observer à l'IRM ou sur une coupe histologique (16).

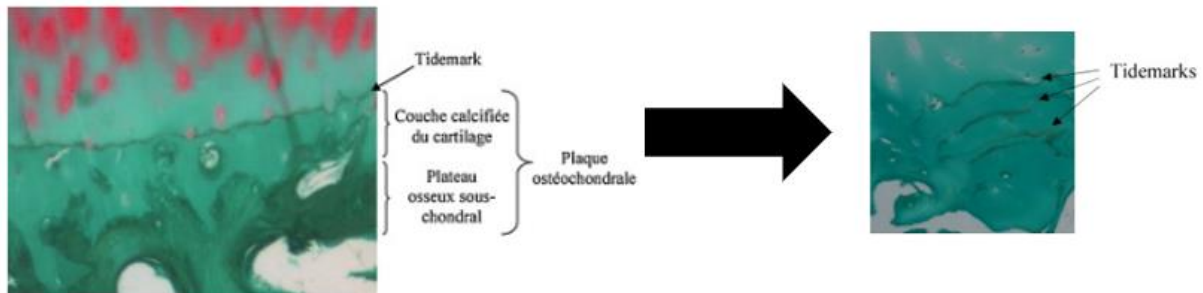


Figure 4 : A gauche un cartilage sain : la *tide-mark* sépare le cartilage calcifié du cartilage non calcifié, à droite un cartilage arthrosique : la *tide-mark* s'est dédoublée (ici deux fois) (16)

- Le dernier stade est celui de l'apoptose.

L'apoptose d'une partie des chondrocytes entraîne une mise à nu de l'os sous-chondral, permettant ainsi aux contraintes mécaniques d'altérer la matrice (7). A ce stade, on observe une « hypo-cellularité » (10).

Parallèlement, la fixation de sucres réduits sur les protéines de la matrice, altère leur structure et leur fonction. Les produits de cette réaction post-traductionnelle irréversible sont les produits de glycation avancés (AGEs), tels que la pentosidine. Ils donnent un aspect « caramélisé » au cartilage qui signe une augmentation de sa fragilité et de sa rigidité.

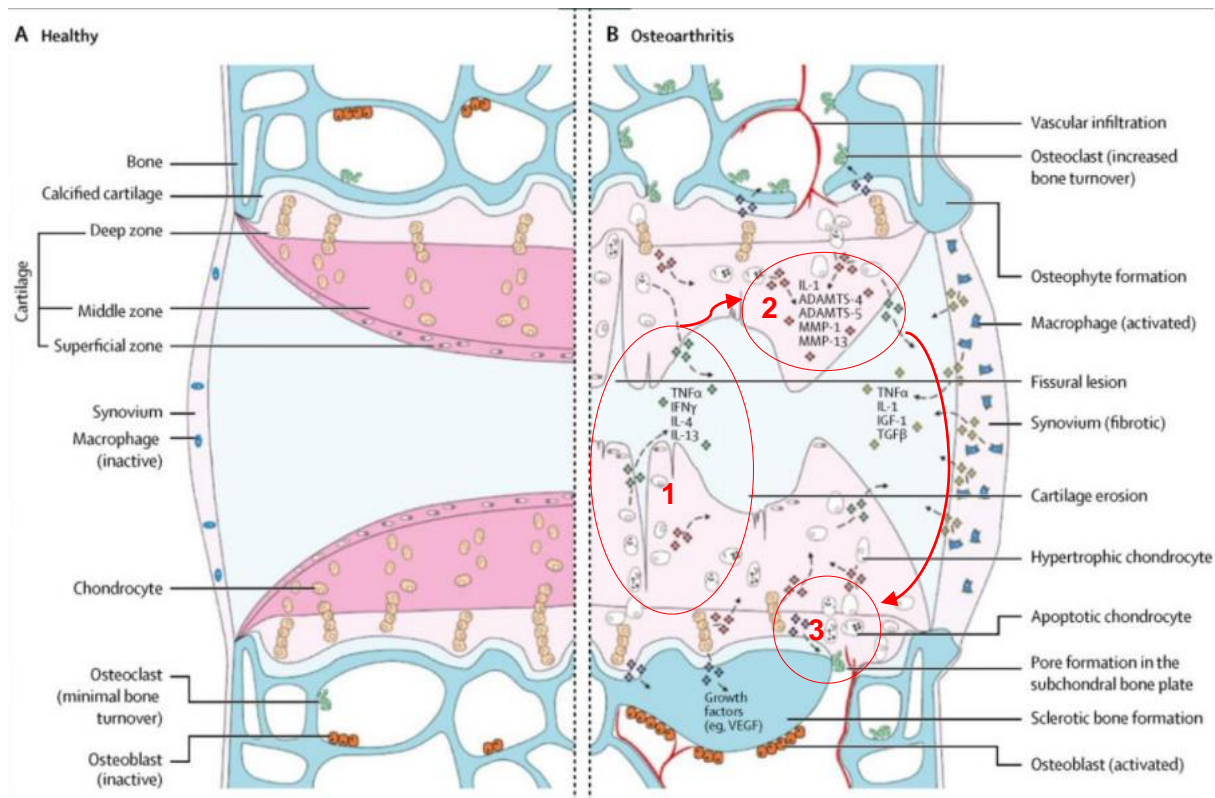


Figure 5 : Comparaison de l'articulation saine (à gauche) et de l'articulation arthrosique (à droite), avec détaillées les trois phases de la cascade arthrogène – 1 : phase d'initiation : regroupement des chondrocytes en cluster, sécrétion de facteurs de croissance, de cytokines pro-inflammatoires et hypertrophie des chondrocytes, 2 : hyperactivité catabolique et inflammatoire : sécrétion de substances chondrolytiques, 3 : apoptose des chondrocytes (17)

#### I.1.4.2. Modifications de la membrane synoviale

Au final, le cartilage s'œdématie, s'amincit (signe visible à la radiographie par le pincement de l'interligne articulaire) et se fissure. En réponse à ces modifications structurales et aux médiateurs pro-inflammatoires produits par les chondrocytes activés, la membrane synoviale tente d'éliminer les produits de clivage par deux voies.

D'une part, il y a activation des cellules de l'intima. Les synoviocytes (essentiellement macrophagiques) tentent d'éliminer ces fragments en libérant des enzymes protéolytiques et en induisant une inflammation (libération de cytokines favorisant la chondrolyse (IL1, IL6, IL8, TNF $\alpha$ ), chémokines, PGE2, NO, adipokines, métalloprotéases et aggrecanases) qui se traduit par une synovite, d'où un épanchement synovial intra-articulaire. Tous ces médiateurs vont ensuite agir sur :

- le cartilage et l'os sous-chondral, induisant la libération de nouveaux déchets et favorisant le passage des chondrocytes vers le phénotype pro-catabolique et pro-inflammatoire ;

- la membrane synoviale, entretenant l'inflammation et diminuant la qualité de molécules lubrifiantes (acide hyaluronique et lubricine), ce qui accélère la dégradation du cartilage.

Ces mécanismes constituent la boucle synovio-cartilagineuse.

Les synoviocytes fibroblastiques synthétisent une matrice fibrotique, de moins bonne qualité.

D'autre part, la sub-intima se voit infiltrée par des cellules de l'immunité. Les deux types d'immunité sont mises en place :

- innée, via l'action des cellules résidentes de la membrane synoviale (macrophages, mastocytes) et de l'activation de la voie du complément ;
- puis adaptative (lymphocytes T : cellulaire et B : humorale), sous l'effet chimio-attractant des chémokines libérées précédemment.

L'activation de ces cellules immunitaires est initiée par la libération de médiateurs à partir des produits de clivage : les alarmines, aussi appelées : Modèles Moléculaires Associés aux Dommages (DAMP). Parmi ceux-ci, on trouve des composants extracellulaires tels que la fibronectine et l'acide hyaluronique de bas poids moléculaire ainsi que des composants intracellulaires tels que les défensines, l'adénosine triphosphate, des protéines de choc thermique et la protéine S100 (15).

Au final, la membrane synoviale est enflammée, hypervascularisée (pour permettre l'infiltration par les différentes cellules citées précédemment) et fibrosée. Cela se matérialise par une hypertrophie des franges synoviales, visible à l'IRM. La fibrose est présente dans les stades tardifs alors que l'inflammation peut être visible dès les premiers stades, et est proportionnelle à la sévérité de l'arthrose (10).

La composition du liquide synovial est modifiée : il est enrichi en fibrinogène, MMP, cytokines et en molécules d'acide hyaluronique plus petites ayant une activité pro-inflammatoire, immunogène et angiogénique (10).

#### **I.1.4.3. Modifications de l'os sous-chondral**

De manière similaire aux phénomènes qui se déroulent dans le cartilage, les ostéoblastes prolifèrent et acquièrent eux-aussi un phénotype pro-catabolique et pro-inflammatoire (13). Tout d'abord, l'os sous-chondral s'œdématie. Puis, mis à nu, la matrice osseuse va se restructurer, sous l'effet de certains facteurs de croissance chondroprotecteurs (TGF- $\beta$ , IGF-1, BMP-2). : elle devient plus épaisse et volumineuse (2). Apparaissent des zones d'ostéocondensation sous-chondrales (zones de sclérose, créée par une synthèse trop importante de matrice) et/ou des géodes (zones de fibrose, venant combler l'espace laissé suite à l'œdème) (5).

De même que la matrice cartilagineuse néoformée, la matrice sous-chondrale est moins résistante aux contraintes qui lui sont appliquées. Elle s'épaissit et forme une collerette osseuse autour de l'articulation, constituée d'ostéophytes (7), issus de la différenciation de cellules souches du périoste (3). Cette formation augmente la surface de transmission et permet une meilleure répartition des pressions.

De plus, la présence d'une néoangiogénèse - créant des canaux vasculaires - et de fissures à la jonction des tissus cartilagineux et sous-chondraux - appelées « microcracks » - permet



la circulation des médiateurs pro-inflammatoires, et donc l'évolution conjointe des deux tissus. Par exemple, les cytokines (IL-6, IL-1 $\alpha$ , IL-8) ainsi que les métalloprotéases sécrétées par les ostéoblastes activés diffusent vers les chondrocytes entraînant leur hypertrophie et leur différenciation (parfois en ostéoblastes). D'autres voies aujourd'hui partiellement comprises sont impliquées dans les dialogues cellulaires entre cartilage et os, telles que la voie Wnt qui agirait sur de nombreux processus moléculaires en cause dans l'arthrose : différenciation des chondrocytes et des ostéoblastes et synthèse de protéases (2). Ces mécanismes constituent la boucle ostéo-cartilagineuse.

Les ostéoclastes prolifèrent eux-aussi, probablement par la libération accrue du ligand de RANK (RANK-L) par les ostéoblastes. Ils permettent l'avancée de l'ossification du cartilage : en effet, leur activité s'étend vers les couches cartilagineuses où les ostéoblastes s'infiltrent. A terme, le cartilage est remplacé par de l'os (vascularisé et plus rigide) : c'est la « sclérose arthrosique », visible dans les stades avancés de la maladie (2).

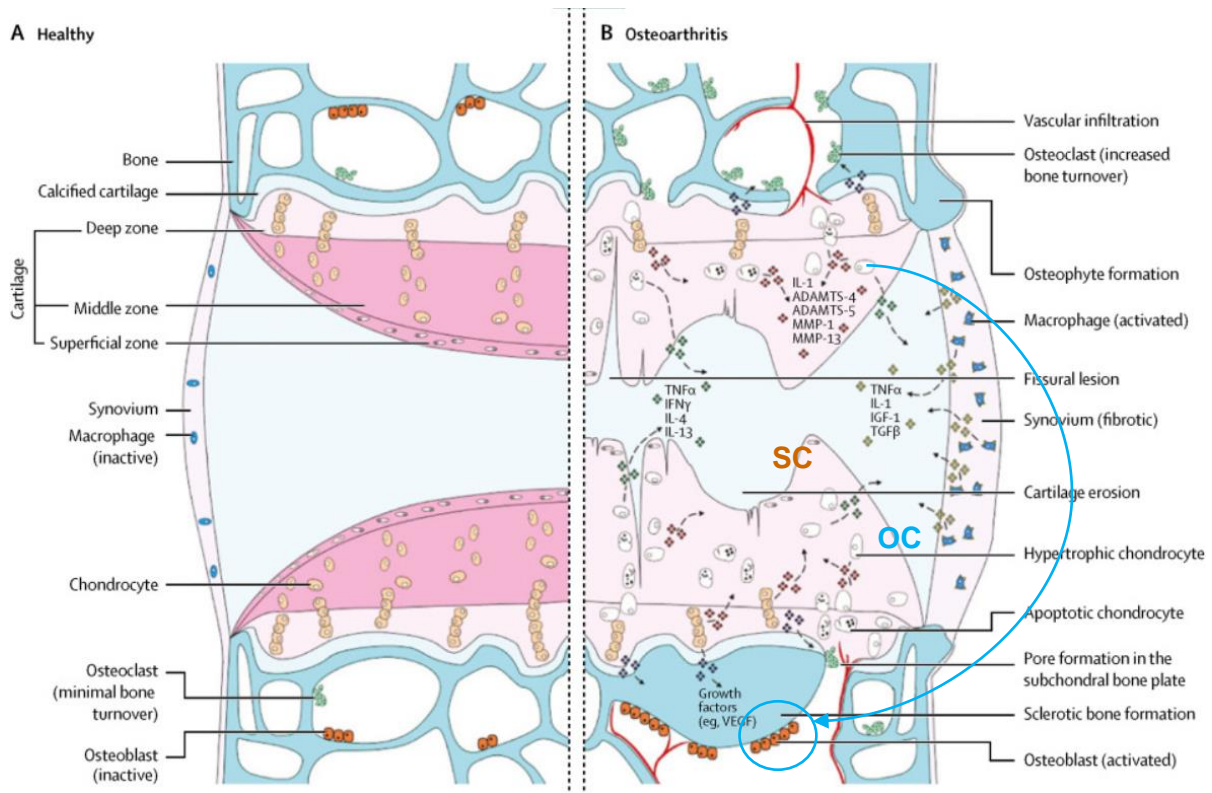


Figure 6 : Les boucles pathologiques de l'arthrose : la boucle cartilago-cartilagineuse (en noir puis en rose), la boucle synovio-cartilagineuse (en noir puis en marron) et la boucle ostéo-cartilagineuse (en noir puis en bleu) (16)

## I.2. Diagnostic

### I.2.1. Actuel

Actuellement, le diagnostic repose sur la recherche de facteurs de risque, un examen clinique et parfois une radiographie de l'articulation (6). Or, les signes cliniques et radiologiques apparaissent généralement tardivement. En effet, on parle d'arthrose : anatomique - ni symptomatique, ni visible en radiologie - puis radiologique - asymptotique mais visible en radiologie - puis symptomatique - visible en radiologie - ce qui explique que le

diagnostic se fasse tardivement : au stade radio-clinique de l'arthrose où les lésions sont irréversibles.

Un bilan biologique n'est pas nécessaire pour le diagnostic, sauf pour distinguer d'une autre maladie, car il n'y a pas de syndrome inflammatoire (3).

### I.2.1.1. Radiologique

A la radiographie standard, on peut observer : un pincement de l'interligne articulaire, des ostéophytes, des zones d'ostéocondensation (aussi appelée ostéosclérose condensante) et des géodes. C'est sur ces quatre signes que repose le diagnostic radiologique de l'arthrose, mais ils ne sont pas forcément tous présents. Ils sont d'ailleurs même souvent absents au début de la maladie. De plus, dans l'arthrose, on fait une dissociation anatomo-clinique : l'importance de l'atteinte radiologique n'est pas corrélée avec la douleur (le cartilage n'étant pas innervé) ou avec le retentissement fonctionnel. *Le pincement de l'interligne articulaire* signe une diminution de l'épaisseur du cartilage. Il est généralement asymétrique. Dans le cas d'une arthrose avancée, le cartilage devient absent, les surfaces osseuses sont alors en contact.

*Les ostéophytes* sont des excroissances d'os sous-chondral se développant à la périphérie des articulations : on parle d'ostéophytose marginale.

*Les zones d'ostéocondensation* sont situées dans l'os sous-chondral, c'est-à-dire au niveau de l'épiphyse de l'os. Elles correspondent à une augmentation de la densité de l'os dans les zones d'hyperpression. En effet, l'érosion du cartilage ayant mis à nu l'os sous-chondral, la pression qui s'exerce normalement sur le cartilage puis transmise à l'os sous-jacent est directement appliquée sur l'os, créant une restructuration de cette partie de l'os. Elle se traduit à la radiographie par une zone plus dense. C'est un critère de sévérité de l'arthrose (grade IV selon la classification de Kellgren et Lawrence) (3).

*Les géodes* sont des cavités pseudo-kystiques remplies de tissu fibreux (18). Elles sont le plus souvent de forme arrondie et siègent dans les zones d'ostéocondensation (19). A la radiographie, elles se traduisent par une zone transparente.

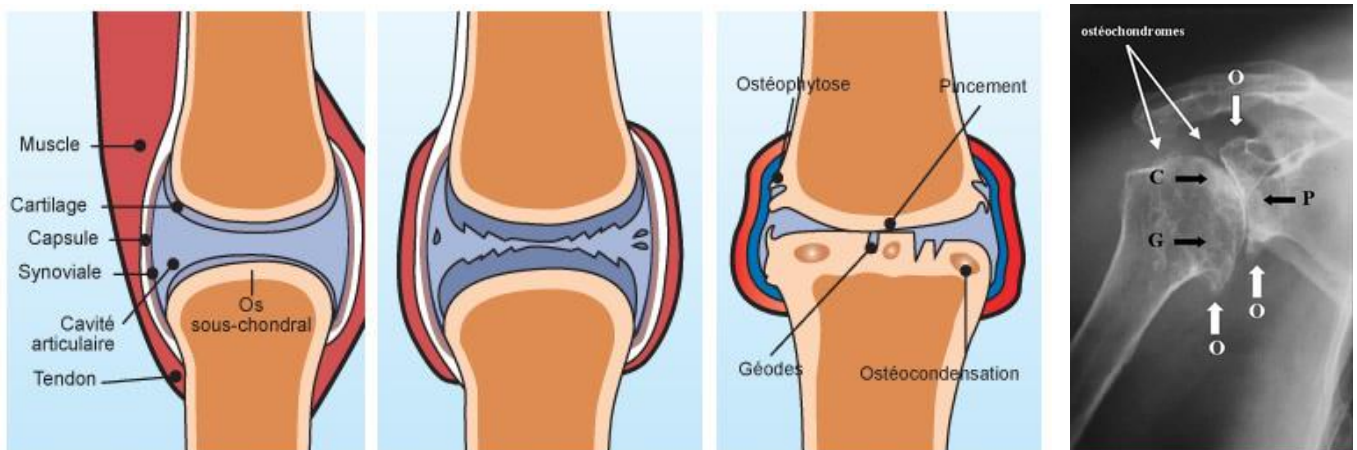


Figure 7 : Evolution schématique d'une articulation arthrosique (du stade « articulation saine » au stade « articulation arthrosique ») (à gauche) – Radiographie standard d'une omarthrose (à droite) (19) O : ostéophyte – P : pincement – G : géode – C : condensation



Aux stades précoces de la maladie, les images radiographiques peuvent apparaître normales. Il est donc intéressant d'avoir recours à des techniques plus modernes (mais également plus chères) : le scanner et l'IRM.

### I.2.1.2. Clinique

A l'examen clinique, le symptôme principal est la douleur. Elle est « croissante au fil de la journée, soulagée par le repos et aggravée par trop peu ou trop d'activité physique » (20). Elle est due à une inflammation des terminaisons nerveuses des structures environnant le cartilage, celui-ci n'étant pas innervé (7). Elle n'est donc pas proportionnelle à l'atteinte cartilagineuse (21).

On peut également retrouver, raideur matinale ou après une période d'inactivité prolongée (avec nécessité de « dérouillage »), gonflements, craquements ou grincements à la flexion de l'articulation, perte de fonction et déformations (22). A ces symptômes purement « articulaires » s'ajoutent des symptômes témoins d'atteintes péri-articulaires : tendinopathies, sarcopénie et laxité ligamentaire (10), détectées à l'examen clinique ou à la radiographie.

### I.2.1.3. Echelles et scores

Des échelles et scores permettent également d'aider au diagnostic. L'échelle visuelle analogique (EVA) permet d'évaluer le niveau de douleur. L'indice de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) permet d'évaluer la répercussion fonctionnelle de l'arthrose du genou et de la hanche. Mais le score le plus spécifique de cette pathologie est le score de Kellgren et Lawrence (K&L). Il permet d'évaluer la gravité de l'arthrose, selon des critères radiologiques qui peuvent varier selon l'articulation atteinte. De manière générale, on retiendra cinq grades :

- grade 0 (non représenté) : articulation normale ;
- grade I : arthrose douteuse, présence d'ostéophyte douteux ;
- grade II : arthrose modérée, ostéophytose ;
- grade III : arthrose importante, pincement de l'interligne articulaire ;
- grade IV : arthrose très évoluée, pincement intégral de l'interligne, ostéosclérose marquée.



Figure 8 : Stades radiologiques de l'arthrose selon la classification de Kellgren et Lawrence (23)

D'autres indices sont spécifiques d'une localisation d'arthrose, par exemple l'indice algofonctionnel de Lesquenue dans l'arthrose de la hanche (il associe une évaluation de la gêne et de l'altération de la fonction).

### I.2.2. Futur : biomarqueurs

Dans le futur, l'objectif est de diagnostiquer l'arthrose au stade moléculaire, c'est-à-dire à la phase silencieuse de la maladie, de manière à pouvoir freiner le catabolisme des tissus articulaires avant l'apparition des lésions, via des mesures ou traitements chondroprotecteurs. Les signes radiologiques et cliniques n'apparaissant que tard dans l'évolution de la maladie, il faut des marqueurs biologiques précoces.

Un biomarqueur est « une donnée qui peut être mesurée objectivement et évaluée comme indicateur d'un processus biologique normal ou pathologique » (24). Il doit être sensible pour éviter le risque de faux négatif, spécifique pour éviter le risque de faux positif, peu coûteux, précoce et sensible aux changements métaboliques, structurels et morphologiques de l'articulation (22). Le dosage doit également être reproductible, facile d'accès et sans risque pour le patient, à ce titre on préférera les marqueurs dosables dans les urines et le sérum plutôt que ceux présents dans le liquide synovial (la ponction à l'intérieur des articulations étant un geste à risque).

Il existe à ce jour plusieurs dizaines de biomarqueurs évalués dans l'arthrose, listés dans le tableau et la figure ci-après.

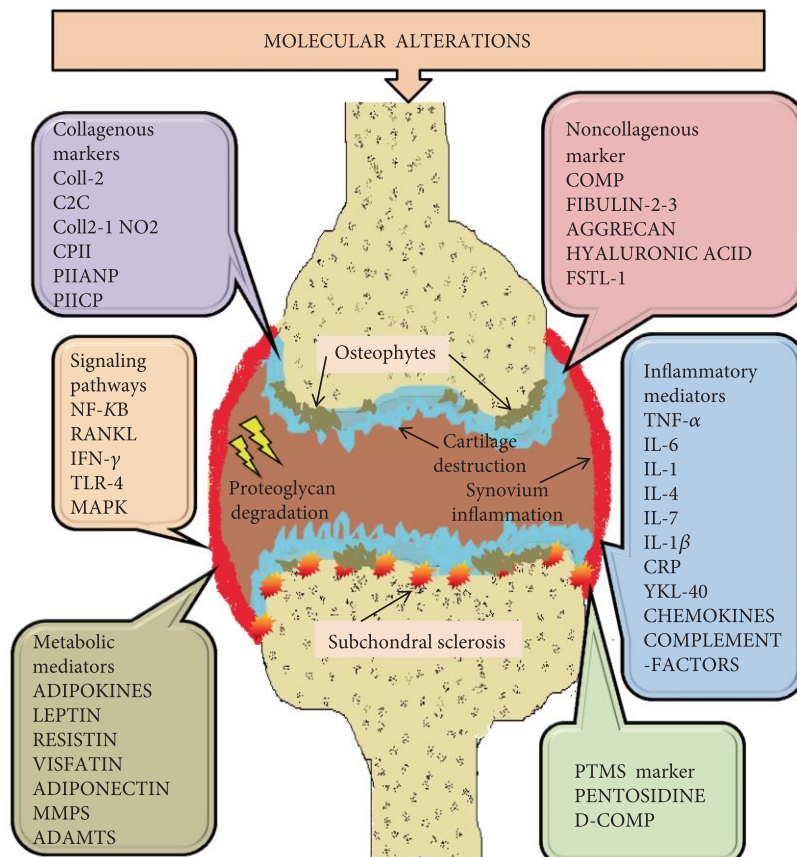


Figure 9 Biomarqueurs de l'arthrose classés selon leur implication tissulaire et le métabolisme (22)

La plupart des biomarqueurs sont le reflet du catabolisme. Ils permettent de détecter l'arthrose avant qu'elle ne soit visible à la radiographie. C'est notamment le cas de COMP [Cartilage Oligomeric Matrix Protein], de la fibuline-3 et des néo-épitoques issus de la dégradation du collagène. D'autres permettent de prédire l'évolution radiologique, c'est notamment le cas de la combinaison des marqueurs suivants : CTX-II urinaire (télopeptide C-terminal du collagène de type II), de l'acide hyaluronique sérique et du NTX-I sérique (télopeptide N-terminal du collagène de type I) (25),(26). Parmi les marqueurs cités, reflétant le catabolisme articulaire, on retrouve :

- des produits de dégradation du collagène de type II (majoritaire dans le cartilage) et de type I (majoritaire dans l'os sous-jacent) : CTX-II, C2c, C1,2C, Coll2-1, Coll2-1NO2, CTX-I et NTX-I ;
- des marqueurs de l'inflammation : IL-6 et TNF $\alpha$  ;
- des substances chondrolytiques : les métalloprotéinases (MMP) ;
- des molécules naturellement présentes dans l'articulation, libérées sous forme non modifiée : l'acide hyaluronique, COMP.

Certains sont même associés à la progression clinique et douloureuse, comme c'est le cas pour CTX-II, COMP, VEGF [Vascular Endothelial Growth Factor], TGF [Transforming Growth Factor] et les métalloprotéases.

Tableau 2 : Biomarqueurs de l'arthrose classés selon l'implication tissulaire et le métabolisme (22)

|                                   |                                 |  |
|-----------------------------------|---------------------------------|--|
| Dégradation du cartilage          | Du collagène de type II et I    | uCTX-II, C2C, C1,2C, Coll2, Coll2-1, Coll2-1NO2, CTX-I, NTX-I, CPII  |
|                                   | Protéines de matrice inchangées | COMP, YKL-40   |
|                                   | De la matrice extracellulaire   | Agrécane, MMP, ADAMTS  |
| Synthèse du cartilage             |                                 | uCTX, PIIANP, PIIBNP, PIIACP   |
| Dégradation synoviale             |                                 | Acide hyaluronique, fibuline-3, FSTL1  |
| Synthèse synoviale                |                                 | sPIIINP  |
| Inflammation                      |                                 | Molécules du complément, chimiokines, cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-7, IL-8, IL-6, IL-10), CRP, YKL-40, CRP |
| Modification post-traductionnelle |                                 | D-COMP, pentosidine  |
| Métabolique                       |                                 | Adipokines : leptine, résistine, visfatine, adiponectine   |
| Voie de signalisation             |                                 | NF-kB, RANKL, IFN, TLR-4, MAPK   |

Certains biomarqueurs sont libérés du cartilage sous forme inchangée, ils sont signe de perte de cartilage, c'est le cas du collagène de type II (Coll-2), de COMP (protéine de matrice du cartilage). D'autres sont libérés sous forme modifiée, signe de perte et de dégradation du cartilage, c'est le cas des formes clivées du collagène de type II issues de la régulation à la hausse de la voie WNT5A dans les chondrocytes arthritiques. On peut citer :

- CPII (procollagène carboxy propeptide de type II) ;

- Coll2-1, qui après nitration via une réaction utilisant un superoxyde et du NO formés par les chondrocytes eux-mêmes et les macrophages, donne Coll2-1NO<sub>2</sub>. Tous deux participent au stress oxydatif présent dans l'arthrose ;
- PIIANP, BNP et CNP (propeptides du collagène) ;
- uCTX-II (télopeptide C-terminal urinaire du collagène de type II)...

Le uCTX-II est probablement le meilleur biomarqueur actuellement connu pour diagnostiquer et prédire l'évolution de l'arthrose, car c'est celui qui reflète le mieux l'érosion du cartilage. Son taux est augmenté dans l'arthrose et selon la gravité de celle-ci et un taux élevé permet de prédire le rétrécissement de l'interligne articulaire. De plus son taux diminue après injection d'acide hyaluronique. D'autre part, son excrétion dans l'urine en fait un marqueur facile d'accès. Tous ces critères en font un bon biomarqueur de l'arthrose.

Actuellement, aucun de ces biomarqueurs n'est utilisé en routine pour diagnostiquer l'arthrose. Car, aucun assez spécifique et sensible n'a été identifié qui permettrait de diagnostiquer ou prédire l'évolution de l'arthrose. En effet, même s'ils apparaissent plus élevés chez le sujet arthrosique, il existe une zone de chevauchement des valeurs avec les sujets non arthrosiques. La recherche s'oriente désormais vers la combinaison de marqueurs biologiques et radiologiques reflétant l'anabolisme et le catabolisme, pour constituer un « score arthrosique » représentant la « signature biologique » de la maladie. Une étude de cohorte européenne (IMI-APPROACH) est en cours visant à décrire et prédire les différents phénotypes d'arthrose grâce à ces marqueurs (26) en utilisant des techniques omiques. Les techniques omiques « regroupent des champs d'étude de la biologie s'intéressant aux interactions dans et entre des ensembles vivants complexes » (27). Elles consistent à établir un algorithme sur la base données moléculaires : génomiques (sur l'ADN), transcriptomiques (sur l'ARN), protéomiques (sur les protéines), métabolomiques (sur les métabolites cellulaires) et lipidomiques (sur les lipides). Cet algorithme doit permettre de déterminer un modèle de prédictif de l'incidence de l'arthrose.

### I.3. Les différents types d'arthroses

#### I.3.1. Les différentes classifications

Il existe actuellement différentes classifications de l'arthrose. La plus ancienne est basée sur l'état de l'articulation avant l'apparition de l'arthrose : elle différencie arthrose primitive (ou structurale) et arthrose secondaire (ou mécanique). Elle est aujourd'hui largement dépassée. On parle d'arthrose primitive si la structure est déjà fragilisée par une pathologie ostéoarticulaire (chondrocalcinose, ostéonécrose...), voir une prédisposition génétique ou d'arthrose secondaire si la structure est saine au départ (7),(2). Les plus récentes sont les approches tissulaire et phénotypique (ou clinique), qui sont complémentaires. L'approche tissulaire est basée sur le traitement de chaque atteinte tissulaire indépendamment (cartilage, os sous-chondral, membrane synoviale), on parle de traitement tissu-spécifique. Alors que l'approche phénotypique définit de quatre à six phénotypes cliniques d'arthrose selon les facteurs de risque connus associés (5),(28). Elle permettrait de traiter et de prévenir spécifiquement chaque phénotype d'arthrose.

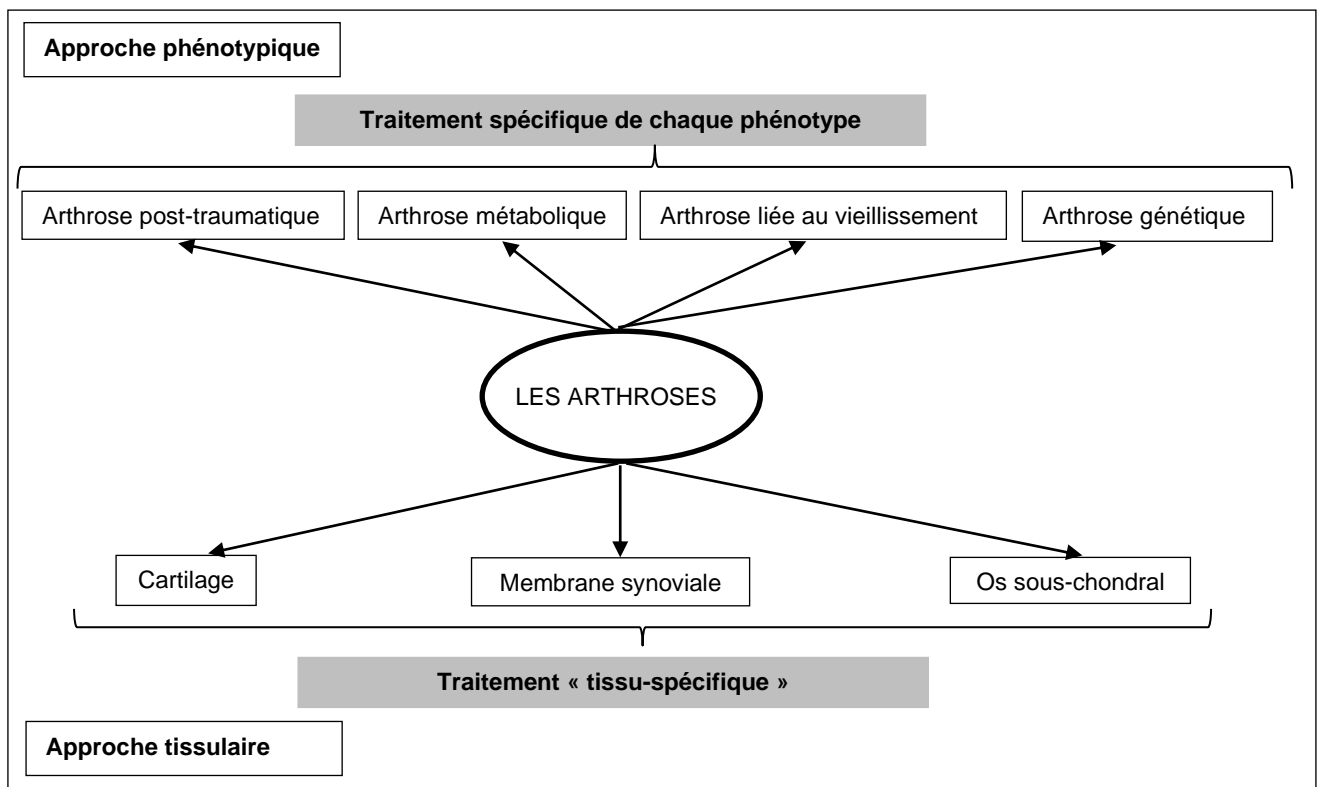


Figure 10 : Deux grandes approches de l'arthrose (5)

### I.3.1.1. L'approche tissulaire

Actuellement, l'approche tissulaire permet d'envisager des thérapeutiques ciblées sur le tissu touché :

- une atteinte du cartilage serait traitée par cellules souches ou facteurs de croissance, pour palier la faible cadence de renouvellement des chondrocytes ;
- une synovite serait traitée par anti-cytokines ;
- une atteinte de l'os sous-chondral serait traitée par des agents anti-résorbeurs osseux (5).

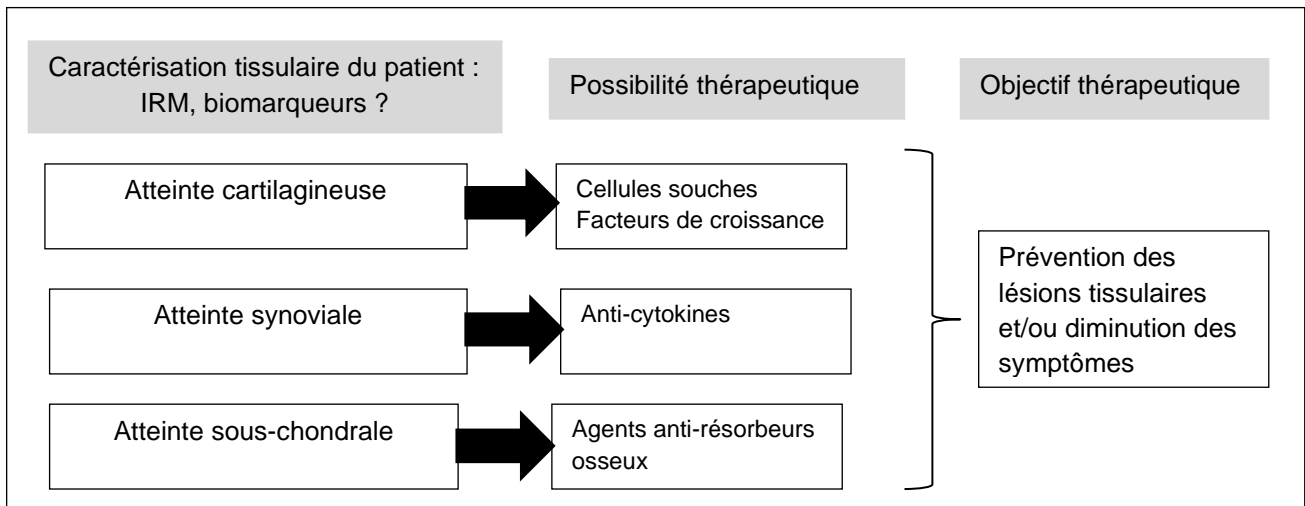


Figure 11 : Traitements de l'arthrose dans le futur : de la caractérisation tissulaire du patient arthrosique au traitement ciblé (5)

Cependant, les changements structuraux ciblés par ces thérapeutiques n'arrivent que tard après l'apparition de la maladie. Pour envisager de prévenir les dommages liés à l'arthrose et de les traiter spécifiquement, il reste donc encore à déterminer les marqueurs adéquats de ces atteintes. De plus, l'arthrose est une maladie qui touche tous les tissus de l'articulation, une approche thérapeutique ciblant un seul des tissus atteint peut ne pas être efficace (2).

### I.3.1.2. L'approche par phénotype clinique

C'est celle que nous allons développer car c'est celle qui permettra de dépister préventivement les personnes à risque, avant même l'apparition des dommages structuraux. Il existe en réalité plusieurs approches par phénotype clinique :

- la plus simple, définit quatre phénotypes cliniques à l'arthrose : post-traumatique, métabolique, liée au vieillissement et génétique ;
- la plus récente, définit six phénotypes cliniques : douloureux chronique, inflammatoire, associée au syndrome métabolique, associée à des anomalies du métabolisme de l'os et du cartilage, due à une surcharge biomécanique et l'arthrose minime (29). Cette classification prend en compte les facteurs de risque et la présentation clinique de la maladie ;
- une dernière correspondant à une version simplifiée de la précédente définit quatre phénotypes : biomécanique, inflammatoire, métabolique et ostéoporotique (30).

Il est à noter que toutes les sous-classifications de cette approche font état de l'arthrose métabolique.

### **I.3.2. L'arthrose post-traumatique**

L'arthrose post-traumatique se retrouve chez les sujets jeunes (moins de 45 ans) et se localise principalement au niveau des genoux, des poignets, des chevilles et des épaules (10). Son origine est un stress mécanique, en d'autres termes une charge mécanique excessive qui a engendré des microtraumatismes répétés sur l'articulation. Ce stress va activer les chondrocytes selon deux voies. D'une part, il va être détecté par les mécanorécepteurs à la surface des chondrocytes et induire l'activation de voies pro-inflammatoires et pro-cataboliques (voie Wnt et MAPK notamment). D'autre part, il va libérer des facteurs de croissance de la matrice cartilagineuse (FGF2, TGF...) (3).

### **I.3.3. L'arthrose métabolique**

L'arthrose métabolique se déclare chez des sujets d'âge moyen (entre 45 et 65 ans) et se localise au niveau des genoux et des mains, voire est généralisée (10). Son origine est multifactorielle : un stress mécanique - souvent dû à un surpoids -, les adipokines, une hyperglycémie et un déséquilibre hormonal (entre œstrogène et progestérone). L'inflammation systémique joue un rôle central dans ce phénotype d'arthrose, via les adipokines sécrétées principalement par le tissu adipeux viscéral. Outre ces facteurs de risque connus et étudiés, des études récentes suggèrent le rôle de la dysbiose intestinale associée au syndrome métabolique (31). Ce phénotype inclut l'arthrose liée à l'obésité.

### **I.3.4. L'arthrose liée au vieillissement**

L'arthrose liée à l'âge concerne les personnes âgées de plus de 65 ans. Elle se localise principalement au niveau des hanches, des genoux et des mains. Elle serait due à la sénescence des chondrocytes et à l'accumulation de produits finaux de glycation.

### **I.3.5. L'arthrose génétique**

L'arthrose génétique est indépendante de l'âge des individus et est fonction de mutations ou polymorphismes génétiques. Elle touche les mains, les hanches et la colonne vertébrale.

## **I.4. Prise en charge selon les recommandations**

La prise en charge actuelle de l'arthrose se limite à l'aspect symptomatique (douleur et raideur) et fonctionnel (mobilité). Dans les cas les plus avancés et en cas d'échec des mesures médicales, on envisage le remplacement de l'articulation. Il n'existe pas encore de thérapie curative ou chondroprotectrice.

Les recommandations actuelles sont d'associer traitements pharmacologiques et non pharmacologiques, de personnaliser le traitement et de le réévaluer régulièrement (observance, efficacité et tolérance). La personnalisation du traitement tient compte de : « l'âge du patient, ses comorbidités et traitements, l'intensité et le retentissement des symptômes et l'efficacité et la tolérance des traitements » (32).

Cinq sociétés savantes émettent des recommandations sur la prise en charge de l'arthrose : l'ACR [American College Rheumatology], l'EULAR [European League Against Rheumatism], la SFR [Société Française de Rhumatologie], l'OARSI [OsteoArthritis Research and Society] et l'AAOS [AssociAtion of Orthopedic Surgeons]. Les recommandations les plus récentes ont été édictées par :

- pour la partie pharmacologique : la Société Française de Rhumatologie en 2020. Elles concernent la prise en charge pharmacologique de la gonarthrose (elles sont basées sur les recommandations de l'OARSI de 2014) ;
- pour la partie non-pharmacologique : l'OARSI en 2014 (actualisation des recommandations de 2009).

C'est sur celles-ci que cette partie va se concentrer, car elles regroupent l'ensemble des traitements utilisés contre l'arthrose, quelle que soit sa localisation (seuls les niveaux de recommandations ou la non recommandation varient) et parce que l'arthrose du genou fait partie des localisations préférentielles (avec les mains) de l'arthrose associée au syndrome métabolique (29).

#### **I.4.1. Prise en charge pharmacologique**

Les recommandations de la SFR se positionnent sur l'utilisation : d'antalgiques (paracétamol, AINS [anti-inflammatoires non stéroïdiens], opioïdes, capsaïcine, duloxétine), d'infiltrations (de corticoïdes ou d'acide hyaluronique), d'anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente et de plasma riche en plaquettes.

##### **I.4.1.1. Les antalgiques**

###### **I.4.1.1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le paracétamol**

En première intention, la SFR recommande les AINS par voie orale. Ils doivent être utilisés à la dose minimale efficace et sur la plus courte durée possible. Il est à noter que la HAS [Haute Autorité de Santé] recommande le paracétamol en première intention et que l'usage d'anti-inflammatoires n'est recommandée qu'en deuxième intention, en raison de leur profil de tolérance. La SFR préfère recommander l'usage d'AINS par voie orale sur la plus courte durée possible plutôt que l'usage de paracétamol sur le long terme, celui-ci ayant une faible efficacité et étant mal toléré au long court. Le paracétamol utilisé sur de longues périodes entraîne des troubles cardio-vasculaires, avec notamment hypertension artérielle, des troubles digestifs, entraînant des anémies et des troubles rénaux, avec diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) (32),(33).

Les AINS sont des antalgiques périphériques, de palier 1 (indiqués pour les douleurs d'intensité légère à modérée). Ils agissent en inhibant des cyclooxygénases (COX) 1 et/ou 2. Les COX sont des enzymes qui oxydent l'acide arachidonique (libéré par la phospholipase A2 des phospholipides membranaires) en éicosanoïdes (thromboxane et prostaglandines) :

- La COX1 entraîne la libération de :
  - thromboxane A2, qui joue un rôle dans l'hémostase primaire : elle entraîne une vasoconstriction et une agrégation plaquettaire ;
  - prostaglandines E2 et I2, qui ont un rôle cytoprotecteur dans l'estomac (en diminuant les sécrétions acides), augmentent le DFG et entraînent la



contraction de l'utérus et le maintien du canal artériel (lors de la grossesse). Ils sont également responsables d'inflammation (avec vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire), de douleur et de fièvre. PGE2 est également bronchodilatateur. PGI2 joue un rôle antiagrégant plaquettaire.

L'inhibition de la COX1 expose donc aux risques : d'hémorragie, d'ulcère gastro-duodénal, d'insuffisance rénale, d'hypertension artérielle, de crise d'asthme ainsi que d'avortement et de malformations, ils sont donc à proscrire en cas de grossesse.

- la COX2 qui entraîne la libération de prostaglandine I2.

C'est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines qui explique les effets thérapeutiques des AINS. Mais elle expose aux risques : d'AVC [accident vasculaire cérébral], d'IDM [infarctus du myocarde] et d'artériopathies, surtout lorsque la COX-2 est inhibée sélectivement.

Les AINS salicylés n'ont pas d'indication dans l'arthrose. Parmi les non salicylés, on distingue les non sélectifs (qui inhibent COX1 et COX2) et les sélectifs (qui inhibent exclusivement COX2), aussi appelés « coxibs ». Cette sélectivité explique leurs profils de tolérance : les inhibiteurs non sélectifs, sont moins bien tolérés au niveau digestif et mieux tolérés au niveau cardiovasculaire, contrairement aux sélectifs.

Les AINS indiqués dans les douleurs arthrosiques (34) sont listés dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Les AINS indiqués dans les douleurs arthrosiques, classés par structure chimique

|               |                   |  |
|---------------|-------------------|--|
| Non sélectifs | Arylcarboxyliques | ibuprofène (BRUFEN®, ADVIL®), kétoprofène (PROFENID®, BI-PROFENID®, KETUM®), flurbiprofène (ANTADYS®, CEBUTID®), naproxène (APRANAX®, NAPROSYNE®), acéclofénac (CARTREX®), diclofénac (FLECTOR®, VOLTARENE®), étodolac (LODINE®), acide tiaprofénique (SURGAM®), nabumétone (NABUCOX®) |
|               | Oxicams           | méloxicam (MOBIC®), piroxicam (BREXIN®), ténoxiam (TILCOTIL®)  |
|               | Indoliques        | indométacine (CHRONO-INDOCID®, INDOCID®), sulindac (ARTHROCINE®)   |
|               | Fénamates         | acide niflumique (NIFLURIL®)   |
| Sélectifs     |                   | célécoxib (CELEBREX®), étoricoxib (ARCOXIA®)   |

Avant la prescription d'AINS, on doit s'assurer de l'absence de contre-indication à son utilisation puis le choix (entre COXIB et AINS non sélectifs) se fait en fonction des comorbidités du patient : gastro-intestinale, cardio-vasculaire et rénale. Chez les patients à risque cardiovasculaire, on préférera donner du naproxène plutôt que du diclofénac ou du célécoxib, et inversement pour les patients à haut risque gastro-intestinal (32). De manière générale, lorsque le risque gastro-intestinal est prépondérant et élevé, on donnera plutôt un COXIB associé à un protecteur gastrique (35).

Les contre-indications à la prise d'AINS sont :

- insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique sévère ;

- hémorragie (UGD [ulcère gastro-duodéal] en évolution, anticoagulation curative post-opératoire, antécédent de perforation ou saignement digestif sous AINS, antécédent d'ulcère ou hémorragie récurrente, maladie hémorragique) ;
- grossesse (à partir du sixième mois) ;
- allergie aux AINS ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- varicelle ;
- pour les COXIB : affections cardiovasculaires.

L'utilisation des AINS par voie locale est également possible et préférable, car elle montre une efficacité similaire à celle des AINS par voie orale, avec une meilleure tolérance. Elle est particulièrement adaptée chez les personnes à fort risque rénal, cardiovasculaire ou gastro-intestinal.

#### **I.4.1.1.2. Les opioïdes**

En dernière intention, c'est-à-dire en cas d'échec ou de contre-indication à tous les autres traitements ainsi qu'à la chirurgie, chez les personnes jeunes ou d'âge moyen, la SFR recommande l'usage des opioïdes faibles et forts. En effet, leur efficacité est moins importante que les AINS sur les douleurs, elle est jugée « modeste », avec un profil de tolérance assez défavorable. En dépit de ces recommandations, en pratique courante, ils sont fréquemment utilisés (29).

Les opioïdes sont des antalgiques centraux, de palier 2 (faibles, pour les douleurs d'intensité modérée à intense) et 3 (forts, pour les douleurs intenses à sévères). Ils agissent en élevant le seuil de perception de la douleur, par inhibition de sa transmission au niveau central.

Les opioïdes indiqués dans le traitement de l'arthrose sont (par ordre croissant de pouvoir antalgique) :

- pour le palier 2 : poudre d'opium, codéine et tramadol (associés ou non au paracétamol)
- pour le palier 3 : morphine et oxycodone.

Leur prescription doit tenir compte des contre-indications et de leurs effets secondaires.

Les contre-indications de ces opioïdes sont : l'insuffisance respiratoire, l'asthme (sauf le tramadol), l'insuffisance hépatique (pour l'opium) sévère (pour les opioïdes forts) et l'épilepsie non contrôlée (pour le tramadol et les opioïdes forts), ainsi que l'association à certains médicaments, notamment les Inhibiteurs des Monoamines Oxydases (IMAO - pour le tramadol et les opioïdes forts).

#### **I.4.1.1.3. La capsaïcine**

La capsaïcine est le principe actif du piment. Il agit par effet antalgique, par saturation des nocicepteurs cutanés, qui va se manifester par une sensation locale de brûlure puis un effet antalgique (par arrêt de transmission des signaux douloureux au cerveau). C'est une préparation magistrale, dosée à moins de 1%, utilisée par voie cutanée locale et remboursée.

#### **I.4.1.1.4. La duloxétine**

La duloxétine est un antidépresseur qui agit par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Elle est utilisée dans les troubles dépressifs, les douleurs neuropathiques (diabétiques périphériques) et dans le trouble anxieux généralisé, mais également hors AMM dans les douleurs arthrosiques en absence d'alternative thérapeutique. Elle a un délai d'action de deux semaines et possède de nombreuses contre-indications liées à sa classe pharmacothérapeutique (insuffisance hépatique ou rénale sévère, fluvoxamine, ciprofloxacine, médicaments à risque de syndrome sérotoninergique ou torsadogènes, pimozide...), ainsi que de nombreux effets indésirables centraux (nausée, confusion, somnolence, bouche sèche...).

#### **I.4.1.1.5. Les infiltrations intra-articulaires**

Les infiltrations intra-articulaires constituent un bon traitement local des symptômes de l'arthrose qui limite les effets indésirables généraux et permet d'accéder au tissu avasculaire qu'est le cartilage. Les sociétés savantes n'émettent pas les mêmes recommandations en fonction de la localisation de l'arthrose, certaines considérant plus ou moins l'importance d'un effet placebo lié au geste lui-même. Par exemple, concernant les infiltrations de corticoïdes, pour le genou, elles sont fortement recommandées par la SFR et l'ACR mais conditionnellement par l'OARSI ; pour la main elles sont recommandées conditionnellement par l'ACR et recommandées uniquement pour l'arthrose interphalangienne par l'EULAR (36).

##### **I.4.1.1.5.1. Glucocorticoïdes**

Les infiltrations de corticoïdes sont indiquées en cas de poussée inflammatoire (dont celles avec épanchement), pour un soulagement à court terme. Leur efficacité est rapide (de un jour à une semaine après le geste) (37), mais ne persiste que quatre à six semaines (36).

Ce sont des anti-inflammatoires stéroïdiens de synthèse utilisés pour leur action glucocorticoïde [GC] (qui est largement supérieure à leur action minéralocorticoïde, contrairement aux GC naturels). Ils diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, IL8, TNF $\alpha$ ) et d'éicosanoïdes inflammatoires (thromboxane A2, prostaglandines et leucotriènes).

Les contre-indications des GC sont les suivantes : infection active, association à un vaccin vivant atténué et affection psychiatrique sévère non contrôlée. Leur utilisation expose à certains déséquilibres systémiques : essentiellement hyperglycémie et hypertension artérielle. Il existe également un risque lié au geste en lui-même : l'arthrite septique. De manière locale et en cas d'injections répétées, leur utilisation expose au risque de progression accélérée de l'arthrose, par perte de volume cartilagineux (36).

Les corticoïdes injectables indiqués dans l'arthrose sont divisés en deux catégories en fonction de leur durée d'action :

- à action immédiate : bétaméthasone (BETNESOL® et CELESTENE®) ;
- à action prolongée : prednisolone (HYDROCORTANCYL®), méthylprednisolone (DEPO-MEDROL®), triamcinolone (HEXATRIONE® (sous forme hexacétonide) et KENACORT RETARD® (sous forme acétonide)) et bétaméthasone (CELESTENE CHRONODOSE®, DIPROSTENE®).

On peut également les classer par ordre croissant de leur pouvoir anti-inflammatoire :



La SFR privilégie l'utilisation du triamcinolone sous forme hexacétonide (HEXATRIONE®) (32). Elle a notamment pour avantage de n'entraîner que très peu de hausse de la tension artérielle car est dépourvue d'effet minéralocorticoïde. Le choix de la molécule peut également se faire selon les critères précédents et la tolérance du patient à chaque molécule.

#### **I.4.1.1.5.2. Acide hyaluronique**

Les infiltrations d'acide hyaluronique ou viscosupplémentations sont indiquées en cas de gonarthrose symptomatique si l'épanchement est absent ou faible. Leur efficacité est retardée (quatre semaines après l'injection), mais dure plus longtemps que celle des GC (jusqu'à sept mois).

L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane du réseau de protéoglycanes du cartilage. De par ses propriétés viscoélastiques, il sert à lubrifier l'articulation et aide à absorber une partie des contraintes. Les injections vont venir combler le manque et apporter à l'articulation de l'acide hyaluronique de meilleure qualité (car dans l'arthrose sa quantité et sa qualité sont diminuées).

Il existe de nombreuses spécialités sur le marché, toutes déremboursées. D'un point de vue législatif, ce sont des dispositifs médicaux, sauf HYALGAN®. Les spécialités sont : ADANT®, ARTHRUM®, COXARTHURUM®, DUROLANE®, EUFLEXXA®, GO-ON®, HYALEXO®, HYALONE®, OSTENILPLUS®, SINOVIAL®, STRUCTOVIAL®, SYNOCROM® et SYNVISCO-ONE® (38).

Le schéma d'administration varie selon les spécialités (d'une à trois injections).

Ces injections ont un meilleur profil de tolérance que celles de GC. Le risque principal est lié au geste qui doit être réalisé dans des conditions d'asepsie (32).

#### **I.4.1.1.5.3. Plasma riche en plaquettes**

Le PRP est un « plasma concentré en plaquettes obtenu après centrifugation du sang veineux du patient, et dont il est supposé qu'il soit riche en facteurs de croissance anti-inflammatoires ou pro-anaboliques » (36). Il n'y a encore aucune recommandation concernant cette technique, de par l'hétérogénéité des études.

Cette technique fait partie des médecines régénératives, comprenant également la thérapie par cellules souches, actuellement en plein développement.

#### **I.4.1.1.6. Les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente**

Ils sont indiqués en dehors des phases aiguës de la maladie, compte tenu de leur délai d'action. Ils sont de faible efficacité (tous ont été déremboursés) mais sont mieux tolérés que les autres traitements symptomatiques. Certains ont le statut de médicament, les autres de complément alimentaire.

La glucosamine et la chondroïtine sont naturellement présents dans l'articulation. Ils sont présents dans de très nombreux compléments alimentaires, tels que : ARTIXINE®, ERGYCARTIL FORT®, CHONDROSTEO®... où ils sont souvent associés à des plantes et minéraux. Les risques liés à leur utilisation sont résumés dans le tableau suivant (39).

Tableau 4 : Risques liés à l'utilisation des compléments alimentaires à base de glucosamine et chondroïtine

|  | Glucosamine   | Chondroïtine |
|--|---|--------------|
| Diabétique et prédiabétiques, obésité                | Déséquilibre glycémique (la glucosamine étant un sucre) |              |
| Allergie aux crustacés ou insectes                   | Allergie croisée à la chitine                           |              |
| Asthme   | Exacerbation des symptômes                              |              |
| Traitement AVK                                       | Déséquilibre de l'INR                                   |              |
| Alimentation contrôlée en sodium, potassium, calcium | Apport en excès de ces ions                             |              |

Les insaponifiables de soja et d'avocat sont à utiliser avec prudence chez les personnes sous AVK ou ayant des troubles hépatiques. Ils sont contenus dans les spécialités PIASCLEDINE® (médicament) et GIPHAR INSAPONIFIABLES® (complément alimentaire). Ils ont un délai d'action de deux mois.

La diacéréine est un dérivé anthraquinonique utilisé pour ses effets anti-inflammatoires. Comme les autres anthraquinones, retrouvées également dans : l'aloès, le cascara, la rhubarbe, c'est un laxatif stimulant, ce qui explique que son effet indésirable principal soit les diarrhées, qu'elle soit contre-indiquée en cas maladie digestive et qu'elle entraîne des hypokaliémies (donc déconseillée en association avec la digoxine). De plus, elle est contre-indiquée en cas d'antécédent de maladie hépatique et après 65 ans (compte tenu de son hépatotoxicité). Elle a le statut de médicament liste I.

#### I.4.2. Prise en charge non pharmacologique

Les recommandations de 2014 ont été actualisées et réduites en 2019. En effet, ces dernières ne traitent que de l'activité physique et de la perte de poids. Pour avoir une vision plus globale et précise de ce que peut être la prise en charge de l'arthrose, cette partie va résumer les recommandations de 2014 (40) et de 2019 (41).

Les recommandations de l'OARSI de 2014 ont été traduites et commentées par des membres de la SFR. Elles sont avant tout centrées sur le patient.

##### I.4.2.1. Mesures hygiéno-diététiques

Le plus fort niveau de recommandation est attribué aux règles hygiéno-diététiques. Elles consistent d'abord en l'éducation du patient sur les objectifs du traitement et sur l'importance de ces règles non pharmacologiques :

- exercice physique (aérobie, de renforcement/musculation et de mobilisation, y compris dans l'eau) avec kinésithérapie. On distingue deux types d'exercices :
  - type 1 : renforcement neuromusculaire, cardiologique et exercices d'équilibre,
  - type 2 : corps-esprit (Tai Chi ou yoga) (41) ;

- adaptation des activités, avec :
  - port de chaussures et semelles appropriées (compensées du côté controlatéral au compartiment de l'articulation lésée),
  - éventuellement aide à la marche : canne ou béquille (du côté controlatéral à l'articulation lésée), déambulateur (en cas d'atteinte bilatérale),
  - attelles stabilisatrices,
  - orthèses thermoformables (pour la rhizarthrose, à porter la nuit) (42) ;
- perte de poids.

L'objectif est d'obtenir l'adhésion du patient à ces règles, visant à décharger les articulations et ainsi diminuer le recours aux stratégies pharmacologiques, voir chirurgicales. L'OARSI recommande d'ailleurs un contact régulier entre le clinicien et le patient, pour renforcer cette adhésion.

#### **I.4.2.2. Mesures de physiothérapie**

La physiothérapie englobe différentes mesures :

- la TENS ou NeuroStimulation Electrique Transcutanée ;
- la thermothérapie (par le chaud ou par le froid) ;
- l'acupuncture ;
- les ultrasons ;
- la crénothérapie. C'est une technique de balnéothérapie qui utilise des bains d'eau douce minérale naturelle.

#### **I.4.2.3. Mesures chirurgicales**

La chirurgie n'est envisagée qu'après échec de tous les traitements conservateurs précédemment décrits et envisageables chez le patient. C'est un traitement de dernier recours, par exemple, l'arthroplastie du genou n'est envisagée qu'après échec de toute les autres thérapeutiques et dans le cas où les trois critères suivants sont réunis : atteinte symptomatique, structurale et altération de la qualité de vie.

On distingue trois principales techniques chirurgicales : la pose d'une prothèse, l'ostéotomie, l'arthrodèse (en dernier recours), ainsi que le lavage articulaire et le débridement arthroscopique (moins courantes).

#### **I.4.3. Algorithme**

Récemment, l'ESCEO [European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Musculoskeletal Diseases] a publié un algorithme récapitulatif des mesures dans la prise en charge de l'arthrose du genou (43), présenté dans l'annexe 1.

## **I.5. Prise en charge complémentaire**

En plus de tous les traitements recommandés par les sociétés savantes, il existe d'autres possibilités pour prendre en charge l'arthrose au comptoir : les compléments alimentaires, l'aromathérapie et l'homéopathie (non traitée ici).

### **I.5.1. Compléments alimentaires**

En plus des anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente qui font l'objet de recommandations, d'autres molécules ont fait l'objet d'études dans l'arthrose : le SAM-E [S-adénosyl-L-méthionine] (non commercialisé en France), les acides gras oméga-3 et le GLA [Acide gamma-linolénique], MSM [méthyl sulfonyle méthane], le silicium et l'huile de Krill. Mais entre 2012 et 2014, les autorités sanitaires européennes, ont interdit certaines allégations santé (concernant le maintien d'une bonne santé articulaire ...) par manque d'études suffisamment solides sur leur efficacité (44).

La phytothérapie a également sa place dans la prise en charge de l'arthrose. En effet, de nombreuses plantes à visée anti-inflammatoire entrent dans la composition de compléments alimentaires : les racines d'harpagophytum, les feuilles et baies de cassis, les feuilles d'ortie dioïque, l'écorce de saule blanc, les sommités fleuries de reine des prés et les rhizomes de curcuma(45), mais également : les feuilles de frêne, les capitules d'arnica, les fruits du piment et la résine de la boswellie. Toutes ont fait l'objet d'études cliniques dans la prise en charge des douleurs articulaires. Certaines plantes utilisées dans la médecine traditionnelle chinoise ont été introduites dans la pharmacopée européenne, mais ne sont pas encore retrouvées dans les compléments alimentaires actuellement commercialisés : l'eucommia, le mandarinier, la magnolia et le sinomenium (46).

### **I.5.2. Aromathérapie**

L'association d'huiles essentielles à visée anti-inflammatoire aide à diminuer la douleur. Le docteur Françoise Couic-Marinier, dans son livre « Le guide terre vivante des huiles essentielles, deuxième édition » l'associe à la thermothérapie : elle recommande l'utilisation d'une synergie d'huiles essentielles en massage sur l'articulation concernée, suivi de l'application de chaleur (47). La préparation, détaillée en annexe 2, se compose d'une huile vierge ainsi que de quatre huiles essentielles : de genévrier, de gaulthérie odorante ou couchée, d'eucalyptus citronné et de romarin camphré.

Les huiles essentielles de genévrier, d'eucalyptus (sans précision de l'espèce) et de romarin officinal (sans précision du chémotype) ont fait l'objet d'essais cliniques dans des maladies rhumatismales : dans la polyarthrite rhumatoïde pour le genévrier et le romarin et dans l'arthrose pour l'eucalyptus. Ces essais ont montré leur efficacité sur la douleur et la fonction articulaire, lorsqu'elles étaient utilisées en massage (48). La gaulthérie n'a pas fait l'objet d'essai clinique dans l'arthrose mais son activité anti-inflammatoire est bien connue (49).

## II. L'arthrose métabolique

---

### II.1. Le syndrome métabolique

#### II.1.1. Définition

Le syndrome métabolique, aussi appelé syndrome X ou syndrome de Reaven touche 38 % des femmes et 41 % des hommes en Europe (50). C'est un ensemble de maladies métaboliques. Sa définition a beaucoup évolué depuis sa découverte en 1988. La dernière, datant de 2009, est celle admise par la Fédération internationale du Diabète et l'Association Américaine de Cardiologie qui le définissent comme l'association d'une obésité abdominale avec au moins deux des facteurs suivants :

- un taux de triglycérides supérieur ou égal à 1,7 mmol/L ou un traitement hypotriglycéridémiant
- un taux de HDL inférieur à 1,03 mmol/L pour un homme ou à 1,29 mmol/L pour une femme
- une pression artérielle supérieure ou égale à 130/85 mmHg ou un traitement antihypertenseur
- une glycémie veineuse à jeûn supérieure ou égale à 5,6 mmol/L ou un traitement antidiabétique.

L'obésité abdominale est définie, pour les sujets européens, par un tour de taille supérieur à 94 cm pour un homme, ou à 80 cm pour une femme. Les standards sont différents selon l'origine du sujet. Elle est corrélée à l'excès de tissu adipeux viscéral.

Il est à noter que cette définition prend en compte le risque cardiovasculaire avant correction par des traitements. En effet, sont pris en compte les facteurs de risque, même corrigés, par exemple une hypertension stabilisée sous traitement. De cette définition se dégagent les quatre facteurs métaboliques, aussi appelés « quatuor mortel » : l'obésité centrale abdominale, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle et le diabète de type 2. Ce syndrome exposant le corps à un état pro-thrombogène et pro-inflammatoire, est lié à un risque cardiovasculaire accru (51).

#### II.1.2. Physiopathologie

La physiopathologie du syndrome métabolique n'est à ce jour pas encore élucidée. On pense que l'obésité viscérale de localisation abdominale, l'inflammation chronique de bas grade, le stress oxydatif et un état de résistance à l'insuline en seraient à l'origine (51). Selon l'hypothèse de Eckel, la graisse abdominale hypertrophiée libérant en excès des acides gras libres est au centre de la physiopathologie. Cet amas graisseux est considéré comme un organe métaboliquement actif (52).



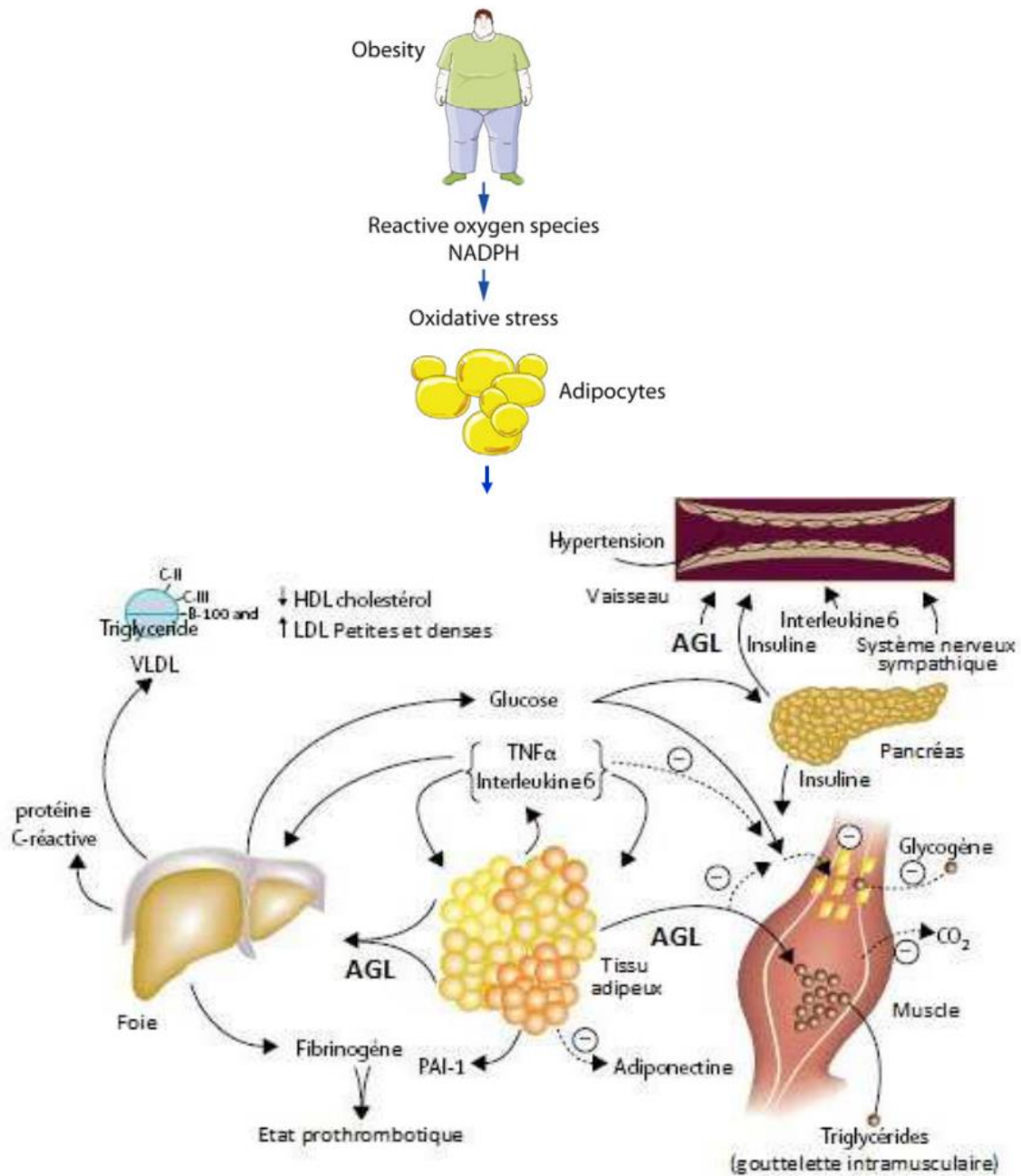


Figure 12 : Physiopathologie du syndrome métabolique : résistance à l'insuline avec flux d'acides gras (53)

La sédentarité et un excès d'apport calorique amène à un surplus de triglycérides à l'origine de l'obésité. Selon certains facteurs individuels : génétique, réponse inadaptée au stress et tabagisme, ces triglycérides se stockent préférentiellement au niveau viscéral et particulièrement abdominal, plutôt qu'au niveau sous-cutané. Ce tissu adipeux viscéral est lié au syndrome métabolique par deux aspects : sa fonction de stockage des acides gras, et sa fonction endocrine de production des adipokines (51). L'obésité serait à l'origine d'un stress oxydatif, entraînant ce dysfonctionnement adipocytaire, via l'augmentation d'espèces réactives de l'oxygène et de l'expression de la NADPH-oxydase.

### II.1.2.1. Fonction de stockage des acides gras

Dans le syndrome métabolique, il y a une altération du métabolisme des acides gras libres, aussi appelés acides gras non estérifiés (51).

Le tissu adipeux viscéral se distingue du tissu adipeux sous-cutané par deux aspects. D'une part, il est drainé directement par le système porte. D'autre part, il est le siège d'une plus grande lipolyse, du fait de deux facteurs : une stimulation par le système sympathique, innervant le tissu adipeux et une moindre sensibilité à l'insuline et donc à son action anti-lipolytique. Ces deux particularités, couplées à un excès de stockage des acides gras libres dans cette zone, entraînent une augmentation du flux portal d'acides gras libres (AGL) (51). Les AGL en excès dans les adipocytes sont envoyés vers le foie, les muscles et les vaisseaux.

*Au niveau hépatique*, ils entraînent une augmentation de la production de glucose, de triglycérides, de fibrinogène, de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) et de la protéine-C-réactive. L'augmentation de la production de glucose, ainsi qu'une diminution de son stockage musculaire et adipocytaire amène à une hyperglycémie, responsable de la glycation des apolipoprotéines et de l'oxydation des lipoprotéines (52). L'augmentation de la production de triglycérides est directement liée à l'augmentation de la quantité de ses substrats : les acides gras libres. En effet, les triglycérides sont la forme de stockage des acides gras. Elle conduit à une hypertriglycéridémie. Ces triglycérides sont intégrés dans des lipoprotéines de très basse densité, les VLDL : des lipoprotéines composées en majorité de triglycérides, qui constituent une des formes de transport des triglycérides. Les VLDL sont ensuite sécrétées dans la circulation sanguine où elles se décomposent, sous l'action de la lipoprotéine lipase de l'endothélium vasculaire, en : triglycérides et LDLc. Les triglycérides présents en excès se logent dans le noyau des lipoprotéines du cholestérol : les LDLc et HDLc. Les LDLc se font petites et denses car leur contenu en triglycérides a augmenté, elles sont plus athérogènes et les HDLc - composées uniquement de cholestérol - laissent place à des VLDLc, composées en majorité de triglycérides et en minorité de cholestérol. Les HDLc servent au transport du cholestérol des tissus vers le foie, donc leur diminution entraîne une accumulation de cholestérol dans les tissus. D'autre part, il y a diminution de la dégradation de l'apolipoprotéine B, contenue dans les VLDLc et LDLc, favorisant la formation de ces dernières. L'augmentation du taux de fibrinogène et de PAI-1 - une protéine responsable de l'hypercoagulabilité – induisent un état prothrombotique.

Tableau 5 : Principales anomalies des lipoprotéines du syndrome métabolique (52)

| Lipoprotéine | Taux Plasmatiques | Anomalies cinétiques | Anomalies qualitatives                |
|--------------|-------------------|----------------------|---------------------------------------|
| VLDL         | ↗                 | ↗ Production         | ↗ VLDL <sub>1</sub> (grande taille)   |
| LDL          | Normal            |                      | LDL petites et denses<br>Riches en TG |
| HDL          | ↘                 | ↗ catabolisme        | ↗ Oxydation<br>Riches en TG           |

*Au niveau musculaire*, il y a accumulation des triglycérides sous forme de gouttelettes. Ce phénomène peut s'expliquer de deux manières : soit par un excès d'apport, soit par un défaut d'utilisation d'AGL. Soit l'excès d'AGL entraîne un dépassement des capacités de

stockage normales, d'où un stockage dans des localisations ectopiques, soit il existe un défaut d'oxydation mitochondriale des AGL au niveau musculaire.

*Au niveau vasculaire*, on constate l'installation d'athérosclérose, notamment due à l'action de l'insuline, du système nerveux sympathique et des acides gras libres. Le système nerveux sympathique, libère des catécholamines responsables de la lipolyse, physiologique en période de jeûne et accrue en cas de syndrome métabolique. De plus, l'hyperglycémie stimule le *pancréas* qui augmente la sécrétion d'insuline et donc à terme cause une hyperinsulinémie chronique compensatoire, jusqu'à épuisement des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans qui la sécrètent. Cette hyperinsulinémie provoque une rétention rénale de sodium pouvant être à l'origine d'une hypertension artérielle (54).

*Au niveau du foie, du tissu adipeux et des muscles*, l'excès d'acides gras libres entraîne une diminution de la sensibilité des récepteurs à l'insuline, qui va amplifier les phénomènes décrits précédemment. Cette insulinorésistance induite empêche l'insuline d'exercer ses rôles physiologiques : le stockage du glucose sous forme de glycogène, l'inhibition de la lipase hormono-sensible et de la production des VLDL et l'activation de la lipoprotéine lipase :

- l'insuline permet le stockage du glucose sous forme de glycogène. En conséquence, le glucose n'entre plus dans ces cellules, donc n'y est plus stocké. Il y a donc une hyperglycémie et une diminution des formes de stockage du glucose, dans le foie et les muscles : le glycogène ;
- dans le tissu adipeux devenu insulinorésistant, l'insuline n'assure plus son rôle anti-lipolytique d'inhibition de la lipase hormono-sensible - qui hydrolyse les triglycérides et acides gras - donc il y a augmentation de cette hydrolyse et en découle une augmentation de la libération d'acides gras libres dans le sang, qui vont à leur tour être envoyés vers le foie, les muscles et les vaisseaux. De plus, au niveau des hépatocytes devenus insulinorésistants, l'insuline n'inhibe plus la production des VLDL et d'apoB. Or, physiologiquement elle joue un rôle prépondérant en diminuant de plus de moitié ces productions (52). La conséquence est une augmentation des VLDL, par une augmentation de leur production et de leurs composants : les apoB et les acides gras ;
- l'insuline active la lipoprotéine lipase. La lipoprotéine lipase est une enzyme retrouvée dans le tissu adipeux et l'endothélium vasculaire. Elle hydrolyse les triglycérides des chylomicrons et des VLDLc, en acides gras et glycérol. Les chylomicrons deviennent alors des chylomicrons remnants – lipoprotéine dérivant du métabolisme des chylomicrons - c'est-à-dire plus riches en cholestérol qu'en triglycérides et les VLDLc deviennent des LDLc, composés essentiellement de cholestérol. En cas d'insulinorésistance, la lipoprotéine lipase n'est plus activée, il y a donc diminution du catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides : les chylomicrons et les VLDLc (52).

### **II.1.2.2. Fonction endocrine de production des adipokines**

Dans le syndrome métabolique, le tissu adipeux viscéral produit en excès des adipokines (51) qui permettent de faire le lien entre l'obésité et les processus moléculaires conduisant à : la résistance à l'insuline, l'inflammation, la dyslipidémie et l'athérosclérose. Il

s'agit d'une famille de médiateurs à diffusion systémique par voie sanguine, pouvant exercer leur action à distance de leur lieu de production, de manière endocrine et paracrine. Elles portent également le nom d'adipocytokines ou de cytokines adipocytaires. Les plus connues sont : la leptine, l'adiponectine et la visfatine. Dans l'arthrose métabolique, elles modulent les équilibres pro/anti-inflammatoire et anabolique/catabolique.

L'excès d'acides gras libres entraîne une hypertrophie des adipocytes, qui entrent alors en état hypoxique (50). Cette hypoxie est détectée comme un signal pro-inflammatoire conduisant à une augmentation des adipokines pro-inflammatoires et à une diminution des adipokines anti-inflammatoires. Parmi les adipokines pro-inflammatoires, on trouve des facteurs chimiotactiques, des cytokines pro-inflammatoires (interleukines : IL1- $\beta$  et IL6, facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )), la leptine, l'adiponectine, la résistine, le RPB4 et l'Inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1). Parmi les adipokines, on compte aussi : la visfatine, l'omentine, l'apeline, la ghréline, l'adipsine, l'adrénomédulline et la vaspine (55). Ces adipokines interagissent entre elles. Par exemple, la résistine exerce son action pro-inflammatoire en partie en augmentant les cytokines pro-inflammatoires, telles que TNF- $\alpha$ . Ce dernier augmente la lipolyse, point de départ du syndrome métabolique, amenant à une résistance à l'insuline et à l'hypertension artérielle (51).

Il est à noter que la classification des cytokines diffère selon les auteurs, certains ne considérant que : la leptine, l'adiponectine, la résistine, la visfatine, l'omentine, l'apeline, la ghréline, l'adipsine l'adrénomédulline et la vaspine comme membres de cette famille, alors que d'autres auteurs y ajoutent : les cytokines pro-inflammatoires, le RPB4 et le PAI-1. De toutes les adipokines, la mieux connue est la leptine et en l'état actuel des connaissances, c'est celle qui joue le plus grand rôle dans le syndrome métabolique.

### II.1.3. Prévention

Parmi les facteurs de risque, beaucoup sont modifiables : l'inactivité physique, le régime alimentaire occidental, la consommation de boissons sucrées, d'alcool et de tabac. De plus, chacun des facteurs métaboliques participe à l'altération des fonctions cardiovasculaires. C'est pourquoi les mesures pour prévenir le syndrome métabolique sont les mêmes que celles pour maintenir une bonne santé cardiovasculaire :

- pratiquer une activité physique aérobie (marche rapide, jogging, cyclisme, natation ...) régulière, c'est-à-dire au moins 30 minutes par jour, 5 fois par semaine ;
- avoir une alimentation saine et équilibrée : riche en fruits et légumes, favoriser les graisses insaturées oméga 3 et 9, diminuer les graisses saturées et limiter le sel ;
- éviter alcool et tabac (56).

L'activité physique, les mesures visant à rééquilibrer l'alimentation et les restrictions en termes de consommation d'alcool font d'ailleurs partie intégrante du quatrième plan national nutrition santé (PNNS4) qui promeut l'amélioration de la santé.

Les médicaments ne doivent être envisagés que conjointement à cette stratégie hygiéno-diététique. L'objectif étant avant tout de diminuer l'amas de graisse abdominal, celui-ci étant à l'origine du syndrome métabolique et du risque vasculaire (57).

## II.2. Physiopathologie de l'arthrose métabolique

Le syndrome métabolique touche 59% des patients arthrosiques (58), contre 23% de la population générale (5), selon les chiffres de la cohorte NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey). Il augmente le risque ou la progression de l'arthrose via le rôle propre de chacun de ses symptômes et via leur rôle cumulatif (4). Par exemple, le risque d'arthrose digitale est multiplié par 1,4 en cas de surpoids, et par 2,3 en cas de l'association du surpoids avec le diabète et l'hypertension (13). L'accumulation de facteurs métaboliques augmente le risque et la gravité de l'arthrose. De même, la présence de marqueurs du syndrome métabolique est positivement associée à la présence d'arthrose (59). Un sujet atteint du syndrome métabolique développe une arthrose plus jeune et plus sévère (60), plus inflammatoire et plus douloureuse (61).

L'arthrose associée au syndrome métabolique est un des phénotype clinique d'arthrose. Elle est parfois suggérée comme cinquième élément du syndrome métabolique car elle en partage les mêmes mécanismes : l'inflammation de bas grade chronique ou méta-inflammation et le stress oxydatif, et que le syndrome métabolique est plus fréquent chez les arthrosiques que dans la population générale (60). L'inflammation de bas grade, créée principalement par l'obésité abdominale, le diabète et la dyslipidémie, entraîne une inflammation articulaire à l'origine d'une déstabilisation de l'équilibre anabolisme/catabolisme des tissus articulaires, menant au déclenchement de la cascade arthrogène. Ce phénomène de méta-inflammation est également retrouvé lors du vieillissement et l'on sait que l'arthrose et le syndrome métabolique sont liés à l'âge. Le concept d'inflammation liée à l'âge, en anglais : « inflammaging » est alors apparu, mais l'âge ne faisant pas partie des facteurs métaboliques, nous n'en ferons pas état ici (13). Nous nous concentrerons sur les mécanismes par lesquels chaque facteur métabolique indépendant induit une méta-inflammation et/ou un stress oxydatif à l'origine de l'arthrose.

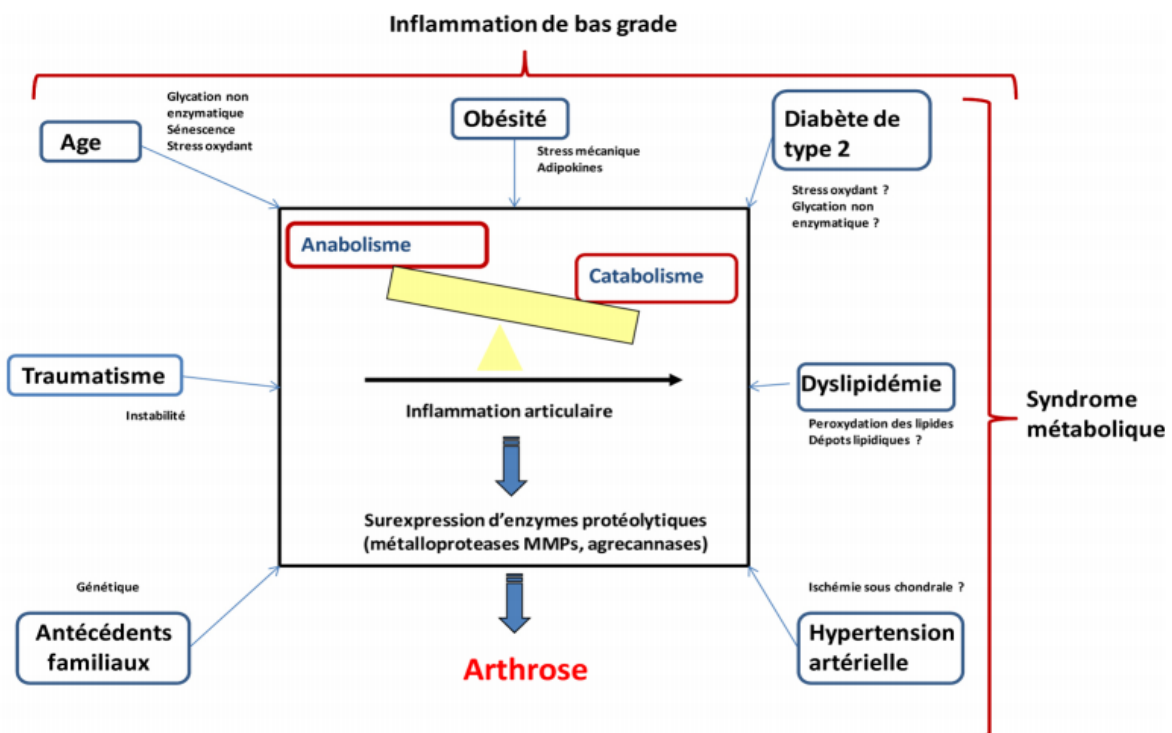


Figure 13 : Liens entre syndrome métabolique, inflammation de bas grade et arthrose (13)

Plus récemment, une nouvelle hypothèse, complémentaire de celle précédemment décrite a été avancée. Le lien entre arthrose et syndrome métabolique serait un dysfonctionnement mitochondrial, causé par certains des facteurs de risque du syndrome métabolique : l'excès d'apports alimentaires, l'inactivité physique et la sédentarité. Ce dysfonctionnement est responsable d'anomalies du tissu adipeux – correspondant à l'obésité abdominale – et du pancréas – correspondant au diabète de type deux, entraînant respectivement une lipotoxicité et une glucotoxicité, à l'origine de dommages systémiques : musculaires, cardiaques, hépatiques, vasculaires et articulaires : l'arthrose (29),(62).

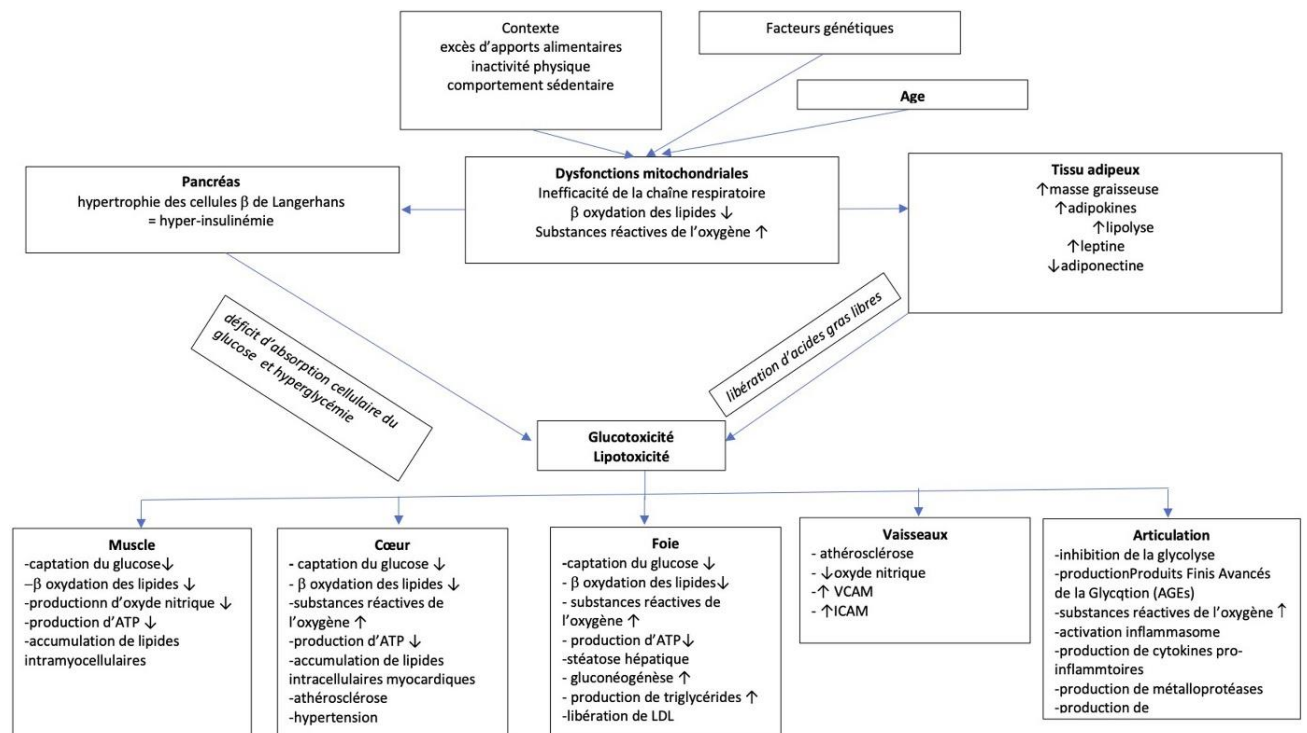


Figure 14 : La dysfonction mitochondriale générale et les conséquences sur les différents appareils (29)

### II.3. Implication de chacun des facteurs métaboliques

Le syndrome métabolique est associé à une augmentation du risque de gonarthrose et d'arthrose digitale avec un effet indépendant, c'est-à-dire après exclusion des facteurs de confusion et un effet cumulatif de chacun des facteurs métaboliques (63). L'implication de chacun des facteurs métaboliques est résumée dans le schéma suivant.



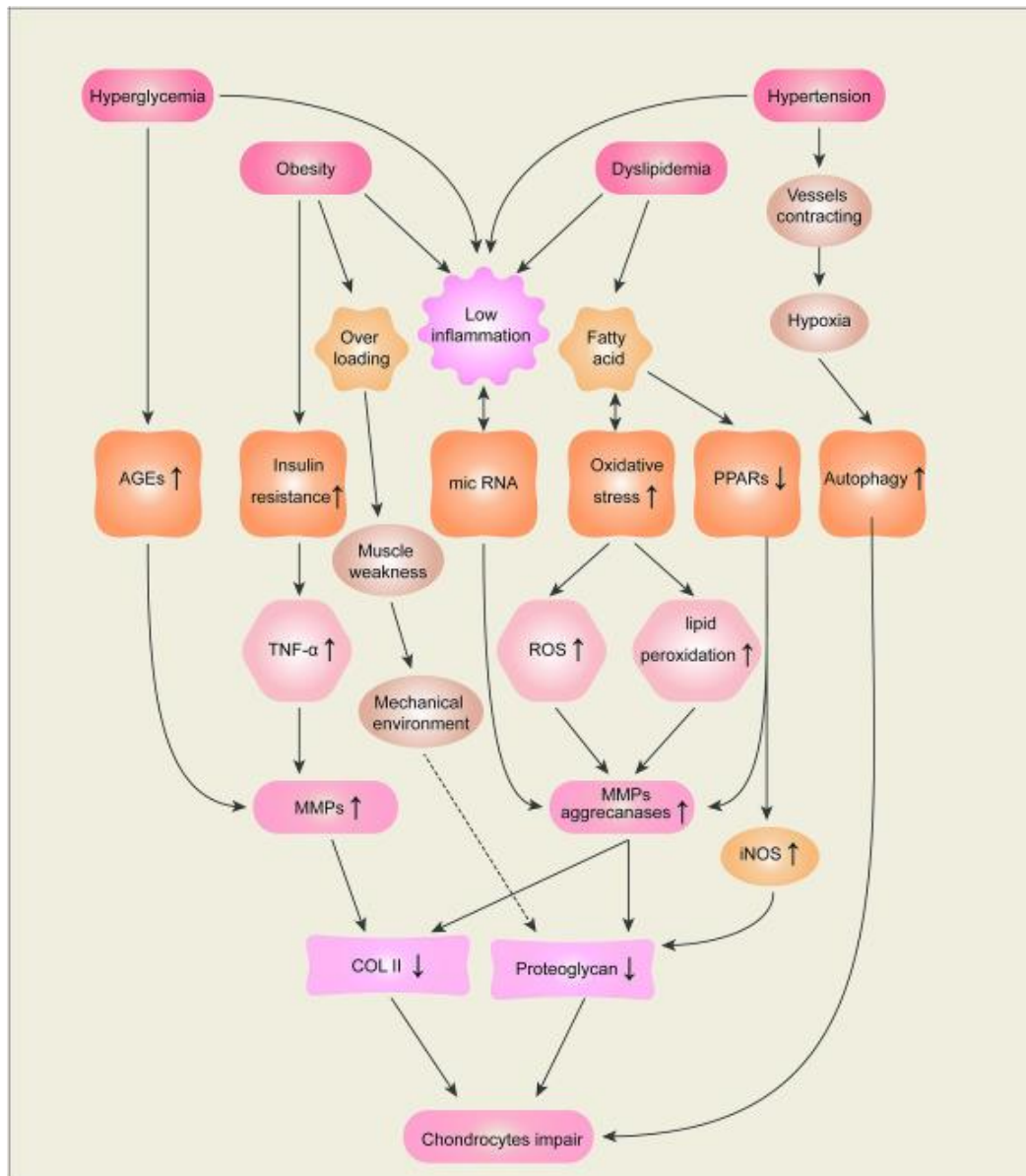


Figure 15 : Implication de chacun des facteurs métaboliques dans l'atteinte chondrocytaire (58)

### II.3.1. Obésité

L'obésité serait à l'origine de la moitié de tous les types d'arthrose et associée à une évolutivité accrue ainsi qu'à la douleur (29),(64). De même, le degré d'obésité est proportionnel au risque d'arthroplastie dans l'arthrose des genoux, des mains et des hanches (65).

#### II.3.1.1. Particularité de la graisse viscérale

Une des caractéristiques du syndrome métabolique est la présence d'une obésité abdominale ou centrale androïde, c'est-à-dire un excès de graisse blanche viscérale au niveau du ventre. Chez l'Homme, le tissu adipeux est majoritairement blanc. Ce tissu adipeux blanc a deux types de localisations - mis à part les tissus adipeux de soutien et de la moelle osseuse - et selon celle-ci, n'entraîne pas les mêmes effets :

- le tissu adipeux sous-cutané est présent sur l'ensemble du corps, avec une répartition androïde chez l'homme (ventre, nuque, épaules) et gynoïde chez la femme (cuisses, hanches, fesses). Il exerce un rôle de stockage des triglycérides et de thermorégulation ;
- le tissu adipeux viscéral ou intrapéritonéal, se situe plus profondément : à l'arrière des muscles abdominaux, autour des viscères. Il exerce un rôle dans le stockage des triglycérides et un rôle métabolique endocrine. C'est une source endocrine : d'œstrogènes et de médiateurs pro-inflammatoires : adipokines, cytokines, prostaglandines ... (63),(66), agissant à distance sur les tissus périphériques, notamment articulaire. Présent en excès, ce tissu est responsable d'obésité abdominale, qui est un des facteurs métaboliques permettant de définir le syndrome métabolique.

Il est important de différencier deux concepts :

- obésité et surpoids : on parle de surpoids lorsque l'IMC est compris entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup> et d'obésité lorsqu'il dépasse 30 kg/m<sup>2</sup> ;
- obésité abdominale : on parle d'obésité abdominale lorsque le tour de taille est supérieur à 80 cm chez la femme et 94 cm chez l'homme, pour la population européenne. Dès lors, on peut avoir une obésité abdominale avec un IMC et un poids normal, c'est-à-dire sans être en surpoids ou obèse. Ce type d'obésité expose à un risque de dyslipidémie athérogène plus important (67).

### II.3.1.2. Stress mécanique et biologique

L'obésité expose à un risque plus important d'arthrose (68). Elle entraîne deux types de stress sur l'articulation : un stress mécanique et un stress biologique. Cela permet de distinguer au sein de cette même population obèse, deux sous-phénotypes d'arthrose métabolique liée à l'obésité, en fonction du stress initiateur et prépondérant :

- celle majoritairement liée au stress mécanique, qui concerne les articulations porteuses ;
- celle liée au stress métabolique, qui concerne l'arthrose digitale (69),(55).

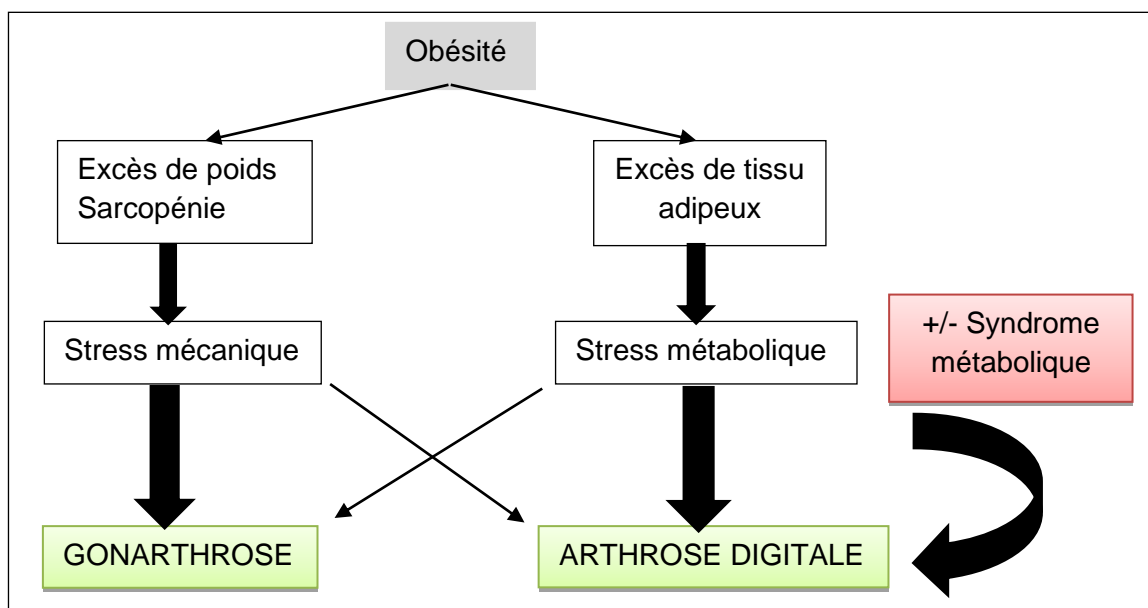


Figure 16 : Impact des stress métabolique et mécanique sur l'arthrose liée à l'obésité (69)



De plus, l'importance du stress biologique serait variable en fonction du sexe (69).

#### **II.3.1.2.1. Stress mécanique**

En cas de surpoids : un stress mécanique excessif est détecté par les mécanorécepteurs des chondrocytes et des cellules de l'os sous-chondral et entraîne la cascade pro-inflammatoire et pro-dégradative, commune à tous les types d'arthrose, ainsi qu'un épaissement de l'os sous-chondral. Ce stress explique l'arthrose des articulations **porteuses** : hanches et genoux. En effet, l'obésité multiplie par 5 le risque de développer une arthrose du genou (13) et par 2 celui d'arthrose de la hanche (63). Cependant, de nombreuses personnes obèses ne souffrent pas d'arthrose. En effet, l'IMC - qui permet de définir l'obésité - n'est pas le meilleur indicateur. Une corrélation plus fine est retrouvée avec le tour de taille car elle reflète l'effet systémique de l'obésité. Par exemple, il a été démontré que « la moitié de l'effet total d'un IMC élevé sur l'arthrose du genou peut être médié par la leptine », la leptine étant un marqueur des effets systémiques de l'obésité (68).

#### **II.3.1.2.2. Stress biologique**

En cas d'obésité de localisation abdominale, un stress biologique est dû aux adipokines, synthétisées principalement par le tissu adipeux viscéral et en moins grande quantité par les chondrocytes, les synoviocytes et le tissu graisseux de Hoffa. Les adipokines entraînent un stress oxydant et la production d'autres cytokines qui induisent une inflammation chronique de bas grade systémique, responsable d'une dérégulation des processus inflammatoires. En résulte une dégradation de l'articulation. Ce stress explique le rôle de l'obésité dans l'arthrose des articulations non porteuses, dont les mains. En effet, l'obésité multiplie par 2 le risque de développer une arthrose digitale (13). L'obésité centrale est corrélée au nombre d'articulations douloureuses et il semblerait même qu'elle entraîne une apparition plus précoce de la douleur (64). On peut noter que parmi les articulations non porteuses, se trouvent aussi les épaules, mais très peu d'études se sont penchées sur le rôle de l'obésité centrale sur cette localisation d'arthrose (68).

#### **II.3.1.2.2.1. Adipokines**

##### **II.3.1.2.2.1.1. Cytokines**

##### **II.3.1.2.2.1.1.1. Chimiokines**

Les chimiokines ou chémokines sont une famille de cytokines chimiotactiques. Certaines stimulent l'afflux de cellules immunitaires vers la membrane synoviale, leur prolifération, leur activation et la production de cytokines et d'enzymes cataboliques. La membrane synoviale se voit infiltrée par des cellules de l'immunité, majoritairement des cellules de l'immunité innée : les monocytes. Parmi les chimiokines, on trouve la Protéine Chimiotactique des Monocytes (MCP1), aussi appelée ligand du motif CC2 (CCL2), qui est la plus étudiée. Son taux sérique et synovial est augmenté en cas d'arthrose. Elle favorise l'inflammation en recrutant des monocytes, des lymphocytes T et des cellules natural killer. Elle est aussi responsable d'un déséquilibre de la balance synthèse/dégradation de la matrice extracellulaire du cartilage. D'autres auraient un rôle inverse, dont CXCL6 (15).

### **II.3.1.2.2.1.1.2. Cytokines pro-inflammatoires :**

Les cytokines pro-inflammatoires les plus impliquées dans la cascade arthro-gène sont : IL-1, IL-6, IL-15, IL-17, IL-18 et TNF- $\alpha$ , parmi lesquelles les plus connues sont IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$ . Ces dernières sont abondamment retrouvées dans les tissus arthrosiques.

IL-1 $\beta$  agit en déstabilisant l'équilibre synthèse/dégradation de la matrice extracellulaire du cartilage. Elle diminue la production de certains de ces composants : le collagène de type II et l'aggrécane et augmente le catabolisme en induisant les enzymes chondrolytiques : métalloprotéinases (MMPs) et aggrécanasés (ADAMTs). Elle augmente également la production de facteurs pro-oxydants : les espèces réactives de l'oxygène et l'oxyde nitrique et de facteurs inflammatoires tels que PGE2. Son rôle pro-inflammatoire est potentialisé par sa capacité à induire sa propre expression et celle d'autres cytokines pro-inflammatoires : IL-6, IL-8 et TNF- $\alpha$ . IL-6 n'agit que sur la balance synthèse/dégradation de la matrice. TNF- $\alpha$  agit par les mêmes mécanismes qu'IL-1 $\beta$  (15) et participe en plus à la résistance à l'insuline (70).

### **II.3.1.2.2.1.2. Leptine**

#### **II.3.1.2.2.1.2.1. Généralités**

La leptine est une hormone pléiotrope pro-inflammatoire produite à partir des adipocytes du tissu adipeux blanc et les cellules présentes dans l'articulation (71). Le tissu adipeux blanc, la membrane synoviale et le coussinet de Hoffa en sont les principales sources, alors que les chondrocytes et les ostéoblastes en produisent en moins grande quantité (68). Dans l'obésité, son taux sérique est élevé et il y a résistance à son action. De même, sur le modèle animal, des souris déficientes en leptine ou son récepteur ne développent pas d'arthrose (55). Dans les situations où elle est surexprimée, elle favorise les phénomènes d'auto-immunité et d'inflammation chronique, expliquant son rôle pro-inflammatoire (71). Dans l'arthrose, son taux élevé pourrait signer un état de résistance à son action, mais cette hypothèse n'a pas encore été prouvée (68).

La leptine permet de réguler la balance énergétique et donc la masse grasse, en favorisant la consommation d'énergie et par son effet anorexigène, c'est-à-dire en modulant l'appétit. Elle régule également la réponse immunitaire et le métabolisme du cartilage et de la synoviale. Elle est également impliquée dans les phénomènes d'athérosclérose et d'angiogenèse (51). Des études plus récentes suggèrent qu'elle ait un rôle dans le métabolisme des lipides et la sensibilité à l'insuline (59).

En cas de résistance ou de carence en leptine, peuvent se développer différentes maladies, dont l'obésité - dans laquelle le taux de leptine est élevé mais il y a une résistance à son action - et le diabète, deux facteurs métaboliques.

Son taux est régulé par différents facteurs : augmenté en cas de prise alimentaire, par exemple par l'insuline, les glucocorticoïdes, la noradrénaline et la voie inflammatoire de la COX-2 et diminuée par la mélatonine et les activateurs de l'adénylate cyclase.

La leptine agit en se fixant sur son récepteur - comprenant six isoformes, dont seule la longue est capable de transduire intégralement le signal : LEPRb - qui va se dimériser et être phosphorylé. Ceci active des voies de signalisation intracellulaires, essentiellement la voie JAK2/STAT3, et dans une moindre mesure les voies MAPK et PI3K.

### II.3.1.2.2.1.2.2. Rôle dans l'arthrose

La leptine est produite par : les chondrocytes, les synoviocytes et le coussinet adipeux de Hoffa. Les chondrocytes, les ostéoblastes et certaines cellules immunitaires expriment le récepteur LEPRb (71).

Le taux sérique de leptine est corrélé au taux de masse grasse total, au tour de taille, à son taux synovial, à la douleur, à la densité minérale osseuse, à la sévérité de l'arthrose, notamment au pincement radiologique dans la coxarthrose et à la perte cartilagineuse à l'IRM (58),(72),(59), ainsi qu'au risque de progression de l'arthrose de la main (68). Néanmoins, certaines études considèrent que ces associations ne sont pas statistiquement significatives après ajustement des facteurs de confusion : l'âge, la durée des symptômes et la radiologie. « *Les résultats contradictoires de ces études cliniques pourraient être attribués à l'hétérogénéité des facteurs de confusion* » et justifieraient la réalisation de plus vastes études (59). D'autre part, le taux de leptine s'avère plus élevé chez les sujets arthrosiques présentant un syndrome métabolique par rapport à ceux n'en présentant pas, ce qui renforce le lien entre leptine et arthrose métabolique (59). De plus, ce lien a été prouvé indépendamment de l'IMC, ce qui montre que c'est l'adiposité viscérale - et non globale -, source d'adipokines qui favorise l'arthrose. Comme l'a montré *Griffin et al.* : « *La graisse corporelle, en soi, peut ne pas être un facteur de risque de dégénérescence articulaire [...] l'adiposité en absence de signalisation de la leptine est insuffisante pour induire une inflammation systémique et une arthrose du genou* » (59). Suite à l'augmentation des taux de leptine, on constate une augmentation de l'expression de son récepteur. Elle est liée à l'avancement de la maladie, en effet son expression est plus importante dans les zones les plus dégradées que dans les zones les plus épargnées (68),(71).

#### Cartilage :

Il a été montré que selon le niveau d'exposition du récepteur à son ligand, la réponse cellulaire n'était pas la même. En effet, en cas d'exposition faible et courte à la leptine, celle-ci a un effet protecteur sur le cartilage. Alors qu'en cas d'exposition continue - ce qui est le cas dans l'obésité -, il y a altération de la viabilité et des sécrétions des chondrocytes. On parle d'action pro-dégradative. D'une part, il y a augmentation de l'apoptose des chondrocytes, par activation de la voie mTOR et diminution de leur autophagie et de leur prolifération (59),(71). D'autre part, il y a modification de leur sécrétions, dans le sens d'une chondrolyse, par activation des voies JAK2, MAPK, NF-kB et ROCK (58). Il y a induction de la NO-synthase, qui entraîne une sécrétion de NO, elle-même responsable de la production de MMP (1,3 et 13) et d'ADAMTS (4, 5 et 9) qui clivent : collagène, élastine et aggrecane. En plus de ces effets sur les chondrocytes, il y a mise en place d'une réaction inflammatoire par sécrétion de cytokines et autres médiateurs pro-inflammatoires tels que : IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , et PGE2 et activation de la COX2, ce qui va entretenir et amplifier le phénomène de chondrolyse déjà en place. Toutes ces réactions sont interconnectées et se potentialisent l'une l'autre, par exemple les cytokines pro-inflammatoires sécrétées augmentent la production des MMP, de même le NO augmente la sécrétion de ces mêmes cytokines.

Outre ce rôle catabolique, la leptine a montré un rôle anabolique en augmentant la synthèse chondrocytaire d'IGF-1 et TGF $\beta$  : deux facteurs de croissance retrouvés dans la première phase de la cascade arthro-gène et qui favorisent la synthèse des ostéophytes.

### Os sous-chondral :

Le leptine est aussi produite par les ostéoblastes par lesquels elle régule la densité minérale osseuse en favorisant le remodelage osseux (71). Elle augmente leur prolifération et donc l'ossification du cartilage, par activation du gène ostéogénique (58). En résulte une augmentation de l'épaisseur de l'os sous-chondral (68). Le rôle de la leptine sur le remodelage de l'os sous-chondral n'est aujourd'hui par entièrement compris, il reste à découvrir son action sur les ostéoclastes.

### Cellules immunitaires :

D'autre part, la leptine favorise les phénomènes d'auto-immunité en induisant la prolifération des cellules progénitrices hématopoïétiques CD34+ et de leurs lignées, pour certaines leur migration et leur activation ainsi que la sécrétion de cytokines inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-12), qui agiront au niveau du cartilage et de l'os sous-chondral. Elle possède une activité chemoattractante envers les monocytes et macrophages, ce qui favorise la dégradation du cartilage (71). Elle favorise également l'expression de la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire-1 (VCAM-1) qui permet l'infiltration des cellules immunitaires dans le tissu articulaires (68).

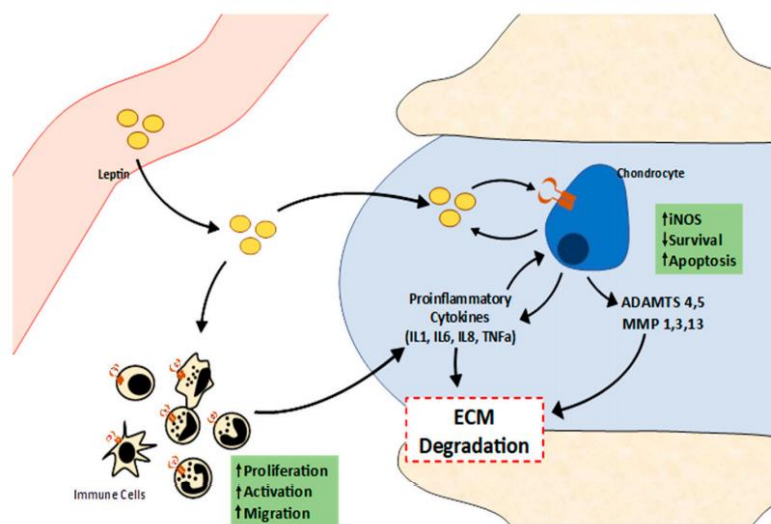


Figure 17 : La signalisation de la leptine dans le cartilage (71)

### Membrane synoviale et tissu adipeux infra-patellaire :

La leptine est également produite par les fibroblastes synoviaux dans lesquels elle augmente la production d'une chimiokine : IL-8, favorisant la migration des cellules immunitaires.

Le tissu adipeux infra-patellaire, aussi appelé coussinet adipeux de Hoffa, est une formation grasseuse intégrée dans un tissu fibreux, située dans l'articulation du genou. Elle est en contact étroit avec tous les autres tissus de l'articulation, et particulièrement la membrane synoviale, formant une unité morpho-fonctionnelle. Ce tissu adipeux est source de facteurs inflammatoires et de leptine, mais le rôle local de cette dernière dans l'arthrose reste encore incertain (59).

### **II.3.1.2.2.1.3. Adiponectine**

L'adiponectine est produite par les adipocytes, la membrane synoviale, le coussinet adipeux de Hoffa et les ostéoblastes. Avec la leptine, elle fait partie des adipokines les plus abondamment sécrétées (73). Son taux sérique est plus élevé chez les patients arthrosiques que chez les patients sains (68). Il est diminué dans le syndrome métabolique (50) et est corrélé négativement à l'IMC, au taux de HDL-cholestérol (68). Il est corrélé négativement à la progression radiologique de l'arthrose digitale, dont il est un marqueur prédictif (68),(72). Mais, il est également corrélé positivement à la sévérité de l'arthrose de la main. En effet, elle permet de discriminer l'arthrose digitale érosive de la non érosive, car dans la forme érosive – une forme plus sévère d'arthrose - son taux sérique est plus élevé. Cette adipokine est donc particulièrement intéressante dans le suivi de l'arthrose digitale. Son taux synovial est beaucoup plus faible. Il est corrélé positivement aux marqueurs de la dégradation des agrécanes et négativement à la sévérité et au caractère douloureux de la gonarthrose (68),(72). L'obésité chronique entraîne une résistance à son action (58).

Son rôle dans la pathogénie de l'arthrose est controversé, les résultats des études étant contradictoires, probablement car ses isoformes ont des activités biologiques différentes (55),(68). Certaines études ont montré son caractère pro-inflammatoire, via l'augmentation des MMP (1, 3 et 13), des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8), de PGE2, de VEGF et d'espèces pro-oxydantes (NO et iNOS). De plus, il augmenterait l'infiltration de cellules de l'immunité, en les attirant vers les chondrocytes et en favorisant leur adhésion à l'endothélium vasculaire, en augmentant les taux de VCAM-1 et ICAM-1 dans les chondrocytes et synoviocytes arthrosiques. D'autres études ont montré son caractère anti-inflammatoire, via la diminution de la MMP-13 et l'augmentation de la TIMP-2 (58),(68).

En revanche, elle a un effet cardioprotecteur antiathérogène bien établi. Elle a un effet anti-inflammatoire sur les monocytes circulants (13),(72), les macrophages et les cellules musculaires lisses. Elle inhibe trois mécanismes se déroulant dans la paroi des vaisseaux sanguins, impliqués dans l'athérosclérose : l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales, la capture des LDL oxydés par les macrophages de l'intima et la prolifération des cellules musculaires lisses. De plus, elle est antidiabétique, immunosuppressive et globalement anti-inflammatoire et module la sensibilité à l'insuline (51).

### **II.3.1.2.2.1.4. Visfatine**

Ses taux sérique et synovial sont plus élevés chez les sujets arthrosiques que chez les sujets sains. Ils sont corrélés avec les dommages visibles en radiographie et donc avec le score de Kellgrens et Lawrence, ainsi qu'à la douleur de la hanche. Son taux synovial est corrélé à certains marqueurs du catabolisme cartilagineux, dont le CTX-II (68).

Elle est produite par le tissu adipeux viscéral, la membrane synoviale, les ostéophytes, les chondrocytes et le tissu adipeux de Hoffa.

Elle exerce un effet pro-inflammatoire et pro-catabolique en synergie avec l'action de IL1- $\beta$ , via les enzymes protéolytiques : MMP 3, 9, 13 et ADAMTS 4 et 5 et les facteurs pro-inflammatoires : PGE2, IL-6 et NO ainsi que les chimiokines IL-8 et MCP-1 (58),(68),(72). Elle a également un effet anti-anabolique en inhibant la synthèse des protéoglycanes. L'augmentation du taux de PGE2 est due à une activation de l'enzyme responsable de sa

synthèse : la PGE synthase-1 microsomale (PGES1) et une inhibition de l'enzyme responsable de sa dégradation : la 15-hydroxy-PG déshydrogénase (15-PGDH). Les augmentations du taux des MMP sont dues à une activation de la synthèse de leurs ARNm.

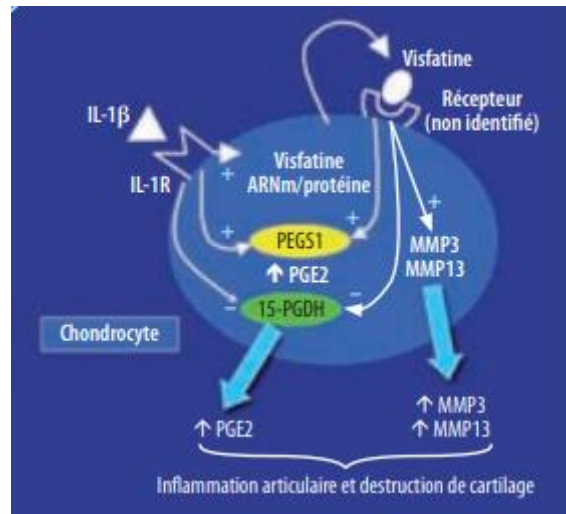


Figure 18 : Mécanisme d'action de la visfatine sur le chondrocyte (74)

Il exercerait également un rôle protecteur sur les chondrocytes en empêchant leur différenciation et leur apoptose, via l'augmentation de l'expression d'un facteur de régulation des gènes impliqués dans ces deux phénomènes : la sirtuine de type 1 (SIRT1) (68). La différenciation des chondrocytes se déroule à deux stades de la cascade arthrogène : celui de l'initiation et celui de l'ossification endochondrale (75).

#### II.3.1.2.2.2. Douleur

Récemment, deux études de cohorte, QUALYOR et KHOALA, menées sur des patientes atteintes d'arthrose des membres inférieurs ont mis en évidence un lien entre l'adiposité viscérale et la douleur arthrosique mais pas avec l'arthrose structurale. L'étude QUALYTOR a même établi que ce lien était plus marqué pour la graisse viscérale que pour la graisse totale. Une étude similaire, l'étude de cohorte MOST a établi une meilleure association avec la graisse totale et viscérale qu'avec l'IMC. Le meilleur indicateur de la douleur arthrosique associée à l'obésité serait donc le tour de taille, reflet de l'obésité viscérale. Plus précisément, la douleur est corrélée au rapport adiponectine/leptine de manière plus importante qu'aux taux individuels d'adipokines, car ce rapport rendrait mieux compte de l'effet synergique des adipokines (59),(68). Ce lien s'expliquerait par la production en excès de cytokines pro-inflammatoires : IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  et la visfatine qui stimuleraient la production de NGF - facteur neurotrophique impliqué dans la transmission de l'influx douloureux - par les chondrocytes et adipocytes. Cette hypothèse reste encore à confirmer *in vivo* (76).

#### II.3.1.2.3. Stress musculaire

La masse musculaire influe sur l'incidence de l'arthrose par deux phénomènes : la sarcopénie et la myopathie métabolique. D'une part, chez des sujets obèses de même IMC, la présence de sarcopénie augmente l'incidence de l'arthrose du genou (69). D'autre part,

chez les sujets atteints d'obésité centrale, l'inflammation chronique de bas grade, engendrée par le stress biologique, va affaiblir le rôle de soutien du muscle : on parle de myopathie métabolique (29), qui s'ajoute à l'atrophie déjà présente due au manque d'activité. Elle va augmenter la contrainte mécanique portée sur l'articulation. Le manque d'activité est dû principalement à trois facteurs : l'obésité, la sédentarité et la caractère douloureux de l'arthrose qui limite les mouvements.

### II.3.2. Diabète de type deux

Le diabète de type 2 augmente le risque de gonarthrose et d'arthrose digitale de 21 à 46 %. De plus, c'est un facteur de risque de progression et de sévérité clinique, notamment en terme de douleur. Le risque de prothèse totale de genou est d'ailleurs multiplié par deux chez les diabétiques de type 2 (63).

L'altération de la structure articulaire par le diabète passe par quatre mécanismes, dont deux sont responsables d'une inflammation locale de bas grade : l'hyperglycémie chronique et l'insulinorésistance synoviale.

#### II.3.2.1. Hyperglycémie chronique

L'hyperglycémie chronique agit par deux voies : par l'accumulation de produits finaux de glycation et en générant un stress oxydatif. D'une part, elle entraîne une accumulation de produits finaux de glycation (AGE) - parmi lesquels la pentosidine - dans les chondrocytes et l'os sous-chondral qui va les altérer et être responsable de l'aspect « caramélisé » du cartilage à l'imagerie (1). Les AGE agissent sur les récepteurs membranaires RAGE/TLR4, ce qui active la voie NFκB et inhibe la voie PPARγ. D'autre part, elle sensibilise les chondrocytes à l'inflammation, par une synergie d'actions oxydatives avec IL1β, qui va inhiber la voie anti-oxydante NFR-2/HO-1. Cela aboutit à une diminution des mécanismes anti-oxydants.

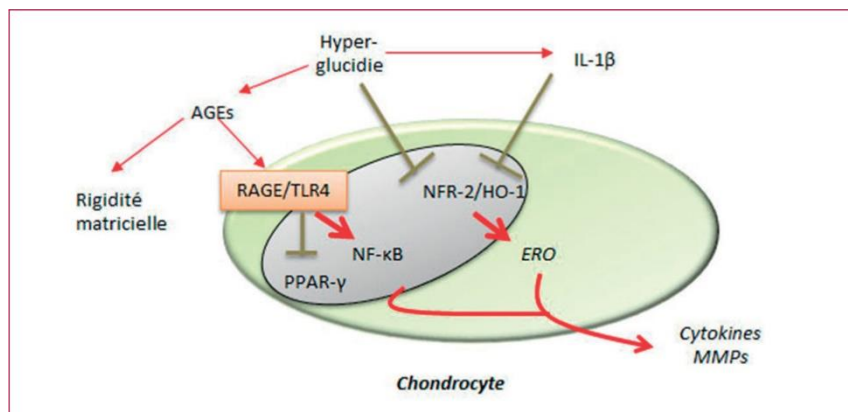


Figure 19 : Implication de l'hyperglycémie dans l'activation chondrocytaire (63)

Les AGE entraînent la sénescence des chondrocytes et leur passage vers un phénotype pro-inflammatoire et pro-catabolique. Ces derniers entraînent un stress oxydatif, par surproduction de médiateurs oxydants en excès, NO et espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui leur fait produire des médiateurs inflammatoires en excès : cytokines pro-inflammatoires et des enzymes protéolytiques (MMP1, MMP13 et TNFα (58),(15)). Les AGE sont également responsables d'une augmentation de la rigidité du réseau de collagène et de l'os sous-chondral. Toutes ces modifications fragilisent le cartilage (63).

Parallèlement, il a été montré que les sujets arthrosiques ont des glycémies plus élevées que des sujets non arthrosiques, ce qui renforce le lien hypothétique entre arthrose et hyperglycémie, même si ce lien est réfuté par certaines études. De plus, les chondrocytes sains régulent le taux de glucose extra-cellulaire via les transporteurs GLUT (1,3 et 9). De même à ce qu'il se passe en cas de diabète, en cas d'arthrose, ils perdent cette capacité de régulation, ce qui entraîne une hyperglycémie locale (58),(62). Par exemple, lorsque les chondrocytes arthrosiques sont exposés à des glycémies élevées ou en cas d'hypoxie, ils augmentent le nombre de leur récepteurs GLUT1, qui permettent notamment le transport du glucose. En conséquence, le glucose s'accumule à l'intérieur du chondrocyte et s'accompagne d'une augmentation du stress oxydatif, délétère pour la cellule (77).

Au final, l'hyperglycémie favorise l'inflammation, l'oxydation et dérégule le métabolisme des chondrocytes, aboutissant à leur sénescence prématurée et à la synthèse d'une matrice altérée, au niveau du collagène, des glycosaminoglycanes (dont le glucose est le précurseur) et même de l'os sous-chondral.

### **II.3.2.2. Insulinorésistance périphérique**

L'insulinorésistance périphérique est le mécanisme précédant l'apparition du diabète de type 2. Elle est étroitement liée aux autres facteurs métaboliques : elle s'accompagne souvent d'hypertension artérielle et de dyslipidémies : hypoHDLémie et hypertriglycéridémie et est secondaire à l'obésité viscérale abdominale (78). En effet, la libération d'acides gras libres présents en excès dans ce tissu initie et entretient cette résistance. L'insuline ayant un effet anti-lipolytique, dans le cas d'une résistance à son action, la lipolyse est accrue libérant encore plus d'acides gras libres dans la circulation, qui vont amplifier la résistance. On retrouve ce phénomène chez les sujets arthrosiques en surpoids qui ont des taux plus élevés d'insuline que les sujets arthrosiques de poids normal (58).

En cas d'insulinorésistance, l'insuline ne peut plus exercer son rôle anabolique et anti-inflammatoire. La membrane synoviale devient insulinorésistante, elle s'inflamme, il y a infiltration de macrophages et en réponse une production locale de TNF $\alpha$  (63) par les synoviocytes. Le TNF $\alpha$  va ensuite stimuler la production d'enzymes chondrolytiques : MMP1, MMP13 et ADAMTS4. Le cartilage, de même, voit son anabolisme réduit (58).

### **II.3.2.3. Glycolyse anaérobie**

Au cours du diabète et au cours de l'arthrose, sous l'effet de l'hypoxie et des cytokines pro-inflammatoires, on constate une atteinte de la voie de glycolyse aérobie. Dans les chondrocytes normaux, les deux types de glycolyse : aérobie (ou phosphorylation oxydative) et anaérobie coexistent. Dans les chondrocytes et les synoviocytes de type B arthrosiques, il y a un déplacement glycolytique : la glycolyse s'oriente vers un mode anaérobie, responsable de la production de lactate par la lactate déshydrogénase (79), qui acidifie l'environnement du chondrocyte. Cette acidification inhibe la production de matrice extracellulaire par les chondrocytes (29).



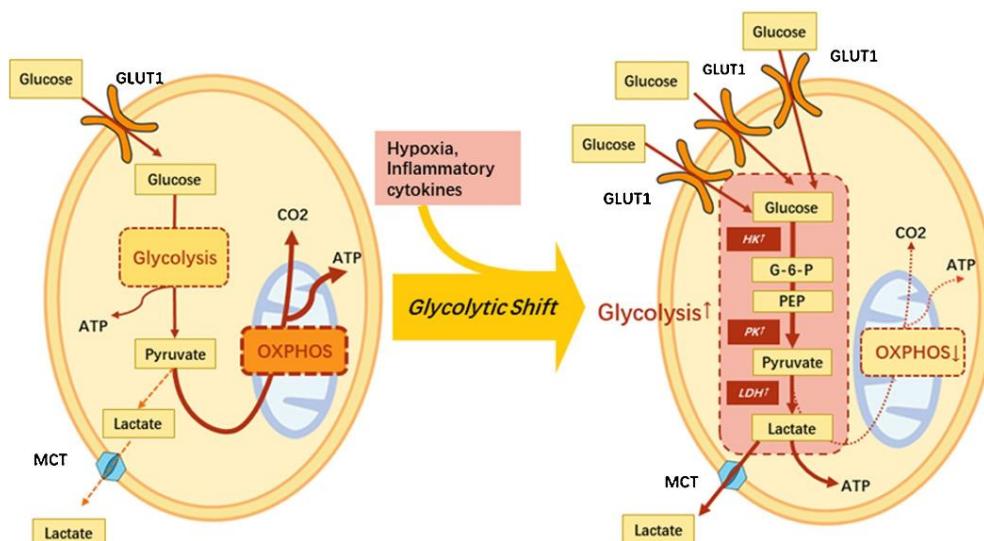


Figure 20 : Déplacement glycolytique dans les chondrocytes et synoviocytes de type B arthrosiques, et augmentation des récepteurs GLUT1 (62)

#### II.3.2.4. Neuropathie

La complication la plus fréquente du diabète est la neuropathie. Parmi les facteurs de risque, on trouve l'obésité, l'hypertension et les dyslipidémies (80). Les atteintes nerveuses entraînent faiblesse musculaire et troubles proprioceptifs, qui peuvent participer à l'augmentation du risque d'arthrose chez les diabétiques (13).

#### II.3.3. Dyslipidémie

Il existe une relation entre la dyslipidémie du syndrome métabolique et l'arthrose, indépendante du poids. On retrouve dans les articulations arthrosiques, des taux augmentés d'acides gras, dont l'acide arachidonique, de LDL oxydés, de produits de peroxydation lipidique et une diminution de l'expression de gènes régulant l'entrée du cholestérol dans les chondrocytes (13). Ces dépôts ectopiques de lipides semblent initier l'arthrose et le métabolisme cellulaire dérégulé des lipides semble la perpétuer (71). De même, un certain nombre de patients arthrosiques ont un profil pro-athérogène, avec entre autre augmentation du cholestérol total, du LDL-cholestérol, de l'IMC et une diminution du HDL-cholestérol (29) (15).

Inversement, le risque de dyslipidémie est deux fois plus élevé en présence plutôt qu'en absence d'arthrose (59).

#### II.3.3.1. Lipides

##### II.3.3.1.1. Classification

On peut diviser les lipides en deux catégories, selon leur fonction : les lipides de structure - cholestérol et phospholipides - qui entrent dans la composition des membranes plasmiques de toutes les cellules et dont le taux est fixe, et les lipides de réserve, principalement les triglycérides, qui servent de réserve d'énergie, stockés dans les adipocytes et dont le taux varie en fonction des apports alimentaires et du métabolisme (81).

On distingue au total quatre grandes classes de lipides : les triglycérides, les acides gras, le cholestérol et les phospholipides. Les acides gras entrent dans la composition des triglycérides et des phospholipides. Leur transport dans le sang s'effectue, pour les acides gras dans les poches hydrophobes de l'albumine et pour les autres lipides, sous forme de lipoprotéines plasmatiques, dont la structure est schématisée en annexe 3 (81),(82).

#### **II.3.3.1.2. Métabolisme cellulaire des lipides :**

Les lipides ont deux origines : majoritairement exogène, par l'alimentation et minoritairement endogène, par la lipogénèse ou synthèse de novo à partir de substrats non lipidiques. Les lipides alimentaires sont à 95 % des triglycérides, les 5 % restant sont des Acides Gras libres sous forme Non Estérifiée (AGNE), des phospholipides, du cholestérol et des vitamines liposolubles. Ce sont les AGNE et les triglycérides, contenus dans les VLDL et chylomicrons qui servent de source de lipides aux cellules. Le devenir des lipides alimentaires se partage entre leur stockage, principalement dans le tissu adipeux, et leur oxydation, majoritairement la  $\beta$ -oxydation qui se déroule dans les mitochondries des cellules ; pour les lipides insaturés on parle de peroxydation. L'oxydation des lipides intervient surtout en période de jeûne ou en cas d'alimentation hyperlipidique et est diminuée en cas d'obésité. A l'inverse leur stockage ainsi que leur synthèse sont favorisés par une alimentation hyperglucidique.

Les triglycérides et VLDL circulant libèrent des acides gras sous l'action de la lipoprotéine lipase membranaire. Ces acides gras s'ajoutent à ceux déjà présents dans la circulation. Ils entrent dans les cellules via des transporteurs puis sont convertis en Acyl-Coa, qui servira soit au stockage, soit à l'oxydation mitochondriale. Le devenir des Acyl-Coa est modulé par différents facteurs : les glucides et l'insuline favorisent sa synthèse via la lipogénèse de novo et inhibent son oxydation, alors que les lipides, la leptine et l'adiponectine favorisent son oxydation. La lipogénèse de novo est inhibée par les acides gras polyinsaturés. Ainsi, une alimentation hyperglucidique favorisera le stockage des acides gras, alors qu'une alimentation hyperlipidique favorisera leur utilisation, puis lorsque les besoins énergétiques seront satisfaits, leur stockage (83). Dans l'arthrose, plusieurs études ont constaté une augmentation de la  $\beta$ -oxydation des acides gras. Cette dernière serait une conséquence de l'arthrose. Elle permettrait de répondre aux besoins énergétiques augmentés pour réparer les dommages articulaires (84).

#### **II.3.3.1.3. Récepteurs**

Les cellules de l'articulation : chondrocytes, synoviocytes, ostéoblastes et ostéoclastes ont toutes des récepteurs aux acides gras et aux lipoprotéines.

Parmi les récepteurs spécifiques aux lipoprotéines, on trouve : les récepteurs aux LDL (LDLR) et les récepteurs liés aux LDL (LRP), qui activent l'endocytose puis la dégradation lysosomale des LDL, ainsi que le récepteur CD36 (ou translocase d'acides gras ou FAT), qui active l'internalisation des lipoprotéines, notamment les LDL sous forme oxydée (LDLox).

Parmi les récepteurs spécifiques aux acides gras, on trouve une grande famille de récepteurs couplés à la protéine G, appelés récepteurs aux acides gras libres (FFAR ou GPR), dont les deux principaux : GP120 et GP40. On trouve également des récepteurs intracellulaires, les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxydation (PPAR :  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$

et  $\gamma$ ). Parmi les récepteurs impliqués dans l'activité des acides gras et des lipoprotéines, on trouve les récepteurs Toll-like (TLR). Ils ne sont pas activés par ces derniers mais leur activation permet le déclenchement de voies inflammatoires médiées par les AGS (85).

L'activation de ces récepteurs va déclencher une cascade de signalisation intracellulaire, aboutissant à l'activation d'effecteurs cytoplasmiques, eux-mêmes activant des facteurs nucléaires, tels que NF- $\kappa$ B et Runx2. Ces derniers vont se fixer sur l'ADN et réguler l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme des cellules : chondrocytes, synoviocytes, ostéoblastes et ostéoclastes. Par exemple, le récepteur TLR4, situé à la surface de toutes les cellules articulaires et activé par différents acides gras et certaines cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$  et IL1- $\beta$ ), active une famille de kinases cytoplasmiques : les kinase c-jun N-terminales (JNKs). Les JNK vont à leur tour activer un facteur nucléaire : le facteur nucléaire kappa B (NF- $\kappa$ B) qui va se fixer sur l'ADN et entraîner l'activation de la transcription de gènes cibles. Cela se traduit par une activité globalement catabolique, via une diminution de la synthèse de matrice extracellulaire par les chondrocytes, une inhibition de l'ostéoblastogénèse et une augmentation de l'ostéoclastogénèse (par activation d'une voie intracellulaire distincte de la voie précédemment décrite, la voie TLR4/Runx2) (85).

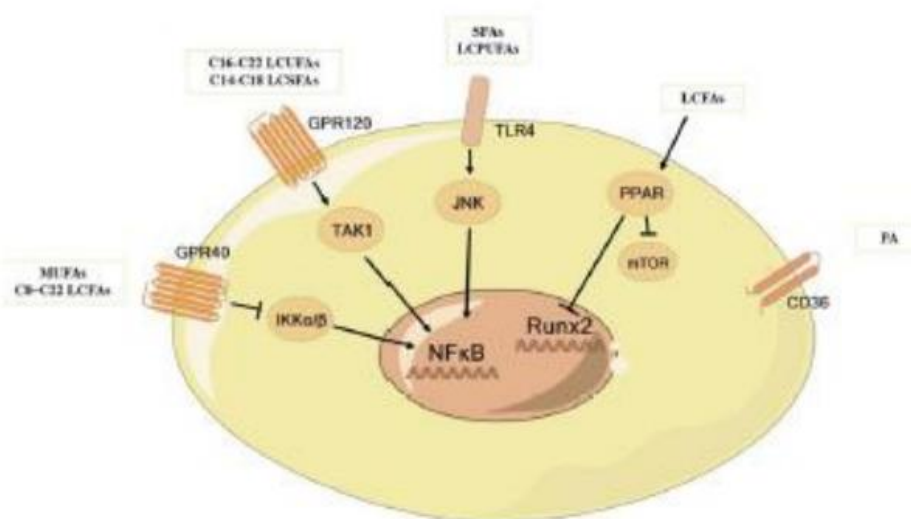


Figure 21 : Voies de signalisation des acides gras sur le chondrocyte, au centre la voie TLR4/Jnk/Nf- $\kappa$ B (86)

## II.3.3.2. Acides gras

### II.3.3.2.1. Effet quantitatif

La présence en excès d'acides gras libres, quelle que soit leur nature, semble être néfaste pour l'articulation. En effet, les acides gras libres en excès sont à l'origine d'un stress oxydatif, particulièrement élevé dans les articulations arthrosiques, qui va agir sur les chondrocytes. Le stress oxydatif se matérialise par une augmentation anormalement importante de la synthèse des espèces réactives de l'oxygène (ROS), alors qu'en conditions normales, une faible synthèse a un effet chondroprotecteur en activant l'anabolisme des chondrocytes. Les ROS désignent un ensemble de radicaux libres contenant de l'oxygène et ayant des électrons non appariés, les rendant instables et hautement réactifs. On peut citer :

le peroxyde d'hydrogène, l'anion superoxyde et l'oxyde nitrique (81). En réponse, il y a augmentation de la peroxydation lipidique et de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et donc des enzymes chondrolytiques (MMP et ADAMT) à l'origine de lésions du cartilage, couplée à une baisse de synthèse des composants matriciels. Les fragments libérés vont activer des enzymes oxydatives - NADPH oxydase et oxyde nitrique synthase inductible - qui vont amplifier le phénomène oxydatif et inflammatoire déjà en place. Ce processus est à mettre en parallèle de la boucle cartilago-cartilagineuse de la cascade arthrogène, très similaire. D'autre part, cette augmentation des AGL entraîne une diminution des PPAR $\gamma$  (les récepteurs activés par les proliférateurs des peroxyosomes). Or les PPAR $\gamma$  auraient un rôle chondroprotecteur en diminuant l'inflammation et le catabolisme (médié par MMPs, ADAMTs et enzymes oxydatives) (58). De plus, l'hyperlipidémie entraîne une augmentation du taux de leptine (15).

### II.3.3.2.2. Effet qualitatif

Les acides gras, en fonction de leur nature n'ont pas les mêmes propriétés et donc les mêmes effets sur l'articulation.

#### II.3.3.2.2.1. Classification chimique

Les acides gras sont des molécules formées par la répétition d'un motif carboné – CH<sub>2</sub>– ou –CH= et dont les extrémités sont respectivement : une fonction acide et un résidu méthyl. Ils sont classés en fonction de leur structure chimique. Selon la longueur de leur chaîne carbonée, on distingue les acides gras à chaîne courte (pas plus de 5 carbones), à chaîne moyenne (entre 6 et 12 carbones) et à longue chaîne (au moins 13 carbones). En fonction de la présence ou non de doubles liaisons sur cette chaîne carbonée, on distingue les acides gras saturés (AGS - pas de double liaison), des insaturés (AGI - présence d'une ou plusieurs doubles liaisons), et parmi les insaturés : les monoinsaturés (AGMI - une seule double liaison) et les polyinsaturés (AGPI - plusieurs doubles liaisons). Enfin, selon la position de la double liaison finale, on distingue les oméga : 3, 6, 7 et 9 (85).

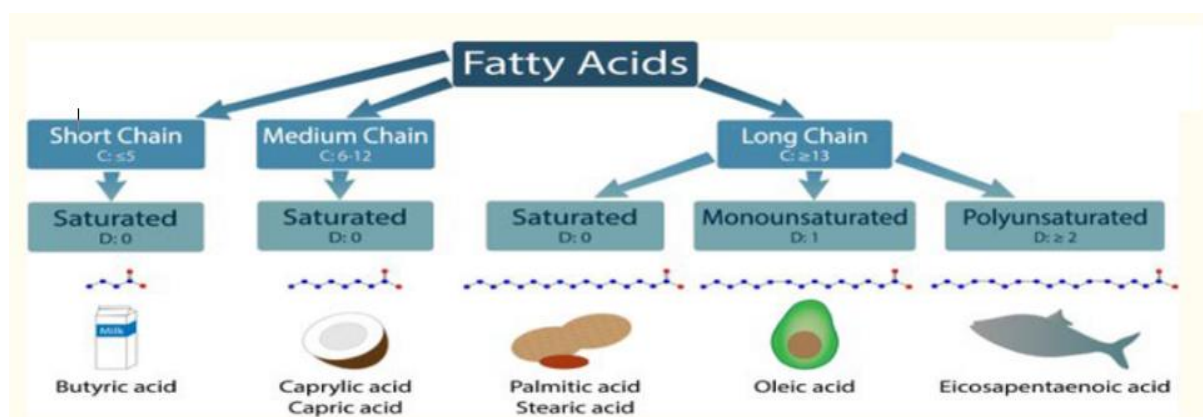


Figure 22 : Classification des acides gras (1),(85),(87)

On distingue les acides gras indispensables ou essentiels, qui ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme humain et doivent donc être apportés par l'alimentation : l'acide  $\alpha$ -linoléique et l'acide linoléique et les acides gras non indispensables ou non essentiels, qui sont synthétisés par l'organisme.

La lignée des AG  $\omega$ 3 est synthétisée à partir de son chef de file : l'acide  $\alpha$ -linoléique grâce à des enzymes élongases et désaturases. La lignée des AG  $\omega$ 6 est synthétisée à partir de son chef de file : l'acide linoléique, à partir des mêmes enzymes. Les AG synthétisés sont appelés AG filles. Ces enzymes fonctionnent avec un faible rendement, rendant la conversion des chefs de file en EPA, DHA et acide arachidonique peu efficace. Ce rendement est encore diminué en cas de diabète (l'insuline stimulant l'activité de ces enzymes) et avec l'âge. Ceci explique l'importance de l'apport de ces AG filles par l'alimentation, pour palier à leur faible cadence de synthèse. D'autre part, le DHA est un des composant essentiel du tissu nerveux, notamment au niveau cérébral et rétinien. Sa faible cadence de synthèse et son importance primordiale explique pourquoi certains auteurs le considèrent comme le troisième AG indispensable (87).

Concernant la lignée des  $\omega$ 3, l'acide  $\alpha$ -linoléique est converti successivement en deux intermédiaires de synthèse (le C18 :4n-3 puis le C20 :4n-3) puis en EPA, lui-même converti en DHA. La lignée des AGPI  $\omega$ 3 est considérée comme anti-inflammatoire car EPA et DHA sont des précurseurs de synthèse d'oxylipines anti-inflammatoires : des médiateurs lipidiques bioactifs, produits sous l'effet d'enzymes dont certaines sont surexprimées en cas d'arthrose : les cyclooxygénases (COX) et les lipoxygénases (LOX) (88). Les oxylipines comprennent :

- des éicosanoïdes : prostaglandines de la série 3 (PG3), leucotriènes de la série 5 (LTB5) et thromboxane A3 ;
- des résolvines : pour l'EPA, RvE1 et RvE2 et pour le DHA, RvD3 et RvD4 ;
- protectine D1 et marésine 1, pour le DHA (89).

Concernant la lignée des  $\omega$ 6, l'acide linoléique est converti en acide  $\gamma$ -linoléique puis en acide dihomo- $\gamma$ -linoléique puis en acide arachidonique. La lignée des AGPI  $\omega$ 6 est considérée comme pro-inflammatoire car l'acide arachidonique est précurseur d'oxylipines pro-inflammatoires : les prostaglandines de la série 1 et 2 (PG2), les leucotriènes de la série 3 et 4 (LTB4), le thromboxane, l'acide 8,9-dihydroxyeicosatriénoïque (DHETE), des lipoxines (dont LXA4) et l'acide hydroxyeicosatétraénoïque (HETE, qui est par ailleurs également anti-inflammatoire).

Pour la lignée des  $\omega$ 9, leur synthèse débute par la conversion de l'acide stéarique (un AGS) en acide oléique (un AGMI), lui-même converti en deux intermédiaires (C18 :2n-9 puis C20 :2n-9) puis en acide éicosatriénoïque (85),(87).

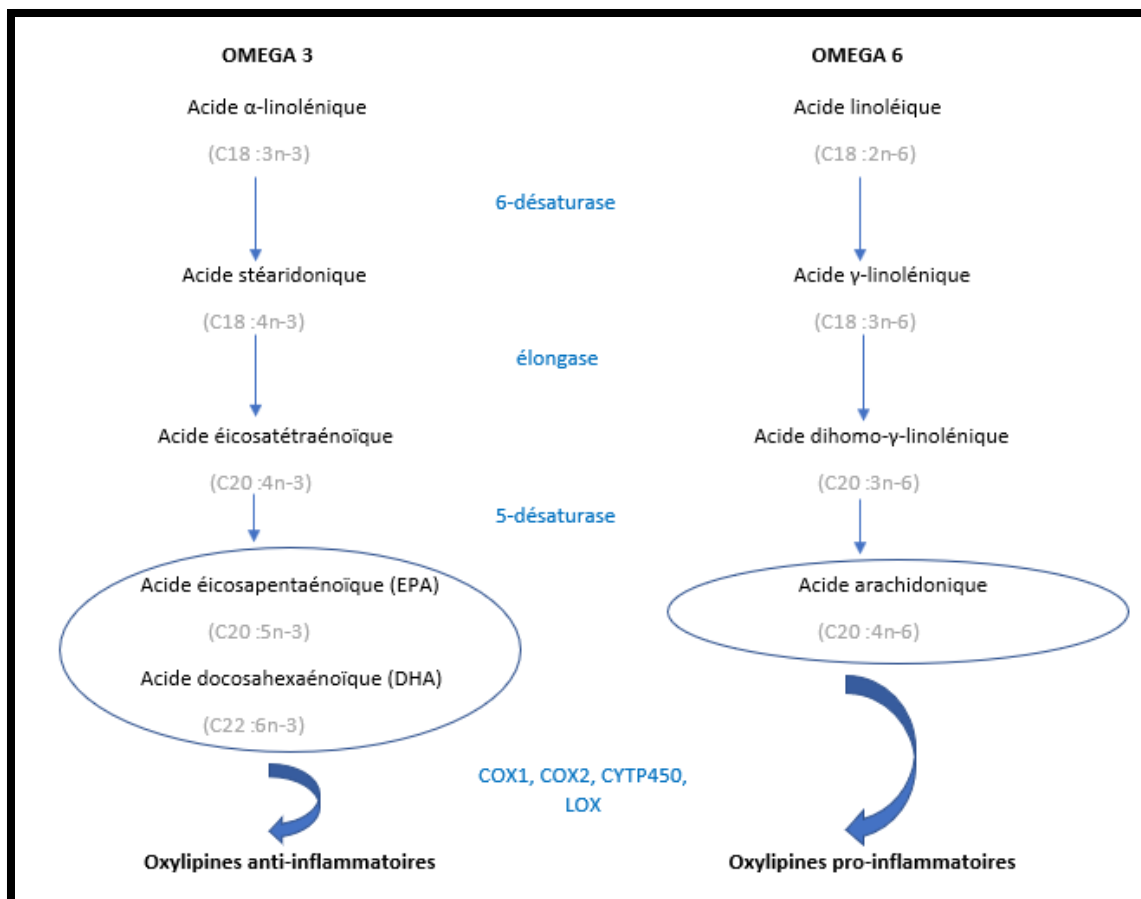


Figure 23 : Conversion des AG  $\omega$ 3 et  $\omega$ 6 filles, à partir des AG chefs de files et peroxydation lipidiques des AG  $\omega$ 3 et  $\omega$ 6 (1),(85),(87)

Il est à noter que la conversion d'un acide gras d'une classe à une autre est impossible chez l'homme. Un AGPI oméga 3 ne pourra donc pas être converti en AGPI oméga 6, et inversement. En revanche, la consommation d'un acide gras d'une classe peut influencer sur le taux d'acide gras d'une autre classe. Par exemple, un régime alimentaire riche en oméga 3 peut diminuer le taux de certains oméga 6 : les acides arachidonique et linoléique (88)

### II.3.3.2.2. Acides gras saturés

Les acides gras saturés ont un impact globalement négatif sur toutes les cellules articulaires par effet pro-catabolique et pro-inflammatoire, notamment les acides palmitique et stéarique sur lesquels la majorité des expériences ont été menées. Ils entraînent des lésions arthrosiques typiques dans les articulations des rats (77).

Dans le cartilage, ils accélèrent le développement de l'arthrose, notamment en entraînant l'apoptose des chondrocytes (via les récepteurs TLR4) et en augmentant les cytokines pro-inflammatoires, dont IL6.

Dans l'os sous-chondral, l'acide palmitique entraîne l'apoptose des ostéoblastes, via trois voies : la voie JNK, la voie ERK/NFκB et la voie de la lipotoxicité, c'est-à-dire par accumulation d'acides gras dans leur cytoplasme. Il active également la voie TLR4/NFκB et

diminue la minéralisation, en inhibant les voies RUNX2/SMAD4/5. De plus les AGS, augmentent le taux de cytokines pro-inflammatoires, en activant la voie ERK/NFκB. Dans les ostéoclastes, ils augmentent le taux d'un marqueur de l'inflammation : la protéine inflammatoire macrophage 1 (MIP-1) et de RANKL. En revanche, ils ont des effets contradictoires sur l'ostéoclastogénèse.

Dans la membrane synoviale, ils entraînent la sécrétion de marqueurs pro-inflammatoires : protéine chimioattractante des monocytes (MCP-1), IL6, IL8 et les métalloprotéases (85).

### **II.3.3.2.2.3. Acides gras polyinsaturés**

Parmi les AGPI, les plus étudiés pour leurs effets sur l'inflammation sont les oméga 3 et 6. Ils ont en commun d'entraîner une réduction des marqueurs de stress oxydatif (90).

#### **II.3.3.2.2.3.1. Acides gras polyinsaturés oméga trois**

Les AGPI oméga 3 ont un effet protecteur sur les articulations en diminuant la perte de cartilage et la synovite (30).

Sur le cartilage, ils diminuent la perte de matrice, notamment de glycosaminoglycanes en diminuant l'action des substances chondrolytiques : ADAMTS et MMP3. De plus, ils diminuent les marqueurs de l'inflammation, l'apoptose des chondrocytes et le stress oxydatif. Le rapport oméga6/oméga3 semble également jouer un rôle sur les chondrocytes. En effet, un rapport faible a montré une diminution de MMP13.

Au niveau des ostéoblastes, le DHA augmente le taux de marqueurs de formation osseuse : phosphatase alcaline (ALP) et ostéocalcine et l'EPA diminue le taux de COX2 et PGE2. Au niveau des ostéoclastes, les AGPI oméga 3 diminuent la résorption osseuse, par diminution : du nombre d'ostéoclastes, de l'ostéoclastogénèse, des marqueurs de résorption et en conséquence augmentation de la densité minérale osseuse.

Au niveau de membrane synoviale, les AGPI oméga 3 diminuent l'inflammation (85).

Au sein de cette classe d'AGPI, certains sont plus protecteurs que d'autres. En effet, on sait que la conversion de l'acide α-linolénique en EPA et DHA se fait lentement, avec un faible rendement. L'apport d'EPA et DHA sera donc plus anti-inflammatoire que l'apport d'acide α-linolénique. De plus, la quantité de l'apport en EPA/DHA a son importance. Une faible dose d'EPA/DHA est plus anti-inflammatoire qu'une dose plus forte et a un impact plus important sur la douleur et la fonction articulaire, mais reste toujours sans effet sur la perte cartilagineuse.

#### **II.3.3.2.2.3.2. Acides gras polyinsaturés oméga six**

Les AGPI oméga 6 ont majoritairement un effet destructeur sur l'articulation. La majorité des expériences a été menée avec l'acide arachidonique, un acide gras polyinsaturé à chaîne longue.

Sur le cartilage, les AGPI oméga 6 aggravent l'arthrose en diminuant la chondrogenèse et en augmentant l'inflammation, notamment en favorisant l'action de la PGE1 synthase et donc la synthèse de PGE2. L'acide arachidonique est transformé en PGH2 par la PGH2 synthase,

lui-même transformé en PGE2 par le PGE1 synthase. De plus, ils augmentent les marqueurs de stress oxydatif (90).

Sur les ostéoblastes, les oméga 6 ont un effet opposé à celui des oméga 3 : ils augmentent COX2 et PGE2, diminuent le taux d'ALP, de même sur les synoviocytes sur lesquels ils augmentent la synovite. De plus, ils diminuent l'ostéoblastogénèse et augmentent l'adipogénèse. Comme pour les AGS, les effets des AGPI oméga 6 sont contradictoires sur l'ostéoclastogénèse.

#### **II.3.3.2.2.4. Acides gras monoinsaturés**

L'effet des AGMI sur les cellules articulaires est beaucoup plus controversé, même si ils semblent globalement diminuer le risque d'arthrose (91). La majorité des expériences a été menée sur l'acide oléique, un acide gras monoinsaturé à chaîne longue.

Sur les chondrocytes, il augmente les marqueurs de l'inflammation.

Sur l'os sous-chondral, il s'oppose à l'action de l'acide palmitique. Sur les ostéoblastes il bloque l'activation de ERK et NFκB et ainsi empêche la lipotoxicité induite par l'acide palmitique. Sur les ostéoclastes, il augmente l'oxydation des acides gras et ainsi empêche l'ostéoclastogénèse induite par l'acide palmitique (85).

#### **II.3.3.2.2.5. Effets contradictoires et taux plasmatiques**

Au sein d'une même classe, les acides gras pourraient ne pas avoir le même effet. En effet, même si globalement, les classes des AGS et les AGPI sont considérés comme pro-inflammatoires, certains auraient des potentialités chondroprotectrices : parmi les AGS : les acides laurique et myristique et parmi les AGPI oméga 6 : l'acide linoléique conjugué (CLA – un groupe d'isomères de l'acide linoléique) (85).

De nombreuses études ont tenté de trouver une corrélation entre arthrose et taux d'acides gras plasmatiques et synoviaux. Selon les études, les résultats divergent. En effet, certaines études n'ont trouvé aucune corrélation entre les taux d'AGPI plasmatiques et l'arthrose. Deux études récentes, l'étude MOST et l'étude NEO ont étudié le rapport entre les taux plasmatiques d'acides gras et l'arthrose. Selon celles-ci, les taux plasmatiques à jeûn d'acides gras ne sont pas associés au risque d'arthrose du genou et de la main (92),(93). Mais, selon l'étude néerlandaise récente sur l'épidémiologie de l'obésité (NEO) il existe une corrélation entre les taux d'AGS et d'AGPI post-prandiaux avec l'arthrose de la main définie cliniquement et l'arthrose du genou définie structurellement, chez les hommes et aucune corrélation avec la douleur arthrosique (92). Enfin, une dernière étude a trouvé une corrélation entre l'arthrose de la main et le taux d'AGPI oméga 3 ainsi qu'entre l'arthrose du genou définie structurellement et l'épanchement articulaire et le taux d'AGPI oméga 6 (89).

La corrélation entre taux d'acides gras circulants et arthrose est encore très floue. Le dosage d'une classe d'acide gras ne reflète pas les effets individuels de chacun de ses membres. Il serait donc plus judicieux de doser séparément chaque acide gras pour en mesurer l'effet sur l'articulation. Ainsi certaines études ont étudié les effets d'un acide gras pris individuellement. Le taux de DHA à jeûn semble être inversement associé à la perte en cartilage. Le taux d'acide arachidonique semble lui, associé à la synovite (93).



Le liquide synovial est un ultrafiltrat du plasma sanguin, les taux d'acides gras devraient donc refléter ceux retrouvés au niveau plasmatique. Les résultats obtenus sur les échantillons des patients arthrosiques ne sont pas forcément ceux attendus, compte tenu des effets anti ou pro-inflammatoires des acides gras. Ont été retrouvés des taux augmentés : d'AGMI (dont l'acide oléique) et diminués de DHA et AGPI oméga 6 et du ratio oméga6/oméga3 (89).

### II.3.3.3. Cholestérol et triglycérides

De nombreuses études cliniques se sont penchées sur la corrélation entre l'augmentation sérique du cholestérol total et du LDLc ainsi que la diminution sérique de HDLc et l'arthrose. La plupart ont retrouvé une corrélation positive entre ces facteurs, mais quelques une n'ont fait état d'aucune corrélation, comme c'est le cas pour la dernière étude en date : l'étude MOST (93). Cependant, deux méta-analyses portant sur un nombre de sujets beaucoup plus conséquent : les études de *Liu et al.* (94) et *Xiong et al.* (95) ont conclu à une forte relation entre la dyslipidémie et l'arthrose. L'hypercholestérolémie est un facteur de risque d'arthrose du genou, de la main et d'arthrose généralisée (70), elle provoque l'oxydation des lipides et leur dépôts dans le cartilage (77).

#### II.3.3.3.1. LDL cholestérol

Lorsque le cholestérol, et tout particulièrement le LDLc, s'accumule dans le cartilage, il entraîne la synthèse de facteurs pro-inflammatoires : les éicosanoïdes et à terme une apoptose des chondrocytes, une inflammation synoviale et le remodelage de l'os sous-chondral. Dans le cartilage arthrosique, cette accumulation est permise notamment par une dérégulation du système d'influx et d'efflux du cholestérol des chondrocytes (13). Physiologiquement, lorsque le taux cellulaire de cholestérol est bas, la voie d'influx et de synthèse du cholestérol est activée ; elle implique les récepteurs des LDL (LDLR) qui permettent la capture tissulaire du cholestérol. A l'inverse, lorsque le taux cellulaire de cholestérol est trop élevé, la voie d'efflux est activée, impliquant les récepteurs X du foie (LXR) qui permettent l'évacuation du cholestérol vers le foie, via les HDL. L'activation des LXR est aussi responsable d'une diminution du catabolisme des protéoglycanes, via une diminution de l'expression d'enzymes protéolytiques : ADAMTS-4, MMP-2 et MMP-13. Dans les chondrocytes arthrosiques, les LXR sont régulés à la baisse, entraînant une augmentation du catabolisme de la matrice extracellulaire. De plus, le cholestérol régule la différenciation chondrogénique. Le dysfonctionnement de son système d'influx/efflux des chondrocytes pourrait donc être à l'origine de troubles de la différenciation des chondrocytes (60).

Des taux élevés de LDL sous forme oxydée (ox-LDL) sont retrouvés dans les articulations arthrosiques. Leur récepteur : LOX-1 est présent à la surface des chondrocytes. De nombreuses études, réalisées *in vitro* et *in vivo* semblent montrer l'implication de ce couple LOX-1/ox-LDL dans la pathogénèse de l'arthrose, mais ce lien n'a pas encore été prouvé lors d'essais cliniques. Sur les modèles animaux, les ox-LDL agissent en augmentant le stress oxydatif via la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui vont altérer les chondrocytes et permettre l'ossification endochondrale. Tous ces phénomènes font partie de

la cascade arthrogène. Les ROS vont altérer la viabilité des chondrocytes, qui vont synthétiser moins de protéoglycanes, entrainer leur hypertrophie et leur sénescence prématurée. De plus, les ox-LDL permettent la synthèse de VEGF, facteur de croissance impliqué dans l'angiogenèse et de MCP-1, une chimiokine responsable du recrutement des monocytes et donc de l'inflammation.

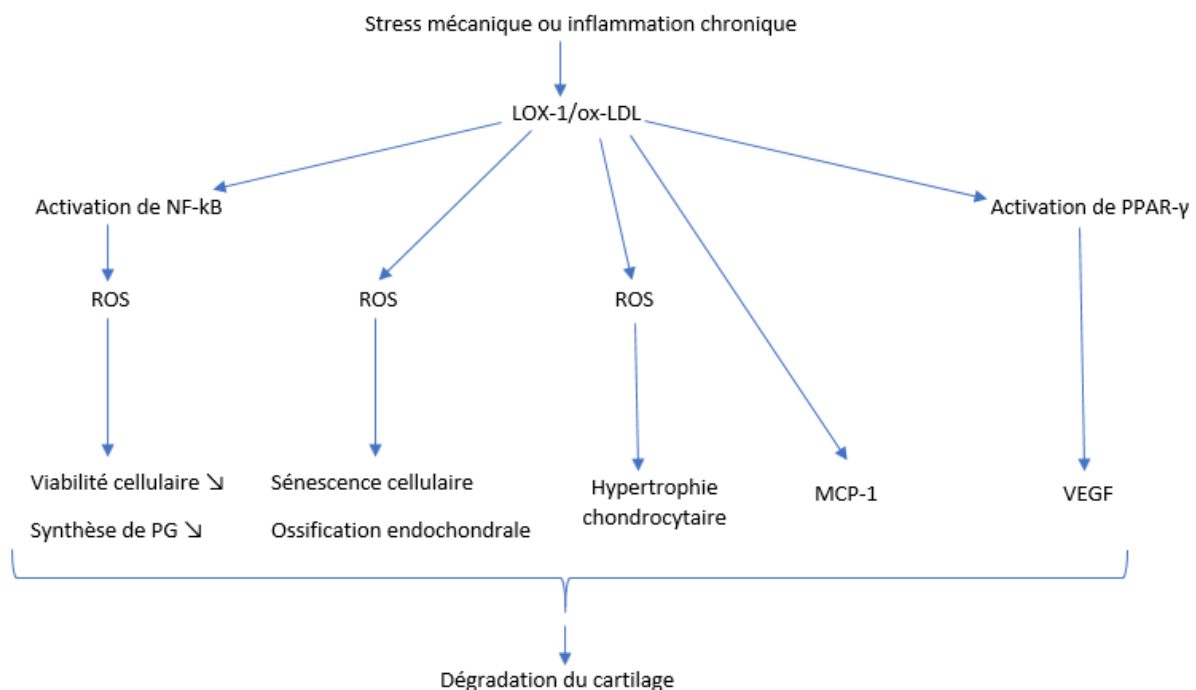


Figure 24 : Synthèse des études in vitro et in vivo menées sur l'implication des LDL oxydés dans la pathogenèse de l'arthrose (70)

### II.3.3.3.2. HDL cholestérol et triglycérides

Les lésions de la moelle osseuse (LMO), incluant : ostéonécrose, œdème, anomalies trabéculaires et remodelage osseux, ont été suggérées comme précédant les changements liés à l'arthrose. Une étude longitudinale menée sur plus de deux ans, sur plus de 300 sujets atteints d'arthrose du genou a montré l'influence de la prise alimentaire en sucre et graisses et du taux de lipides sériques sur l'évolution des lésions de la moelle osseuse. Elle a conclu que la prise de glucides simples est associée à une augmentation de la taille des LMO et que le taux HDL-cholestérol est associé à une diminution voir une résolution de ces lésions (73). D'autre part, un taux élevé de triglycérides a été, dans certaines études, associé à l'incidence des LMO (73),(88),(96). De plus amples études sont nécessaires pour confirmer ces pistes et en investiguer les mécanismes.

### II.3.4. Hypertension artérielle

Le lien entre hypertension et arthrose n'est pas encore formellement établi. Une dernière étude datant de 2021, confirme ce lien avec l'arthrose du genou (symptomatique et radiographique) (97).

L'hypertension entraîne une contraction des micro-vaisseaux au niveau des structures péri-cartilagineuses à l'origine d'une diminution du flux sanguin et de la sécrétion du liquide synovial. Or le cartilage, bien qu'avasculaire, est dépendant de celui-ci pour sa nutrition via l'os sous-chondral et le liquide synovial. L'ischémie de ces structures entraînera une mauvaise nutrition du cartilage, à l'origine de lésions (13),(58). Cette situation de carence en nutriments et oxygène active le processus d'autophagie des chondrocytes : un mécanisme de destruction physiologique d'une partie de la cellule par ses propres lysosomes, qui lui sert de source d'énergie. Lorsque l'hypertension est prolongée, les capacités autophagiques de réparation sont dépassées et donc à l'origine de lésions du cartilage (58).

De plus, au niveau sous-chondral, cette ischémie est à l'origine d'un remodelage structural osseux impliquant l'apoptose des ostéoblastes (70) et qui peut être considéré par le chondrocyte comme une modification de l'homéostasie de son environnement et donc être un signal de stress à l'origine de l'initiation de la cascade arthrogène (58),(59).

### **II.3.5. Conclusion**

Le lien entre chacun des facteurs métaboliques et l'arthrose est controversé. En effet, selon les études, la force de ces associations varie. Les études ne validant pas ce lien mettent en avant le fait que l'obésité est un facteur de confusion majeur. Après correction de l'IMC, elles ne retrouvent pas d'association significative. Elles en concluent que le seul facteur métabolique significativement associé à l'arthrose est l'obésité centrale, via l'inflammation systémique de bas grade qu'elle entraîne (15). Cela ne remet pas en cause l'association entre arthrose et syndrome métabolique, mais signifie que l'arthrose est surtout associée à l'obésité abdominale - qui constitue par ailleurs le facteur primordial pour définir le syndrome métabolique -, et dans une moindre mesure aux autres facteurs métaboliques. Concernant l'arthrose de la main, considérée seule, les seules associations significatives sont celles avec les triglycérides et la pression artérielle systolique, mais elles sont réduites. La force de ces associations est augmentée lorsqu'on considère l'arthrose de la main associée à celle d'autres localisations : hanche ou genou. En conclusion, de nouvelles études ciblant l'arthrose de la main associée à d'autres localisations sont à envisager (68).

De même, quelques études ne retrouvent pas de corrélation entre les niveaux d'adipokines et l'arthrose. Mais il est communément admis que l'effet global de celles-ci est de favoriser la progression de l'arthrose (15),(68).

## **II.4. Implication d'autres facteurs**

### **II.4.1. Athérosclérose**

Il est à noter que l'athérosclérose, même si elle ne fait pas parti des facteurs métaboliques est en lien étroit avec ceux-ci. L'athérosclérose, l'arthrose métabolique et le syndrome métabolique sont tous trois des troubles inflammatoires chroniques et partagent des facteurs de risque communs (68),(70). Le syndrome métabolique, par l'hypertension, l'hyperLDLémie, l'obésité et le diabète, augmente ce risque cardiovasculaire, tout comme il augmente le risque d'arthrose. De plus, l'arthrose quel que soit son phénotype est associée à une comorbidité cardiovasculaire accrue : environ 40% des patients arthrosiques développent une maladie cardiovasculaire (98). Ce risque est augmenté en grande partie à

cause de l'inactivité physique, mais également à cause de l'inflammation chronique de bas grade (59).

On sait que les patients arthrosiques ont 2,8 fois plus de risque de développer une ischémie ou une insuffisance cardiaque que les non arthrosiques, mais autant de risque de développer un AVC. Il existe en effet deux facteurs de confusion importants pouvant expliquer l'importance du risque cardiovasculaire chez les arthrosiques : l'utilisation d'AINS et la sédentarité, découlant de l'incapacité fonctionnelle, en particulier en cas d'atteinte des articulations porteuses. Mais, sur les modèles animaux, où ces facteurs sont gommés, on retrouve une corrélation entre la taille de la lésion athéromateuse et la sévérité de l'arthrose (4). Concernant l'arthrose de la main, au moins deux études menées sur l'homme ont mis en évidence un lien avec l'athérosclérose : une avec l'épaisseur de la paroi vasculaire et une autre avec la sténose coronarienne sévère (70). En conclusion, le lien entre athérosclérose et arthrose n'est pas encore clairement établi, sauf pour l'arthrose des mains (5), et mériterait de plus amples investigations chez le modèle humain.

L'hypothèse avancée est que l'athérome - dépôt d'une plaque, essentiellement lipidique, dans la paroi des artères, réduisant son diamètre interne - entraîne des anomalies mécaniques et crée un environnement pro-oxydatif et pro-inflammatoire via deux mécanismes :

- un similaire à ce qui se déroule en cas d'hypertension : l'athérome fait obstacle à la nutrition du cartilage, de l'os sous-chondral et de la membrane synoviale, conduisant à des lésions (ostéonécroses dans l'os sous-chondral notamment) responsables d'une inflammation globale de l'articulation (avec libération de cytokines) ;
- un similaire à ce qui se déroule en cas de diabète : accumulation d'AGE (29).

Inversement, l'arthrose métabolique pourrait participer à la formation des plaques d'athérome via deux mécanismes : l'accumulation d'adipokines et de chondrocytes transformés en cellules spumeuses. Les cellules spumeuses sont une forme transformée de macrophages gorgés de LDL oxydés, retrouvée dans les plaques d'athérome (68).

#### II.4.2. Dysbiose intestinale

Le microbiote intestinal est un ensemble de bactéries, virus, champignons et archées vivant à l'intérieur du tube digestif. On trouve également dans cet environnement des métabolites, impliqués dans l'inflammation et/ou l'immunité, tels que : les dérivés du tryptophane, les acides gras à chaîne courte (AGCC) : acétate, butyrate et propionate (issus de la fermentation des fibres végétales) et des acides biliaires.

La dysbiose intestinale est une perte de l'homéostasie de cet écosystème. Elle joue un rôle dans les maladies métaboliques - syndrome métabolique, obésité -, via notamment une inflammation de bas grade systémique. Elle se manifeste par :

- une augmentation des espèces pro-inflammatoires : *Lactobacillus spp*, *Methanobrevibacter spp*, *Fusobacterium*, *Faecalibacterium*, *Streptococcus*, *Betaproteobacteria* ...
- une diminution des espèces anti-inflammatoires : *Bifidobacteria*, *Ruminococcaceae* ...
- une diminution des AGCC.

Il a été démontré sur le modèle humain, une diminution de la biodiversité microbienne intestinale (99) et une baisse des concentrations sériques des dérivés du tryptophane et des AGCC, cette dernière étant en lien avec les lésions articulaires, leur progression et la douleur. D'autre part, une augmentation sérique d'un des marqueurs de la perméabilité de ce milieu : le lipopolysaccharide (LPS) ou endotoxine, est retrouvée chez les patients arthrosiques, ainsi qu'une augmentation des espèces pro-inflammatoire commensales. Un lien a récemment été mis en évidence entre cette dysbiose intestinale, une augmentation des cytokines pro-inflammatoires et une aggravation de la destruction articulaire, mettant en évidence l'existence d'un axe intestin-système musculo-squelettique (99). De même, deux signatures microbiennes de l'arthrose ont été trouvées : une « signature intestinale » qui se matérialise par une abondance d'espèces pro-inflammatoires, en lien avec la douleur arthrosique et une « signature cartilagineuse » qui se traduit par une augmentation des espèces gram négatif.

La composition du microbiote intestinal peut être modifiée. Et il semble qu'une correction de la dysbiose diminuerait les douleurs arthrosiques et la destruction cartilagineuse dans l'arthrose liée au syndrome métabolique. Les facteurs modulant sa composition sont :

- le régime alimentaire, le poids et le niveau d'activité physique ;
- l'apport de probiotiques, par exemple l'apport par voie orale de : *Streptococcus thermophilus* diminue la destruction articulaire et *Lactobacillus casei* Shirota diminue la douleur et améliore la fonction articulaire ;
- l'apport de prébiotiques, les fibres à plus de 25 grammes par jour semble diminuer la douleur, une expérience a d'ailleurs été faite avec de l'oligofructose sur un modèle de souris obèses ;
- l'apport exogène de selles, par transplantation fécale (100).

## II.5. Biomarqueurs

Parmi les marqueurs pouvant permettre d'établir un lien entre l'arthrose et le syndrome métabolique, on trouve : le CPII et les protéines liées au tissu adipeux, les adipokines. Le CPII est un marqueur particulièrement intéressant pour faire ce lien car son taux est corrélé avec l'IMC. De plus, il est augmenté dans le sérum et le liquide synovial, dans les stades précoces de la maladie, avant même les signes radiographiques, puis abaissé dans les stades suivants (22),(101). Cependant, nous savons qu'une corrélation plus fine est retrouvée entre l'arthrose métabolique et l'obésité abdominale, plutôt qu'avec l'IMC. Un marqueur augmenté en cas d'obésité abdominale serait donc plus intéressant. C'est le cas des adipokines qui sont quant à elle augmentées dans le plasma des patients arthrosiques et signent une dégradation et une perte de la matrice cartilagineuse, via un processus inflammatoire. Plus récemment, des biomarqueurs issus du microbiote intestinal ont été proposés pour prédire les individus à risque d'arthrose parmi la population des personnes en surpoids. Parmi ceux-ci l'espèce ayant le plus grand intérêt semble être *Bacteroidetes* car elle est plus élevée chez les patients arthrosiques et chez les patients à IMC élevé (99).

## III. Régime alimentaire

---

### III.1. Place dans la stratégie thérapeutique

Le phénotype clinique de l'arthrose associée au syndrome métabolique découle d'une inflammation systémique de bas grade, due à des facteurs de risque modifiables : excès d'apports alimentaires, inactivité physique et sédentarité (29). La prévention de cette inflammation devrait donc pouvoir diminuer le risque d'arthrose, voir l'améliorer. Aucune recommandation officielle ne fait état de la prise en charge nutritionnelle de l'arthrose. Seules, la perte de poids et l'exercice physique régulier font partie des recommandations dans la prise en charge de certaines localisations d'arthrose, dont la gonarthrose. L'Académie de Oxford a émit un guide de recommandations alimentaires visant à diminuer les symptômes de l'arthrose, basé sur les données scientifiques actuellement disponibles (1).

De plus, les anti-inflammatoires recommandés sont inadaptés à un usage à long terme, or l'arthrose est une pathologie chronique. Ils sont également inadaptés chez les personnes obèses et présentant un syndrome métabolique, donc chez les patients atteints d'arthrose métabolique. En effet, les AINS et particulièrement les inhibiteurs sélectifs de COX2, utilisés par voie orale, exposent au risque d'hypertension artérielle et augmentent le risque cardiovasculaire et d'insuffisance rénale – déjà présent en cas de diabète. Les corticoïdes, utilisés par voie intra-articulaire, exposent au risque d'hyperglycémie et d'hypertension artérielle. Une stratégie, proposée par les auteurs de la revue « Current Rheumatology Reviews » est de les remplacer par des anti-inflammatoires et anti-oxydants issus de la phytothérapie, tels que la curcumine ou l'harpagophytum (102). Ces propriétés sont également retrouvées chez certains aliments ; une autre stratégie consiste donc à enrichir son alimentation en ces composés d'actions ciblées. Compte tenu de l'absence de traitement chondroprotecteur, des options limitées de prise en charge des symptômes arthrosiques et de leur nombreux effets secondaires particulièrement délétères chez les patients atteints d'arthrose métabolique, la stratégie alimentaire semble une des plus adaptée à une prise en charge précoce de la maladie dans le but de la prévenir ou de ralentir son évolution. De plus, toutes les interventions citées ci-dessous bénéficient à la santé métabolique et cardiovasculaire, dont on sait qu'elle est impactée en cas de syndrome métabolique. En effet, on sait que l'arthrose métabolique expose à un risque cardiovasculaire accru.

Comparé à une supplémentation en composés isolés/purifiés, la stratégie alimentaire ne permet pas toujours d'atteindre les concentrations suffisantes en composés d'intérêt (103), mais elle présente trois avantages :

- elle ne présente aucun effet indésirable majeur, alors que la supplémentation présente un risque de surdosage, on peut citer le surdosage en vitamine D qui expose aux risques d'hypercalcémie et de lithiases calciques ;
- elle permet l'apport de plusieurs composés d'intérêt, par exemple l'huile d'olive apporte des AGMI et des polyphénols ;
- elle peut être plus efficace que la supplémentation, car elle conserve les interactions synergiques ou additives des composés chimiques dans les aliments entiers (103),

par exemple il est plus intéressant de supplémenter en un complexe vitaminique qu'en une seule vitamine (104).

En revanche, une modification de l'alimentation a l'inconvénient de modifier durablement le quotidien du patient, or l'adhésion au programme est primordiale. Deux solutions sont disponibles pour lever ce frein : la supplémentation en compléments alimentaires et un suivi régulier du patient par les cliniciens et le diététicien (1).

La stratégie alimentaire doit cibler les deux principaux mécanismes de l'arthrose : l'inflammation de bas grade et le stress oxydatif. Une alimentation avec un potentiel inflammatoire élevé a été associée à un risque d'arthrose du genou plus élevé (105). On privilégiera donc une alimentation **antioxydante** et **faiblement inflammatoire**. D'autre part, le régime alimentaire associé au syndrome métabolique est souvent pauvre en vitamines, des carences en **vitamines** : B, C, D, E et provitamine A sont souvent retrouvées chez ces sujets et favorisent l'apparition d'un tel syndrome. On s'intéressera donc également au lien entre vitamines et arthrose métabolique (104),(106).

### III.2. Perte de poids ciblée au niveau abdominal

La perte de poids est fortement recommandée par les sociétés savantes, chez les sujets en surpoids ou obèses. L'objectif est une perte de plus de 5 % du poids corporel pour permettre une amélioration des symptômes de l'arthrose (102). Chaque kilogramme d'excès de poids augmente le risque d'arthrose de 10 % (20). Plusieurs études ont démontré, chez les patients obèses ou en surpoids, les bénéfices d'une perte du poids, de 5 et 10 %, sur l'arthrose du genou : en termes de capacité fonctionnelle et de réduction de la douleur, mais reste sans effet sur les dommages structuraux (1).

La rééducation doit combiner une activité physique adaptée à la mobilité ainsi qu'aux comorbidités du patient et un régime hypocalorique, pour permettre le maintien voir l'amélioration de la masse musculaire et la fonte de la masse adipeuse, facteur central dans l'arthrose métabolique (1). Une récente étude a montré que les effets de cette restriction alimentaire combinée à l'activité physique, sur la douleur et la fonction est dû : minoritairement à la diminution de l'IMC et majoritairement à la modification des cytokines inflammatoires, mettant en évidence le rôle prépondérant de l'inflammation de bas grade, et donc de la graisse abdominale, dans l'arthrose du genou : l'amélioration fonctionnelle est due à 29 % aux modifications du profil inflammatoire et seulement à 4 % à la diminution de l'IMC (107).

Concernant l'arthrose de la main, l'obésité « globale » semble plus agir sur la douleur que sur l'évolution radiographique : une élévation de cinq points d'IMC augmente le risque : radiologique de 6 % et symptomatologique de 25 % (77). L'excès de poids et l'adiposité centrale sont corrélés positivement à l'arthrose de la main, une réduction de la masse grasse viscérale devrait permettre d'améliorer cette localisation d'arthrose, en diminuant l'inflammation de bas grade et le stress oxydatif, comme c'est le cas dans l'arthrose du genou (1). Cependant, à ce jour aucune étude clinique et aucune recommandation de société savante n'a été émise quant à l'effet ou l'intérêt d'une perte de graisse abdominale pour l'amélioration de l'arthrose de la main.

Le régime alimentaire hypocalorique ne doit pas entraîner de carence en micronutriments dont l'apport doit être garanti préférentiellement par l'alimentation, ou si celle-ci ne suffit pas,

par une supplémentation. La perte de poids a le double intérêt d'agir : sur les comorbidités cardiovasculaires métaboliques, par la perte de tissu adipeux, via une augmentation de la biogénèse mitochondriale et une modification du profil adipokinique, et sur la charge imposée à l'articulation et donc l'arthrose mécanique, par la perte de poids globale.

En conclusion, une perte de graisse abdominale devrait pouvoir bénéficier à tout patient atteint d'arthrose métabolique. Elle a pour avantage de rompre le cercle vicieux de ce phénotype d'arthrose : l'obésité participant, avec les autres facteurs métaboliques, à l'inflammation et au stress oxydatif générant l'arthrose, qui elle-même entraîne des limitations fonctionnelles, renforçant le risque d'obésité.

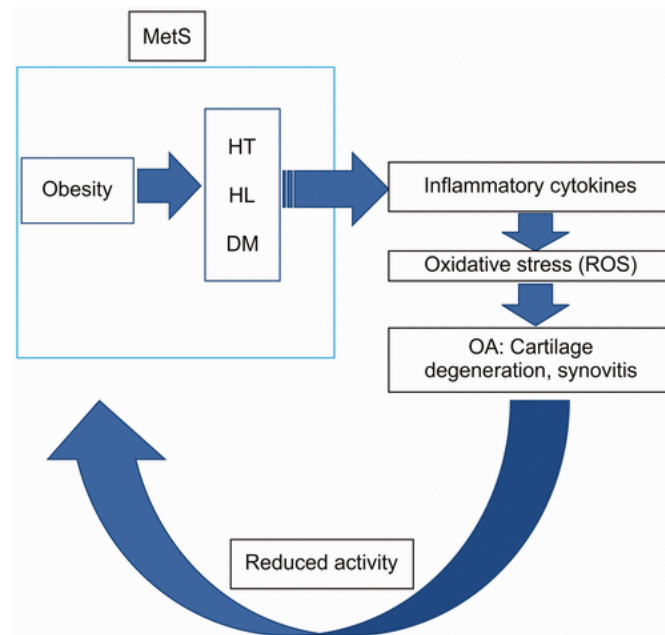


Figure 25 : Cercle vicieux de l'arthrose métabolique (70) – MetS : syndrome métabolique, HT : hypertension, HL : hyperlipidémie, DM : diabète métabolique, ROS : espèces réactives de l'oxygène, OA : arthrose

### III.3. Lipides

Il a été démontré que les articulations arthritiques accumulent des taux élevés d'acides gras  $\omega 6$  dont l'acide arachidonique et de LDL oxydés et que les taux plasmatiques de **DHA** sont inversement proportionnels à la perte de cartilage (1),(13). Or, la composition en acides gras du cartilage peut être modulée par les apports alimentaires en acides gras (88). On peut donc penser que les apports alimentaires en lipides peuvent influencer sur la progression de l'arthrose, et c'est ce lien qui a été démontré par une étude clinique prospective : une augmentation en **graisses totales** et en **AGS** est associée à une perte articulaire accrue, alors qu'une augmentation en AGMI et AGPI est associée à une perte articulaire réduite au niveau de l'articulation du genou (1).

Deux interventions sont d'intérêt dans la gestion de l'arthrose métabolique :

- pour entraîner une perte de masse grasseuse, il faut faire pencher la balance lipidique vers l'oxydation des lipides et non vers le stockage. Pour ce faire, le plus efficace est d'associer une réduction des apports lipidiques alimentaires à une activité physique (83) ;



- pour rééquilibrer le profil lipidique sanguin et faire pencher la balance du côté anti-inflammatoire, il faut entre autres diminuer les AGS, augmenter les AGPI  $\omega 3$  et diminuer les AGPI  $\omega 6$ . Actuellement, le régime alimentaire occidental est trop riche en AGS, trop pauvre en AGPI et déséquilibré dans son rapport  $\omega 6/\omega 3$  (90).

### III.3.1. Régularisation du bilan lipidique sanguin

#### III.3.1.1. Cholestérol total et LDL-cholestérol

Des taux élevés de LDLc circulant et la présence de LDL oxydés dans les articulations sont associés au développement de l'arthrose. Des études expérimentales ont montré le caractère chondroprotecteur et anti-inflammatoire de la diminution des LDLc circulants, mais aucune étude clinique n'a encore confirmé cette hypothèse (60). Cette stratégie a quoi qu'il en soit l'intérêt d'améliorer la santé cardiovasculaire du patient, dont le risque global est plus élevé en cas d'arthrose, par rapport à un sujet sain.

La diminution du LDLc peut être obtenu par deux stratégies équivalentes :

- l'une médicamenteuse : l'utilisation de statines permet de diminuer le cholestérol sérique, en inhibant l'HMG-COA réductase hépatique, ce qui dans l'arthrose aurait l'effet d'inhiber IL1 $\beta$  et MMP13. L'effet chondroprotecteur des statines a d'ailleurs été démontré, dans deux études successives via une diminution de l'incidence de l'arthrose et une autre étude via la diminution de sa progression (1) ;
- l'autre hygiéno-diététique : consistant en une perte de poids, en cas d'obésité et un rééquilibrage des apports en macronutriments. Le rééquilibrage consiste à diminuer les apports en AGS et à enrichir l'alimentation en : fibres, protéines, AGPI et stérols. L'ensemble de ces mesures, ainsi que la perte de poids permet de réduire de taux de cholestérol de 35 %. Elles sont résumées dans le tableau et l'histogramme suivant (1).

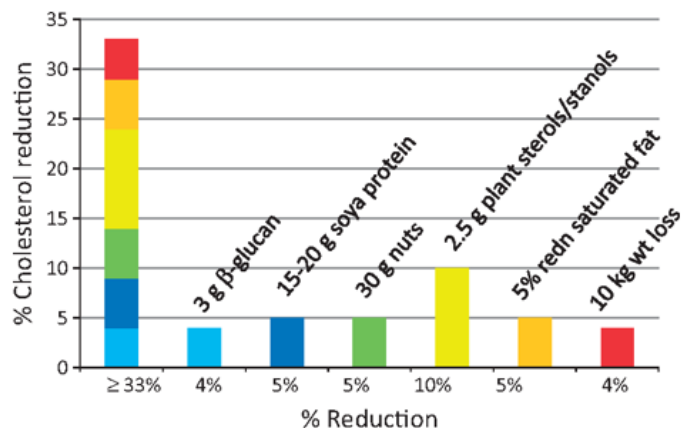


Figure 26 : Stratégies additives de diminution du cholestérol total (1)

Tableau 6 : Stratégies additives de réduction du cholestérol total (1)

| Mesure   | Quantité ajoutée (+) ou diminuée (-) | Réduction de la cholestérolémie (%) |
|--|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Fibres solubles, dont :<br>β-glucanes d'avoine           | + 5-10 g/j<br>+ 3g/j                 | 5-10<br>4                           |
| Protéines de soja  | + 15-20 g/j                          | 5                                   |
| Oléagineux   | + 30 g/j                             | 5                                   |
| Stérols et stanols végétaux                              | + 2.5 g/j                            | 10                                  |
| Acides gras saturés<br>( AET = apport énergétique total) | - 5% (soit<br>11% des AET)           | 5                                   |
| Perte de poids, en cas de surpoids ou d'obésité          | 10kg                                 | 4                                   |

### III.3.1.1.1. Apports en lipides

#### III.3.1.1.1.1. Acides gras saturés et phytostérols

Pour diminuer le taux de LDLc, il n'est pas nécessaire de diminuer ses apports alimentaires en cholestérol, celui-ci n'agissant que peu sur le cholestérol sérique, en revanche il faut réduire la part des AGS à 11 % des Apports Energétiques Totaux (AET), soit environ 30 g/j pour un homme et 25 g/j pour une femme, selon une étude de l'académie d'Oxford. La consommation actuelle des français en AGS correspond à 16 % des AET, selon l'étude INCA 3. Il faut donc diminuer cette consommation de 5 %. Par comparaison, l'ANSES recommande une part d'AGS inférieure ou égale à 12 % des AET. Cette mesure permet de diminuer la cholestérolémie de 5 % (1).

Les AGS ainsi diminués doivent être remplacés par des AGI d'origine végétale : les phytostérols et leur dérivés hydrogénés : les phytostanols, qui vont diminuer l'absorption intestinale du cholestérol et donc diminuer le LDLc. En effet, ayant une plus grande affinité pour les micelles de la lumière intestinale - transportant le cholestérol vers l'entérocyte - que le cholestérol, ils prennent la place de ce dernier dans les micelles et donc diminuent son absorption (108). Ils sont retrouvés dans les huiles végétales et les produits enrichis en phytostérols, tels que les tartinades et yaourts. Les huiles végétales dans lesquelles ils sont le plus abondants sont l'huile de germe de blé et les huiles d'oléagineux : maïs, soja et colza. On les retrouve donc également dans les oléagineux (amandes, noix, pistaches), où ils ont en plus l'avantage d'apporter des fibres solubles (1),(109).

Les phytostérols sont sensibles à la chaleur et l'oxydation. Le raffinage entraîne jusqu'à 70 % de perte de phytostérols, au cours des processus de neutralisation et de désodorisation. La friture, la cuisson et le stockage dans un environnement chaud, humide et riche en oxygène dégradent également les phytostérols. Ces aliments doivent donc être consommés non raffinés – c'est-à-dire vierges -, sans cuisson, et doivent avoir été extraits à froid, pour garantir une teneur adéquate en phytostérols. De plus, il faut favoriser l'utilisation d'huile végétales plutôt que de produits enrichis en phytostérols, les étapes de transformation ayant tendance à les oxyder (109).

Tableau 7 : Teneurs moyennes en phytostérols des aliments, classés par ordre décroissants (109),(110)

| Catégorie d'aliment              | Teneur en phytostérols (g/100g) | Aliment                                     |
|----------------------------------|---------------------------------|---|
| Huiles                           | Entre 3 et 2                    | Huile de germe de blé                       |
|                                  | Entre 2 et 1                    | Huile de maïs brute, huile de germe de maïs |
|                                  | Entre 1 et 0.3                  | Huile de colza brute, huile de soja brute   |
| Oléagineux et céréales complètes | Entre 0.3 et 0.2                | Pistaches, graines de lin                   |
|                                  | Entre 0.2 et 0.1                | Amandes, noix de pécan, noix, noix de cajou |

L'ANSES n'émet pas de recommandation sur l'usage ou la quantité de phytostérols à consommer, même si elle reconnaît leur effet hypocholestérolémiant. Selon l'académie de Oxford, l'apport de 2.5 g/jour de phytostérols permet une réduction de la cholestérolémie de 10 % (1). Cette quantité est difficile à atteindre en ne consommant que des huiles, en effet même pour l'huile la plus riche en phytostérols, il faudrait en consommer 96 g par jour. En effet 100 g d'huile de germe de blé ne contient que 2.6 mg de phytostérols. L'apport journalier en phytostérol se fera donc via les fruits et légumes dont la teneur en phytostérols est plus faible, mais qui seront consommés en plus grande quantité. Par exemple, il faudrait consommer environ 500 g de brocoli par jour pour atteindre ce taux, 100 g de brocoli contenant environ 50 mg de phytostérols (110).

### III.3.1.1.1.2. Oléagineux

L'ajout de 30 grammes d'oléagineux doit permettre de réduire : la cholestérolémie de 5 %, ainsi que les marqueurs systémiques de l'inflammation (1). Les oléagineux sont des plantes dont les graines ou les fruits sont riches en lipides, on peut citer : le soja, le colza, l'arachide, le tournesol, le palmier à huile. Les graines sont issues de l'ovule de la fleur. Parmi celles-ci on trouve les graines de : tournesol, de courge, de sésame, de lin, de colza, les pignons de pin ... Les fruits sont issus de l'ovaire de la plante, on les appelle aussi « noix » ou « oléagineux ». Parmi ceux-ci on trouve : les amandes, les noisettes, les pistaches, les noix, les noix du Brésil, de Macadamia, de Pécan, de Cajou ... et parfois les olives.

L'apport d'oléagineux permet de diminuer, non seulement la cholestérolémie totale et la LDL cholestérolémie, par leur teneur en fibres, AGI et phytostérols mais agit également sur d'autres paramètres métaboliques, permettant ainsi une action globale sur le syndrome métabolique. En effet, ils permettent de réduire la résistance à l'insuline, et ainsi d'améliorer le contrôle glycémique et ils favorisent la vasodilatation artérielle, qui participe à la baisse de la tension artérielle. Ces liens ont été postulés sur la base d'associations épidémiologiques puis confirmés par des essais cliniques. En revanche, le lien avec l'obésité et l'obésité viscérale est moins bien établi. L'apport à long terme d'oléagineux semble entraîner une légère baisse de poids et de l'adiposité centrale, malgré sa richesse en lipides. De plus, la consommation d'oléagineux, par sa teneur en phytostérols, vitamine E et polyphénols diminue deux paramètres clés de l'arthrose métabolique : l'oxydation et l'inflammation. Les liens entre la composition en oléagineux et le syndrome métabolique sont résumés dans la figure suivante (108).

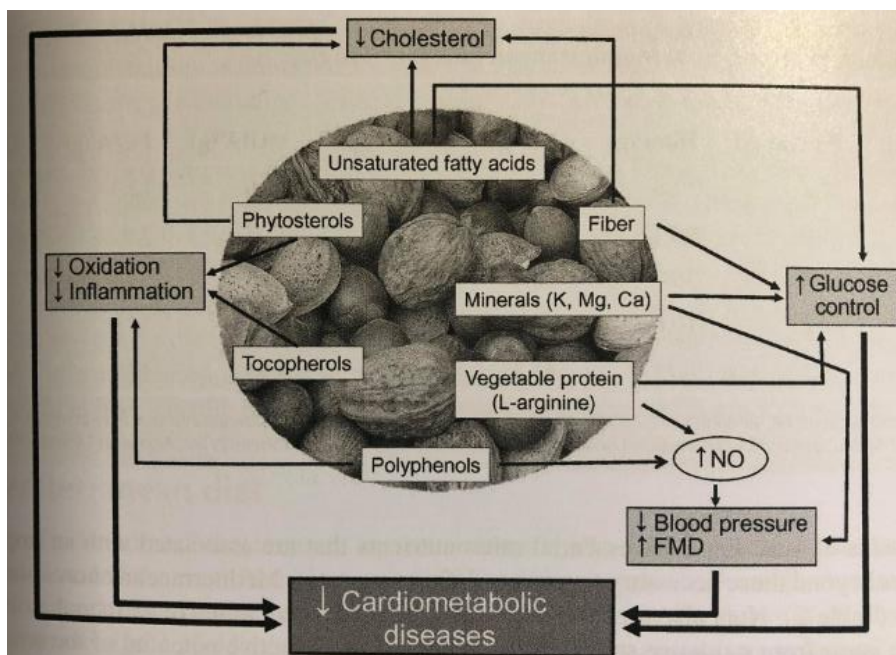


Figure 27 : Mécanismes d'action potentiels des constituants des oléagineux sur le syndrome métabolique (108)

Les oléagineux sont composés environ à 60 % de lipides, 20 % de protéines et 10 % de fibres. Leur richesse en lipides en fait la deuxième source végétale d'huiles, après les huiles végétales elles-mêmes. Parmi les protéines, on peut citer un acide aminé : la L-arginine, un précurseur de l'oxyde nitrique qui a des propriétés vasodilatatrices. La composition lipidique varie d'un oléagineux à l'autre : les noix sont de loin la plus grande source d'AGPI oméga 3, les amandes et les noisettes sont les plus grandes sources d'AGMI, alors que les noix et les pignons de pin contiennent beaucoup d'AGPI oméga 6. Les oléagineux les plus riches en fibres sont les amandes, les noisettes et les pistaches. De même, leur teneur en phytostérols et micronutriments varie : amandes, pignons de pin et pistaches sont les plus riches en phytostérols, pistaches et noix sont les plus riches en polyphénols et les amandes sont les plus riches en vitamine E (108).

Tableau 8 : Teneur moyenne en nutriments des oléagineux du régime méditerranéen, exprimée en grammes pour 100 grammes pour les macronutriments et en milligrammes pour 100 grammes pour les micronutriments (108) – ALA : acide  $\alpha$ -linoléique, LA : acide linoléique

| Oléagineux     | Fibres | AGMI | AGPI | ALA ( $\omega$ 3) | LA ( $\omega$ 6) | Phytostérols | Polyphénols | Vitamine E |
|----------------|--------|------|------|-------------------|------------------|--------------|-------------|------------|
| Amandes        | 12,5   | 31,6 | 12,3 | 0                 | 12,2             | 120          | 287         | 25,6       |
| Noisettes      | 9,7    | 45,7 | 7,9  | 0,09              | 7,8              | 96           | 687         | 15         |
| Pignons de pin | 3,7    | 18,8 | 34,1 | 0,16              | 33,2             | 141          | 58          | 9,3        |
| Pistaches      | 10,6   | 23,3 | 14,4 | 0,25              | 13,2             | 214          | 1 420       | 2,9        |
| Noix           | 6,7    | 8,9  | 47,2 | 9,08              | 38,1             | 72           | 1 576       | 0,7        |

Le régime méditerranéen est particulièrement riche en oléagineux, qui sont des aliments riches en nutriments : phytostérols, acide folique, antioxydants (vitamine E et polyphénols), arginine (précurseur du NO (57)) et AGI. Leur richesse en minéraux, tels que le calcium, le magnésium et le potassium, ainsi que leur faible taux de sodium permet de réduire les risques d'hypertension artérielle, de résistance à l'insuline et de déminéralisation osseuse (93).

Le consensus international présidé par la fondation pour le régime Méditerranéen recommande la consommation d'une à deux portions d'oléagineux (comprenant graines et olives) par jour, sans déterminer la taille des portions. L'académie de Oxford et l'étude PREDIMED précisent la quantité journalière : 30 grammes. L'étude PREDIMED propose même une répartition en : 15 g de noix, 7,5 g d'amandes et 7,5 g de noisettes (108).

### **III.3.1.1.2. Apports en glucides**

D'autre part, il faut augmenter sa consommation de fibres solubles et insolubles. L'ajout de 5 à 10 grammes de fibres solubles par jour dont 3 grammes de  $\beta$ -glucanes d'avoine doit permettre de diminuer le cholestérol de 5 à 10 %. L'apport d'avoine permet à lui seul de réduire la cholestérolémie de 4 % (1). Les propriétés des fibres sont détaillées plus bas.

### **III.3.1.1.3. Apports en protéines**

L'académie de Oxford recommande la consommation quotidienne de 15 à 20 g de protéines de soja, pour réduire la cholestérolémie de 5 %. Les protéines de soja sont retrouvées dans : les fèves de soja aussi appelées edamame et le jus ou lait de soja, aussi appelé tonyu qui caillé donnera le tofu ou fromage de soja (1). La graine de soja est très riche en protéines (40 %) de haute qualité biologique : en termes de teneur en acides aminés et d'absorption. Elle contient aussi des AGPI en grande quantité, avec un rapport  $\omega 6/\omega 3$  égal à 8, ainsi que des polyphénols antioxydants : les isoflavones, reconnus comme phyto-œstrogènes (111), limitant parfois sa consommation.

Les protéines de soja ont un effet hypocholestérolémiant sur le cholestérol total et le LDL cholestérol. Il est d'autant plus marqué que le taux de cholestérol sanguin est élevé.

### **III.3.1.2. Triglycérides et HDL-cholestérol**

Le taux de triglycérides peut être diminué via une supplémentation en oméga 3 et une diminution des apports en glucides (carbohydrates) totaux. Mais la stratégie alimentaire la plus efficace pour les diminuer est de restreindre l'apport en glucides simples. Le taux de HDL-cholestérol peut être augmenté par l'alimentation : essentiellement en diminuant les graisses trans, une forme de graisses insaturées et en réduisant l'apport en glucides totaux et en les remplaçant par des acides gras insaturés (112).

Parmi ces stratégies alimentaires, l'apport en AG oméga 3 sera étudié sur l'arthrose plus bas, la diminution en glucides totaux n'a pas d'intérêt, car elle induirait une diminution des fibres, contre-productive pour la gestion de l'arthrose, et la diminution des graisses trans n'a pas encore été étudiée dans l'arthrose. Seule une étude a prouvé un lien entre la diminution

des glucides simples de l'alimentation et la diminution de la taille des LMO dans l'arthrose du genou (73), c'est donc cette stratégie qui est la plus prometteuse dans la gestion de l'arthrose. Elle permet par ailleurs de diminuer les triglycérides et le HDL-cholestérol, car un excès d'apport de glucides est transformé en AGS puis stocké sous forme de TG, ce qui est le cas dans l'alimentation des français. Selon l'étude INCA2, les français consomment trop de glucides simples (21,5 % contre 10 % recommandés) et trop peu de glucides complexes (28,5 % contre 40 % recommandés).

Les glucides simples sont divisés en deux catégories : les monosaccharides, comprenant glucose, fructose et galactose et les disaccharides, comprenant saccharose, lactose et maltose (112). Pour diminuer leur apport, il faut restreindre la consommation de sucre de table, de miel ainsi que de produits transformés sucrés : gâteaux (particulièrement : Paille d'or®, baklava, Chamonix®, Barquettes de Lu®, cake aux fruits, gaufres fines fourrées au miel, charlotte aux fruits, Boudoir®, macarons, crêpes dentelles, biscuits secs ...), confiseries, chocolat et fruits secs. En l'absence de valeur de référence dans l'arthrose, on ne peut que conseiller de diminuer leur apport pour régulariser le bilan lipidique.

Tableau 9 : Teneur moyenne en glucides simples des aliments, classés ordre décroissant et par type de glucide (113)

| Teneur en glucides simples (mg/100g) | Aliment   |
|--------------------------------------|---|
| <b>GLUCOSE</b>                       |   |
| Entre 100 et 35                      | ∅   |
| Entre 35 et 20                       | Raisin sec, miel, datte séchée, canneberge ou cranberry séchée, pruneau séché, figue séchée, fruit confit, confitures, mélange apéritif de fruits exotiques   |
| Entre 20 et 10                       | Gelées et marmelades, sirop, pain d'épice, abricot sec ou réhydraté, gâteaux, bonbons, mélange apéritif de graines et raisins secs, mélasse de canne, confiture allégée en sucres, barre de céréales aux fruits, poudre cacaotée, chocolat noir fourré  |
| <b>FRUCTOSE</b>                      |   |
| Entre 100 et 95                      | Fructose  |
| Entre 40 et 35                       | Miel, raisin sec  |
| Entre 35 et 20                       | Datte séchée, canneberge ou cranberry séchée, figue séchée, confiture   |
| Entre 20 et 10                       | Mélange apéritif de fruits exotiques, gelées, fruit confit, sirop, marmelade, chicorée, pain d'épice, confitures allégées et préparations de fruits, mélange apéritif de graines et raisins secs, gâteaux, mélasse de canne, pruneau sec, abricot sec, pomme cuite, abricot sec réhydraté                                     |
| <b>GALACTOSE</b>                     |   |
| Entre 100 et 4                       | ∅   |
| Entre 4 et 1                         | Miel, lait demi-écrémé, fromage de chèvre frais, confiture de lait  |
| <b>SACCHAROSE</b>                    |   |
| Entre 100 et 60                      | Sucre blanc, meringue, sucre roux, chewing-gum sucré, sirop d'érable  |
| Entre 60 et 35                       | Poudre cacaotée, tout chocolat (seul, au lait avec nougat, fourré, blanc, rocher au chocolat...), pâte à tartiner chocolat/noisette, bonbons, crème de marron, pâte d'amande, gâteaux, café au lait ou cappuccino soluble, cacahuètes au chocolat dragéifiées, confiture de lait, lait concentré sucré, pâte de fruits, pêche |

|                 |  |
|-----------------|--|
|                 | séchée, marrons glacés, certains céréales (type Cocopops®)   |
| Entre 35 et 10  | Gâteaux, bonbons, confitures et céréales du petit déjeuner transformées, omelette norvégienne  |
| <b>LACTOSE</b>  |  |
| Entre 100 et 50 | ☉  |
| Entre 50 et 35  | Lait en poudre écrémé, lait en poudre entier   |
| Entre 35 et 10  | Café au lait ou cappuccino soluble, poudre cacaotée, chocolats (au lait, blanc), lait concentré sucré entier   |
| <b>MALTOSE</b>  |  |
| Entre 100 et 30 | ☉  |
| Entre 30 et 10  | Bonbons, poudre cacaotée, fond de veau déshydraté, gâteaux, calissons, fruits confits, poudres de céréales à reconstituer pour bébés, barre de céréales aux amandes ou noisettes |

Le régime méditerranéen limite la consommation de glucides simples en restreignant la consommation de sucreries à moins de deux fois par semaine (103).

### III.3.2. Régularisation des apports en acides gras

#### III.3.2.1. Acides gras saturés

Aucune étude clinique n'a encore étudié l'effet d'une diminution des AGS sur la progression de l'arthrose, mais compte tenu de leurs effets pro-inflammatoires et pro-cataboliques, on peut penser que restreindre leur place dans l'alimentation puisse avoir un effet bénéfique sur l'arthrose.

Ils sont retrouvés dans toutes les matières grasses solides à température ambiante, donc dans tous les beurres et margarines, qu'elles soient d'origine végétale ou animale. Cette propriété est due à l'absence de doubles liaisons, ce qui rend la molécule plus rigide.

Tableau 10 : Teneurs moyennes en AGS des aliments, classés par ordre décroissant (113)

| Teneur en AGS (g/100g) | Aliment   |
|------------------------|---|
| Entre 95 et 80         | Graisse végétale solide (type margarine), huile ou graisse de coco, huile ou graisse de palme   |
| Entre 80 et 50         | Huile de beurre ou beurre, huile ou beurre de cacao, noix de coco séchée  |
| Entre 50 et 30         | Huile ou beurre de karité, saindoux, beurre à teneur réduite en matière grasse (environ 60 %), graisse de canard, chocolat au lait fourré, lard cru |

#### III.3.2.2. Acides gras insaturés

Parmi les AG, certains ne peuvent pas être produits en quantité suffisante par le corps, donc ils proviennent essentiellement de l'alimentation, c'est le cas des oméga 3 et 6 (4). Le régime alimentaire occidental n'est pas équilibré quant à son ratio  $\omega 6/\omega 3$ . Selon l'ANSM, celui-ci devrait être proche de 5, c'est-à-dire apporter cinq molécules d'AG oméga 6 pour une molécule d'oméga 3. En réalité les français consomment beaucoup plus d' $\omega 6$  que



d' $\omega$ 3, le régime est donc pro-inflammatoire. Pour rééquilibrer la balance il faudrait un apport direct en EPA et diminuer l'apport en acide linoléique (1).

### III.3.2.2.1. Oméga trois

#### III.3.2.2.1.1. Effet sur l'arthrose

La supplémentation en oméga 3 à longue chaîne, chez les chats et les chiens entraîne une diminution de la douleur et une amélioration fonctionnelle (90) et limite les lésions arthrosiques chez les souris (4). Des résultats identiques ont été retrouvés chez les humains, avec une diminution des dommages structuraux (90), voir inversion du processus catabolique et récupération de la perte de matrice extracellulaire, comme illustré dans l'étude *in vitro* ci-dessous (114). Cette dernière a étudié l'effet du DHA sur des chondrocytes arthrosiques. La zone rose pâle est la zone érodée du cartilage, la zone rouge est la zone intacte. Le groupe A est le groupe contrôle, il est constitué de chondrocytes seuls. Le groupe B est constitué de chondrocytes stimulés avec une cytokine pro-inflammatoire (IL6), on constate une extension de la zone érodée. Le groupe C est constitué de chondrocytes stimulés avec une cytokine pro-inflammatoire (IL6) et du DHA, on constate une moindre extension de la zone érodée (114).

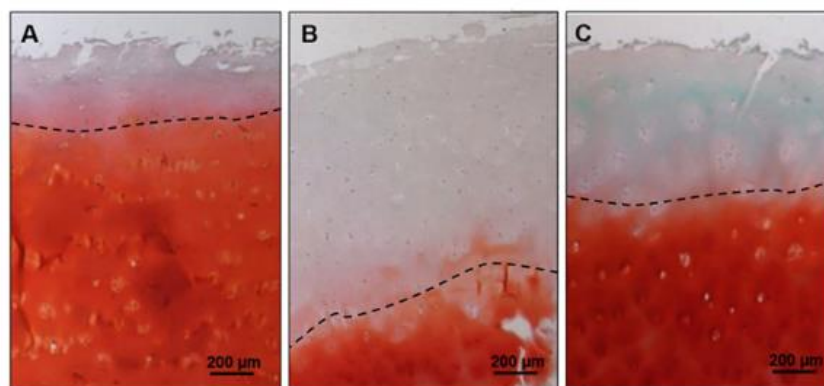


Figure 28 : Stimulation de chondrocytes arthrosiques avec une cytokine pro-inflammatoire (IL6) dans les groupes B et C et du DHA dans le groupe C (114)

Il a été montré *in vitro* que la supplémentation en EPA est la plus efficace, comparée aux autres  $\omega$ 3. En effet, la conversion de l'acide  $\alpha$ -linoléique en EPA et DHA se fait lentement avec un faible rendement : un pour dix. En effet, selon l'ANSES, l'ingestion d'1 g d'acide  $\alpha$ -linoléique conduit à la formation de 100 mg d'EPA et DHA. Il est donc plus efficace de supplémenter en EPA/DHA qu'en acide  $\alpha$ -linoléique. De plus, la conversion de l'EPA en DHA se fait avec un rendement satisfaisant. Idéalement, on peut donc supplémenter en EPA ou en un mélange EPA et DHA.

#### III.3.2.2.1.2. Effet sur le profil métabolique

En plus de leur effet anti-inflammatoire, les omégas 3 d'origine marine (EPA et DHA) ont une action bénéfique sur trois facteurs métaboliques. Cette action est plus marquée pour la consommation de poisson frais que pour celle de compléments alimentaires. Ils réduisent la pression artérielle et le rythme cardiaque. Chez les sujets présentant au moins un facteur métabolique, ils diminuent la résistance à l'insuline. De plus, ils améliorent le profil lipidique :



ils diminuent le taux de triglycérides - en réduisant la production hépatique de VLDL et en augmentant l'activité de la lipoprotéine lipase – et augmentent celui de HDLc (108).

### III.3.2.2.1.3. Sources alimentaires

L'acide  $\alpha$ -linoléique est retrouvé dans les huiles végétales, les oléagineux et les graines. L'EPA et le DHA sont essentiellement retrouvés dans les huiles de poissons gras, la plus riche étant l'huile de saumon. Les aliments les plus riches en EPA et en DHA sont listés dans le tableau ci-dessous. L'ANSES recommande, en l'absence de toute pathologie, un apport quotidien de 500 mg d'acides gras oméga 3 à longue chaîne, dont 250 mg de DHA et 250 mg d'EPA (115). Ce niveau d'oméga 3 peut être obtenu en consommant deux portions de poissons gras par semaine ou via une supplémentation quotidienne en huile de poissons gras (1). Concernant la quantité nécessaire pour obtenir un effet sur l'arthrose, on a d'abord pensé qu'une importante quantité était nécessaire - plus de 2,7 g/j d'EPA/DHA -, mais une étude plus récente conclue à une meilleure efficacité pour de faibles doses (1). Cette étude comparait la supplémentation à faible dose (450 mg/j) et la supplémentation à forte dose (4,5 g/j) en acides gras oméga 3 (116). La supplémentation à faible dose (450 mg) se rapproche de la valeur nutritionnelle conseillée par l'ANSES (500 mg). On peut donc recommander une supplémentation de 500 mg par jour en acides gras oméga 3 à longue chaîne répartis à part égale entre l'EPA et le DHA, aux patients atteints d'arthrose. Pour obtenir au moins 250 mg d'EPA et 250 mg de DHA, il faut ingérer environ 2 grammes d'huile de saumon ou 8 grammes de foie de morue appertisé ou 20 grammes de sardines à l'huile d'olive. En cas de supplémentation par des compléments alimentaires, il ne faut pas se fier à la quantité totale d'AG oméga 3, mais bien vérifier les taux individuels d'EPA et DHA, car certains compléments contiennent d'autres AG oméga 3 à longue chaîne. Un tableau, présenté en annexe 4 liste des exemples de compléments alimentaires composés d'EPA et DHA. Parmi ceux cités, celui qui a les teneurs en EPA et DHA les plus proches des recommandations dans l'arthrose est l'OMEGA 3® de chez Nutrisanté.

Tableau 11 : Teneurs moyennes en EPA et en DHA des aliments, classés par ordre décroissant (113)

| <b>Teneur moyenne en EPA (g/100g)</b> | <b>Aliment (g/100g)</b>   |
|---------------------------------------|---|
| Entre 13 et 5                         | Huile de saumon, huile de sardine, huile de foie de morue, foie de morue cru, huile de hareng   |
| Entre 5 et 3                          | Foie de morue appertisé, hareng fumé à l'huile, filet de maquereau à la moutarde  |
| Entre 3 et 1                          | Œuf de saumon, maquereau fumé, caviar, œuf de lompe, sardine à la sauce tomate, filet de maquereau grillé, sardine à l'huile d'olive, lompe crue, sardine crue, hareng frit ou grillé             |
| <b>Teneur moyenne en DHA (g/100g)</b> | <b>Aliment (g/100g)</b>   |
| Entre 19 et 5                         | Huile de saumon, huile de foie de morue, huile de sardine   |
| Entre 5 et 3                          | Foie de morue cru ou appertisé, huile de hareng, maquereau fumé   |
| Entre 3 et 1,5                        | Pilchard sauce tomate, maquereau grillé, œuf de truite, œuf de saumon, caviar, œuf de lompe, sardine à l'huile d'olive, maquereau appertisé ou cru, sardine, crue, roussette cuite, saumon grillé |

Tableau 12 : Trois exemples des quantités d'aliments à ingérer pour satisfaire les recommandations de 250 mg d'EPA et 250 mg de DHA par jour (113)

| Aliment                   | Teneur en EPA (g/100g) | Teneur en DHA (g/100g) | Quantité d'aliment pour satisfaire les recommandations (g/j) |
|---------------------------|------------------------|------------------------|--|
| Huile de saumon           | 13                     | 18.2                   | 2  |
| Foie de morue appertisé   | 3.08                   | 4.06                   | 8  |
| Sardine à l'huile d'olive | 1.24                   | 1.69                   | 20   |

Le régime méditerranéen implique la consommation de poisson au moins deux fois par semaine. Or les poissons de la mer Méditerranée sont particulièrement riches en **EPA et DHA**, concentrés dans leurs muscles, en particulier les sardines, les anchois et les maquereaux. Ils constituent également une source importante de **vitamines liposolubles**.

De plus, le poisson est la principale source de **protéines** animales du régime méditerranéen. Les autres sources de protéines sont consommées en moins grande quantité : la volaille et les viandes maigres : deux portions de 60 g par semaine, les œufs : deux à quatre par semaine et enfin la viande rouge et transformée dont la consommation est limitée à moins de deux portions de 60 g par semaine et au maximum une portion de viande transformée par semaine (103). Le rôle des acides aminés composant les protéines, notamment l'arginine dans la prévention des maladies métaboliques a été établi sur le modèle animal. Ont été démontrées leurs propriétés : antihypertensive, antioxydante, hypolipémiante, insulino-sensibilisante, immunomodulatrice et anti-obésogène. Mais les études menées sur le modèle humain donnent des résultats contradictoires et de plus amples investigations sont nécessaires pour établir leur rôle protecteur vis-à-vis du syndrome métabolique (96).

### III.3.2.2.2. Oméga six et acides gras monoinsaturés

Les AGPI oméga 6 doivent être diminués et remplacés par des huiles riches en AGMI (1). Les AGPI oméga 6 sont retrouvés principalement dans la viande (cœur, foie et cervelle) et les jaunes d'œufs pour l'acide arachidonique et dans les huiles végétales pour l'acide linoléique. Les AGMI sont retrouvés dans les huiles végétales, dont l'huile d'olive, de noisette et de colza.

Tableau 13 : Aliments les plus riches en AGPI oméga 6 et leurs teneurs en AGPI, classés par ordre décroissant (113)

| AGPI                | Teneur en AGPI (g/100g) | Aliment  |
|---------------------|-------------------------|--|
| Acide arachidonique | Entre 1 et 0.5          | Jaune d'œuf en poudre, cœur de poulet cru, foie de morue cru, cervelle de porc braisé  |
|                     | Entre 0.5 et 0.3        | Cœur de porc cru, foie de volaille cuit, jaune d'œuf cuit, andouille poêlée, foie d'agneau cru, foie de porc cru, confit de canard, jaune d'œuf cru, œuf de cane cru, foie de poulet cru |
| Acide linoléique    | Entre 64 et 50          | Huiles de : pépins de raisin, tournesol, noix, maïs, soja et coton   |
|                     | Entre 50 et 30          | Huiles de germe de blé, de sésame et d'argan, cerneaux de <b>noix</b> , lécithine de soja, <b>pignons de pin</b>   |

|  |                |   |
|--|----------------|---|
|  | Entre 30 et 19 | Graines de pavot, graines de tournesol, noix du Brésil et de pécan, graines de sésame, margarine au tournesol, graine de cucurbitacés, huile de colza |
|--|----------------|---|

Tableau 14 : Teneurs moyennes en AGMI des aliments, classés par ordre décroissant (113)

| Teneur en AGMI (g/100g) | Aliment  |
|-------------------------|--|
| Entre 76 et 60          | Huile de noisette, huile d'olive extra vierge, huile <b>d'amande</b> , huile d'avocat, huile d'arachide, huile d'amandes d'abricot   |
| Entre 60 et 50          | Huile de colza, <b>noix de macadamia</b> , graisse d'oie, huile de hareng  |
| Entre 50 et 40          | Graisse de canard, <b>noisettes</b> , huile de foie de morue, huile d'argan, graisse de poulet ou de dinde, huile de carthame, huile ou beurre de karité, saindoux, lard cru, noix de pécan, huile de sésame |

Le régime méditerranéen utilise l'huile d'olive extra-vierge comme source principale de graisses. Cette dernière a des potentialités thérapeutiques dans l'arthrose. Il a été montré qu'elle réduit la douleur, améliore la fonction articulaire (57) et permet une récupération du cartilage dans la phase précoce de l'arthrose (70). D'un point de vue lipidique, elle contient peu d'AGS (environ 15 %), d'AGPI (environ 7 %) et beaucoup d'AGMI (environ 75 %) (98). Elle est riche en polyphénols antioxydants et en AGMI anti-inflammatoires, principalement l'acide oléique (57). La quantité recommandée par le consensus international présidé par la fondation pour le régime Méditerranéen est de 20 à 30 grammes par jour, répartie entre

### III.4. Fibres

Les fibres sont des polymères glucidiques, retrouvés dans les aliments d'origine végétale, résistants à l'absorption intestinale et la digestion dans l'intestin grêle et qui fermentent dans le gros intestin (108). Elles échappent au processus de digestion par les enzymes gastro-intestinales humaines car les liaisons entre les oses ne sont pas hydrolysables. Elles jouent un rôle protecteur vis-à-vis de nombreuses maladies métaboliques et cardio-vasculaires par amélioration de la dysbiose intestinale et modification du profil métabolique. Dans l'arthrose, l'apport de fibres alimentaires diminue le risque de développer : une gonarthrose symptomatique et des douleurs modérées à sévères. Pour l'instant, aucun lien n'a formellement été établi entre l'apport de fibres et l'arthrose radiologique, même si d'après une dernière étude expérimentale, elles empêcheraient la dégradation du cartilage et donc la progression de l'arthrose (117).

#### III.4.1. Action sur la dysbiose et l'inflammation

La dysbiose intestinale retrouvée dans l'arthrose consiste en une augmentation des espèces pro-inflammatoires, notamment *Lactobacillus* spp. Et *Methanobrevibacter* spp. Au niveau du microbiote intestinal et une augmentation du LPS sérique. Le LPS est un marqueur de perméabilité du milieu intestinal et de l'inflammation de bas-grade. Il est produit à partir des bactéries gram négatifs de l'iléon terminal et du côlon et passe dans la circulation sanguine en cas de baisse de la perméabilité de la barrière intestinale.

A leur arrivée dans le côlon, les fibres fermentent par action des souches du microbiote intestinal, en acides gras à courte chaîne (AGCC) : acide butyrique, acide propionique et

acide acétique. Ces AGCC vont avoir un rôle local de maintien : de l'intégrité membranaire – via la sécrétion de mucus, d'IL18 et l'augmentation de la perméabilité membranaire – et de l'homéostasie du microbiote – en l'enrichissant -, ainsi qu'un rôle systémique : immunomodulateur et anti-inflammatoire. Leur action systémique découle de leur activité locale. Leur rôle systémique se manifeste par une modulation de l'activité de cellules immunitaires : neutrophiles, monocytes, lymphocytes T régulateurs et immunoglobuline A, aboutissant à une diminution des cytokines pro-inflammatoires, et donc de la méta-inflammation, qui se matérialise par une diminution du taux de LPS circulant.

Par exemple, l'oligofructose par action locale enrichit le microbiote intestinal en *Bifidobacterium pseudolongum* – une espèce anti-inflammatoire -, ce qui entraîne au niveau systémique une diminution de la migration des macrophages et des monocytes, responsable d'une activité anti-inflammatoire, avec diminution de marqueurs inflammatoires : TNF, marqueur de stimulation des colonies de macrophages (M-CSF), protéines inflammatoires de macrophages (MIP) et IL8. D'autre part, l'acide butyrique, obtenu après fermentation colique des fibres végétales, a montré un rôle anti-catabolique, par inhibition de l'hyperactivité catabolique – second stade de la cascade arthrogène - : l'inhibition des MMP (1, 3 et 13) et l'augmentation de TIMP (1 et 2) (117).

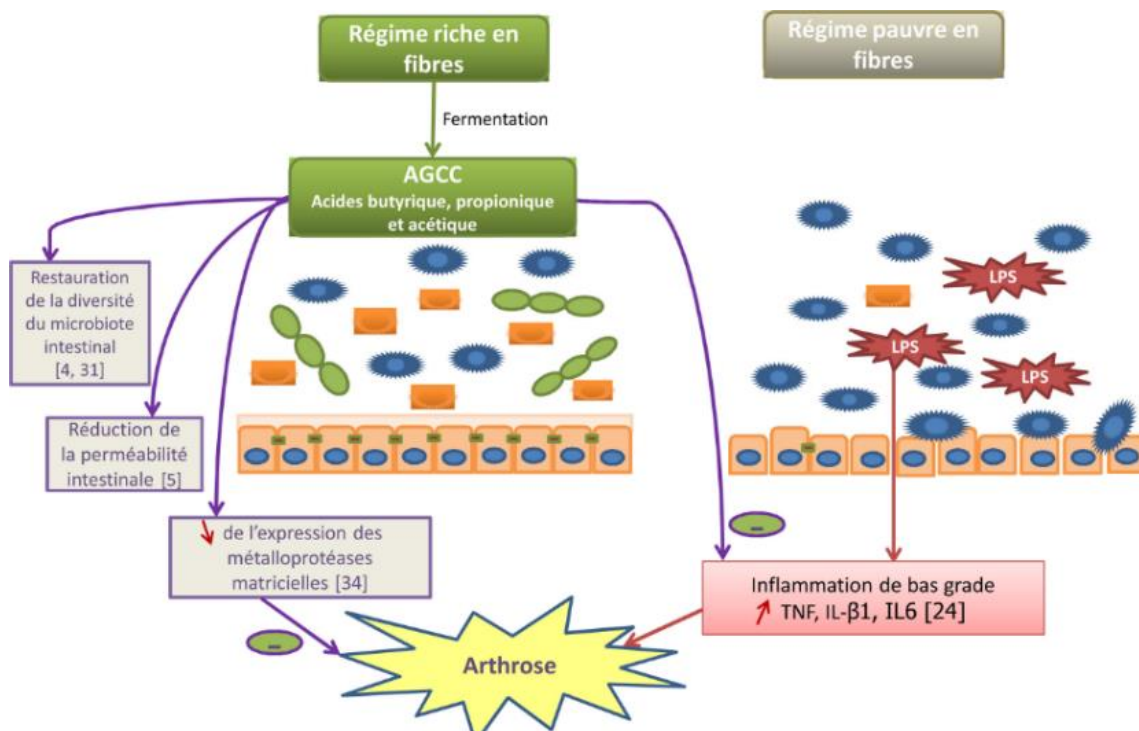


Figure 29 : Mécanisme d'action des fibres sur l'arthrose (117)

### III.4.2. Action sur le profil métabolique

Les fibres protègent du syndrome métabolique par action sur chacun des quatre facteurs métaboliques : la dyslipidémie, l'obésité, le diabète de type 2, et l'hypertension artérielle, ou plus globalement les pathologies cardiovasculaires. L'étude PREDIMED (PREvention con Dieta MEDiterranea) : un large essai clinique randomisé, regroupant plus de 7000 patients à haut risque cardiovasculaire a étudié les effets du régime méditerranéen sur la santé. Il a associé l'apport de fibres à un risque plus faible de décès. Cette association a été confirmée par deux autres études : une large étude, de l'université de Navarre qui a conclu qu'un

enrichissement de l'alimentation de 5 grammes de fibres toutes les 1000 kcal réduisait de 9 % le risque de mortalité, ainsi qu'une étude israélienne qui a conclu qu'un apport journalier de plus de 25 g de fibres réduisait le risque de mortalité de 43 %. De plus, certains types de fibres contribuent plus à cette diminution : les fibres solubles par comparaison avec les fibres insolubles, et les fibres provenant des céréales et des légumes par comparaison avec celles des fruits (108).

On distingue deux types de fibres :

- les fibres solubles, composées des pectines, gommages, mucilages, du fructane et de certains amidons résistants. On les retrouve dans l'avoine, l'orge et dans certains fruits et légumes (118) ;
- les fibres insolubles, composées de la cellulose, l'hémicellulose et la lignine. On les retrouve dans les fruits et légumes, les graines, le son et les oléagineux (118).

Au contact de l'eau, les fibres solubles forment un maillage qui diminue l'absorption du cholestérol et surtout des triglycérides alimentaires donc diminuent la formation de particules de LDLc. Pour rappel, le LDLc est formé après action de la lipoprotéine lipase qui clive les VLDLc - remplies de triglycérides et cholestérol – en triglycérides et LDLc. De plus, du fait de leur caractère « non absorbable » et en se gorgeant d'eau, elles augmentent le volume du bol alimentaire sans augmenter l'apport calorique, ce qui favorise la sensation de satiété (1). Elle permettent un meilleur contrôle de l'IMC en favorisant la perte de poids (119).

Les fibres solubles diminuent également l'absorption des glucides et permettent ainsi un meilleur contrôle de l'équilibre glycémique et diminuent la résistance à l'insuline.

Les fibres protègent des pathologies cardiovasculaires, en diminuant la pression artérielle, l'hypertrophie ventriculaire gauche, la fibrose cardiaque et les taux de cholestérol circulant (117).

### III.4.3. Particularité des $\beta$ -glucanes d'avoine

Les  $\beta$ -glucanes sont des fibres solubles retrouvées dans certaines céréales complètes : l'avoine, l'orge et le blé, ainsi que dans la paroi de certaines bactéries, certains champignons et dans la levure boulangère. Selon leur origine, ils n'ont pas les mêmes propriétés. Par exemple, les  $\beta$ -glucanes les plus hypoglycémiantes sont celles issues de l'avoine et les plus antioxydantes sont celles issues de l'orge puis celles issues de l'avoine. Les  $\beta$ -glucanes issus des céréales réduisent les taux sanguins de cholestérol total et de LDLc et de glucose. De plus, ils sont antioxydants et ont une activité prébiotique et immunostimulante (120). L'effet bénéfique des  $\beta$ -glucanes de l'avoine a été démontré sur la santé métabolique et n'a pas été étudié sur l'arthrose. En revanche, le Polycan®, un autre  $\beta$ -glucane issu d'une levure a donné des résultats positifs dans l'arthrose du genou : sur l'animal, en terme de dommages histologiques (121) et sur l'homme, en terme de réduction des symptômes (122).

Leurs propriétés hypoglycémiantes et hypocholestérolémiantes découlent de leur capacité à former un gel dans l'intestin grêle qui augmente la viscosité du bol alimentaire. D'un point de vue glucidique, le gel ralentit l'absorption et l'hydrolyse des glucides par les enzymes intestinales, ce qui diminue la glycémie post-prandiale et donc la sécrétion d'insuline. Cet effet hypoglycémiant est renforcé par l'action des AGCC qui en se fixant sur les récepteurs

aux acides gras : Ffr 2/3, entraînent la libération intestinale de deux peptides hypoglycémisants : glucagon like : peptide 1 (GLP-1) et peptide YY (PYY). D'un point de vue lipidique, le gel diminue la formation et augmente l'élimination des micelles - formées par les acides biliaires et les lipides alimentaires – ce qui diminue l'absorption des graisses. De plus, l'élimination des acides biliaires, contenus dans les micelles, stimule la mobilisation du cholestérol stocké dans le corps pour permettre la synthèse de nouveaux acides biliaires. Il y a donc diminution du cholestérol hépatique et sanguin, et du LDLc sanguin.

L'action prébiotique des  $\beta$ -glucanes d'avoine est due aux propriétés des AGCC produits à la suite de leur fermentation colique qui favorisent la croissance de souches probiotiques, telles que les *Lactobacillus* et les *Bifidobacterium* et empêchent la croissance des espèces pathogènes, telles que *Escherichia coli* ou *Clostridium celatum*. Les AGCC ont également des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices, comme détaillé plus haut.

L'activité antioxydante des  $\beta$ -glucanes est due à leur capacité à piéger les ROS et à diminuer le stress oxydatif au niveau hépatique et rénal.

Enfin, les  $\beta$ -glucanes sont immunomodulateurs. Ils se fixent sur des récepteurs situés à la surface des cellules immunitaires (macrophages, monocytes, granulocytes, cellules NK) et modulent l'activation de la voie pro-inflammatoire NFk-B et donc la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , MCP-1, IL1, IL6, IL8 et IL12) et d'autres médiateurs inflammatoires, tels que le NO (120).

#### III.4.4. Sources alimentaires

L'ANSES recommande 30 g de fibres totales par jour. Cet apport permet de prévenir l'apparition de deux troubles associés au syndrome métabolique : le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires (123). Les français consomment en réalité 20 g de fibres par jour, selon l'étude INCA 3. Il faut donc ajouter environ 10 grammes de **fibres** par jour à son alimentation. L'académie d'Oxford préconise une consommation encore plus importante de fibres pour diminuer le cholestérol pour lutter contre l'arthrose. Elle effet, elle conseille :

- d'augmenter sa consommation de 10 grammes de fibres **solubles** par jour, dont 3 g de  $\beta$ -glucanes d'avoine ;
- une consommation quotidienne de 30 g d'oléagineux. C'est cette même quantité qui a été utilisée dans l'étude PREDIMED, répartie en 15 g de noix, 7,5 g d'amandes et 7,5 g de noisettes (108).

L'aliment le plus riche en fibres est le son de maïs, suivent des algues asiatiques (wakamé et fucus vésiculeux, ascophylle noueux...) ainsi que de nombreux épices et condiments (curry, cannelle, sarriette, herbes de Provence...) et le son de blé (113). Mais les principales sources alimentaires, résumées dans le tableau ci-dessous, sont : les fruits, les légumes, les légumineuses, les oléagineux, les pommes de terre, les pains au levain, l'avoine et le riz (117).

Tableau 15 : Teneur médiane en fibres des aliments (117)

| Groupe d'aliments                             | Aliments              | Teneur en fibres (g/100g) |
|---|-----------------------|---------------------------|
| Légumes (sauf pommes de terre)                | Crus, vapeur ou cuits | 2,2                       |
|   | Soupes                | 0,9                       |
| Fruits  | Frais                 | 2,3                       |
|   | Transformés           | 1,3                       |
|   | Secs                  | 5,8                       |
| Noix et graines                               |                       | 4,2                       |
| Légumineuses                                  |                       | 4,5                       |
| Pommes de terre et autres tubercules amylicés |                       | 2,25                      |
| Pain au levain                                | Farine blanche        | 3                         |
|   | Farine complète       | 5,6                       |
| Bouillie d'avoine                             |                       | 1,74                      |
| Riz   | Blanc                 | 0,8-1,1                   |
|   | Complet               | 3,4                       |

Le régime méditerranéen est composé essentiellement d'aliments non transformés riches en fibres : fruits, légumes, légumineuses, oléagineux et céréales complètes (96). A l'inverse, le régime alimentaire occidental, riche en aliments ultra-transformés, est pauvre en fibres. Le consensus international présidé par la fondation pour le régime Méditerranéen recommande la consommation :

- d'au moins deux portions de légumes verts par repas, une portion faisant 100 grammes ;
- d'une à deux portions de fruits par repas, une portion représentant respectivement, pour une pomme : 80 g, pour une banane : 60 g, pour une orange : 100 g, pour un melon : 200 g et pour des raisins : 30 g ;
- d'au moins deux portions de légumineuses, dont moins de trois pommes de terre, le tout par semaine, une portion représentant respectivement, pour les pommes de terre : 100 g, pour les haricots secs cuits : 100 g ;
- de une à deux portions de pain et céréales par repas, une portion de pain représentant

### III.5. Antioxydants

Dans le liquide synovial des patients arthrosiques, on trouve des niveaux élevés d'oxydants et d'adduits oxydés et de faibles niveaux d'antioxydants (124). En effet, en cas d'arthrose, la production des ROS est régulée à la hausse, entraînant un dépassement des capacités du système de défense anti-oxydant cellulaire, lui-même régulé à la baisse. Ce système de défense comprend deux parties : une enzymatique : des catalases, oxydoréductases et peroxydases et une non enzymatique, représentée par la vitamine C, la vitamine E et le glutathion. Ce stress oxydant est particulièrement important en cas d'arthrose métabolique, et est essentiellement dû à l'excès d'acides gras.

Le stress oxydatif est très étroitement lié à l'inflammation. L'inflammation, via certaines cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les cellules de l'articulation : IL1- $\beta$ , TNF- $\alpha$  et IL-6, entraîne une augmentation du stress oxydant, et inversement. Ainsi, les anti-oxydants sont également souvent des anti-inflammatoires.

### III.5.1. Polyphénols

#### III.5.1.1. Effet anti-inflammatoire et anti-oxydant

Les polyphénols, aussi appelés tanins végétaux sont un groupe de molécules retrouvées dans toutes les parties des plantes, dont ils sont des métabolites secondaires, possédant un fort pouvoir anti-oxydant et anti-inflammatoire. On distingue quatre classes : les flavonoïdes (comprenant : flavanols, flavanones, flavones, flavonols, isoflavones et anthocyanes), les acides phénoliques, les stilbènes et les lignanes (103). On peut citer : l'acide gallique dans la grenade, l'épigallocatechine dans le thé vert, la quercétine dans le *Ginkgo biloba*, la morine dans les *Moraceae*, la curcumine dans le curcuma, le resvératrol dans la peau des raisins rouges, les procyanidines dans les pépins des raisins et les polyphénols de l'huile d'olive : hydroxytyrosol et oleuropeine.

Leur pouvoir anti-inflammatoire réside dans leur capacité à inhiber les voies inflammatoires intra-cellulaires, notamment celles impliquées dans l'arthrose. Ces voies sont activées par les ROS et des cytokines pro-inflammatoires : IL1- $\beta$ , TNF- $\alpha$  et IL-6. Les voies activées dans l'arthrose sont, entre autres : JAK/STAT, MAPK, et Wnt :

- les MAPK : p38, ERK et JNK sont des kinases impliquées dans les phénomènes de croissance, survie, apoptose et différenciation cellulaire. Elles activent les facteurs de transcription NFk-B et AP1 (protéine activatrice 1) qui régulent l'inflammation. L'activation de NFk-B entraîne l'expression de COX2 et iNOS et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$ , IL-6, IL-8) et de protéases (MMP 1, 9,13 et ADAMTS 4 et 5). L'activation de AP1 favorise le passage des chondrocytes vers le phénotype pro-inflammatoire, notamment en augmentant l'expression de la COX2 (et donc le taux de PGE2) et de l'iNOS (et donc le taux de NO) et la synthèse d'IL-6 ;
- Wnt active la  $\beta$ -caténine, un facteur de transcription impliqué dans la migration et la prolifération cellulaire. Son activation augmente la synthèse des enzymes chondrolytiques (MMP et ADAMTS) ;
- les protéines JAK activent le facteur de transcription STAT impliqué dans l'immunité innée et l'inflammation.

Leur pouvoir anti-oxydant réside dans leur capacité à diminuer l'inflammation, à piéger les ROS (grâce à leurs groupements hydroxy donneurs d'hydrogène (108)) et à réguler l'expression de gènes impliqués dans l'oxydation : inhibition des gènes pro-oxydants et stimulation des gènes anti-oxydants. La répression de tous ces facteurs permet de diminuer l'inflammation chronique, et la destruction de la matrice extra-cellulaire et des chondrocytes, donc de prévenir l'arthrose et de diminuer la douleur (103). Ces propriétés chondroprotectrices ont été démontrées sur le modèle animal et sur le modèle humain in vivo et in vitro, mais pas encore sur le modèle humain lors d'essais cliniques (125).



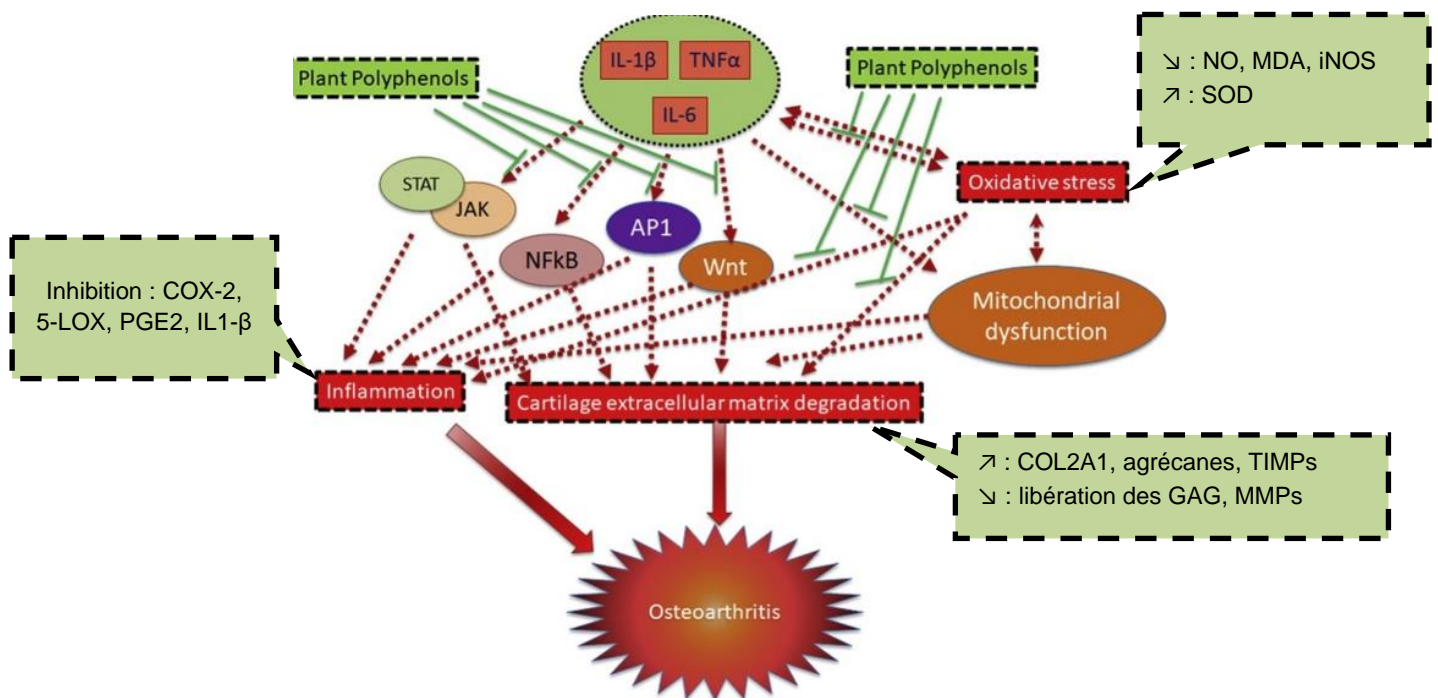


Figure 30 : Effets des polyphénols sur les voies de l'inflammation de l'arthrose (103),(126), représentés dans les cadres verts en pointillés, en vert foncé : les cibles, en vert clair : les marqueurs diminués ou augmentés – Les polyphénols inhibent des voies de signalisation impliquées dans l'arthrose, ce qui aboutit à la diminution du stress oxydatif, de l'inflammation et du catabolisme articulaire.

En plus de ces effets, certains polyphénols, comme la curcumine, le resvératrol ou l'hydroxytyrosol induisent l'autophagie, protégeant ainsi les chondrocytes de l'apoptose (103).

### III.5.1.2. Effets métaboliques

Les polyphénols ont des potentialités hypoglycémiantes et hypolipémiantes établies sur la base de données issues des modèles cellulaires et animaux. Elles doivent être validées par des essais cliniques randomisés de grande ampleur, ceux déjà réalisés ayant été fait sur un nombre limité de sujets (moins de 90) et sur un temps limité (moins de 2 mois) et ont eu des résultats contradictoires : confirmant ou infirmant ces hypothèses.

L'effet hypoglycémiant serait dû, en plus de l'effet antioxydant et anti-inflammatoire, à l'inhibition : de glycosidases ( $\alpha$ -amylase et  $\alpha$ -glucosidase) et de transporteurs du glucose, à un remodelage du microbiote intestinal, ainsi qu'à un effet insulinosécrétant et insulinosensibilisant. Cet effet a été validé par un essai clinique réalisé sur un plus grand nombre de sujets ; une supplémentation quotidienne de 3 grammes de polyphénols chez des sujets en surpoids atteints du syndrome métabolique a eu un effet insulinosensibilisant et hypoglycémiant.

Les preuves de l'effet hypolipémiant des polyphénols sont moins solides. Il serait dû à une inhibition du transport intestinal et à des modifications portant sur la synthèse et l'élimination du cholestérol et des triglycérides, qui entraîneraient une diminution du cholestérol, du LDLc, des triglycérides, des lipoprotéines ainsi que des LDL oxydés. La diminution de tous ces paramètres n'est pas retrouvée dans tous les essais cliniques et n'est pas toujours

significative. De plus, certains polyphénols, tels que la curcumine, le resvératrol et les catéchines agiraient sur la lipolyse (127).

### III.5.1.3. Sources alimentaires

Les sources alimentaires principales de polyphénols sont : les raisins, les cerises, les grenades, les oranges, les herbes aromatiques et les épices.

Tableau 16 : Aliments riches en polyphénols (100),(128),(129) – A. = acide(s), les molécules en italique ont fait l'objet d'études positives dans l'arthrose

| Familles chimiques et molécules                            |   | Aliments  |
|--|---|---|
| A. phénoliques   | A. hydroxybenzoïques : <i>a. gallique et ellagique</i>  | Thé vert, vin, houblon, pomme, noisettes, raisins, sumac, grenade, mangue, noix, graines de lin, chocolat |
|  | A. hydroxycinnamiques : a. : ferrulique, chlorogénique, coumarique, caféique <i>curcumine</i> | Café, céréales, curcuma   |
| Flavonoïdes  | Anthocyanes : delphinidine, pelargonidine, cyanidine, malvidine                               | Baies, raisins, cerises, prunes, grenades   |
|  | Flavanols : <i>Catéchines : épigallocatechine (EGCG) et epicatechine, procyanidines</i>       | Pommes, poires, légumineuses, thé vert, cacao, vin  |
|  | Flavanones : Hespéridine, naringénine   | Agrumes   |
|  | Flavones : <i>Apigénine</i> , chrysin, lutéoline  | Persil, céleri, oranges, oignons, thé, miel, épices   |
|  | Flavonols : <i>Quercétine, kaempférol, myricétine, isorhamnétine, galangine,</i>              | Brocoli, pomme rouge, oignon rouge, poivrons, raisins, thé noir ou vert, framboises, baies, haricots      |
|  | Isoflavones : Génistéine, daidzéine   | Soja  |
| Lignanes : Sésamine  |   | Graines de lin, sésame  |
| Stilbènes : <i>Resvératrol, ptérostilbene, piceatannol</i> |   | Raisins, baies, vin rouge, thé, arachides   |

Il n'existe actuellement pas de recommandation quand l'apport de polyphénols que ce soit pour la santé générale ou pour l'arthrose. Cependant, compte tenu de leur pouvoir anti-oxydant et anti-inflammatoire pouvant prévenir l'arthrose, on recommande une alimentation riche en fruits et légumes (130).

Le régime méditerranéen est particulièrement riche en polyphénols. L'**huile d'olive** et les **olives** contiennent de l'oleuropéine et de l'hydroxytyrosol (HT) et le **vin rouge** contient du resvératrol. Ces trois polyphénols inhibent : l'activation des facteurs de transcription NFκ-B et AP1, COX-2 et les MMPs dans les chondrocytes humains, ainsi que la molécule d'adhésion endothéliale (VCAM-1). L'oléocanthal, un autre polyphénol retrouvé dans l'huile d'olive est également responsable d'une diminution de marqueurs inflammatoires dans les chondrocytes arthritiques et macrophages activés : des cytokines (IL-6, IL-1, TNFα), la protéine inflammatoire des macrophages (MIP) et le facteur de stimulation des colonies de macrophages et granulocytes (GM-CSF). D'autre part, HT et oleuropéine agissent sur les facteurs métaboliques : la dyslipidémie, en diminuant le taux de LDLc et augmentant celui de HDLc, l'HTA en la diminuant et améliorent la fonction endothéliale (99). Le resvératrol permet quand à lui de réduire le taux de leptine circulant (55). Selon le consensus international présidé par la fondation pour le régime Méditerranéen le vin rouge est à consommer « avec modération », sans en préciser la quantité (108).

### **III.5.2. Vitamines antioxydantes**

Les vitamines A, C et E sont des antioxydants non enzymatiques. Ils agissent en piégeant les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, ce qui permet de réduire le stress oxydatif. Leur effet protecteur a été évalué dans de nombreuses pathologies. Cependant, le manque d'études méthodologiquement solides et les résultats contradictoires de celles existantes ne permet pas de conclure à un effet bénéfique sur l'arthrose. En l'attente d'essais cliniques randomisés, l'académie de Oxford recommande donc uniquement de suivre les recommandations de santé générales (1),(88).

#### **III.5.2.1. Vitamine A**

La vitamine A ou rétinol est une vitamine liposoluble, synthétisée dans l'organisme humain à partir de son précurseur : la pro-vitamine A ou β-carotène.

##### **III.5.2.1.1. Effets sur l'arthrose**

Malgré son potentiel antioxydant, une augmentation de son taux sérique semble associé à l'arthrose du genou (131). Elle est aussi augmentée dans le liquide synovial des articulations arthrosiques (132). Des études in vitro ont montré le potentiel chondrolytique de la vitamine A. En effet, elle entraîne une augmentation de l'activité d'enzymes cataboliques : la métalloprotéinase MMP13 et les agrégases ADAMTS. De plus, elle favorise la formation d'une matrice cartilagineuse altérée, en diminuant l'expression du gène du collagène de type II (chez les chondrocytes humains) et en augmentant la synthèse du collagène de type X (chez les chondrocytes animaux). Elle agit également sur le remodelage osseux, en diminuant certains marqueurs de résorption osseuse, dont la phosphatase alcaline (132) et en inhibant la minéralisation osseuse sur le modèle animal. Un apport excessif de vitamine A est d'ailleurs associé à un risque accru de fractures chez l'homme (133).

### III.5.2.1.2. Effets métaboliques

La vitamine A régule la balance lipidique : elle diminue l'adipogénèse, notamment en inhibant la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes et elle augmente les dépenses énergétiques, notamment en favorisant l'oxydation des acides gras. De plus, elle sensibilise à l'action de l'insuline, participe au maintien d'un profil lipidique normal et diminue la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires. D'après une récente étude, le statut en  $\beta$ -carotène semble inversement associé avec le risque de syndrome métabolique, ainsi qu'à différents facteurs métaboliques : l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie et l'inflammation (134).

### III.5.2.1.3. Sources alimentaires

La vitamine A est retrouvée dans des aliments d'origine animale, tels que les huiles de poissons, le lait et les produits laitiers, les œufs, le foie et les abats. Le  $\beta$ -carotène est retrouvé dans les fruits et légumes, tels que les algues séchées, les carottes, les abricots, le melon et les épinards.

Tableau 17 : Teneurs moyennes en vitamine A et pro-vitamine A des aliments, classés par ordre décroissant (113)

| Teneur en rétinol ( $\mu\text{g}/100\text{g}$ )           | Aliment  |
|---|--|
| Entre 30 000 et 18 000                                    | Huile de foie de morue, foie d'oie, de volaille  |
| Entre 18 000 et 8 000                                     | Foie de veau, de canard, de dinde, de porc, de poulet, de dinde  |
| Entre 8 000 et 1 000                                      | Foie de génisse, foie gras de canard, foie de morue, de lapin, abat, anguille  |
| Entre 1 000 et 300  | Jaune d'œuf, beurre, margarine, thon rouge, gaufre liégeoise, fromage (de chèvre, camembert, salers, parmesan), foie d'agneau, œufs de saumon, mascarpone, œufs de truite, lait demi-écrémé      |
| Teneur en $\beta$ -carotène ( $\mu\text{g}/100\text{g}$ ) | Aliment  |
| Entre 400 000 et 10 000                                   | Algues séchées (kombu, wakamé, dulse, fucus vésiculeux), carotte (déshydratée ou crue), patate douce   |
| Entre 10 000 et 6 000                                     | Carotte (en jus, en purée, à la vapeur ou à l'eau), épinard, poivron rouge, potiron, haricot de mer séché  |
| Entre 6 000 et 4 000                                      | Chou frisé, pissenlit, macédoine de légumes, potimarron, laitue romaine, persil  |
| Entre 4 000 et 2 500                                      | Marjolaine, courge butternut, cresson, harissa, coriandre, ascophylle noueux, laurier, laitue, sauge, salade frisée, mâche, herbes aromatiques (basilic, thym), citrouille, chou chinois, melon, |

Les Besoins Nutritionnels Moyens (BNM) sont de 750  $\mu\text{g}$  (pour un homme) et 650  $\mu\text{g}$  (pour une femme) d'Equivalent Rétinol (ER) par jour, un ER correspondant à 1  $\mu\text{g}$  de vitamine A et environ 12  $\mu\text{g}$  de bêta-carotène. Ces BNM sont largement couverts par l'alimentation des français, selon l'étude INCA 2 (135) et ne nécessite donc pas de supplémentation, qui ne peut d'ailleurs pas être recommandée contre l'arthrose compte tenu des études existantes à ce jour.

Le régime méditerranéen est une source de vitamine A et de rétinol, de par son abondance en légumes verts, son apport en œufs, et ses apports, bien que limités en produits laitiers : deux portions par jour, une portion de lait correspondant à 250 mL et une portion de yaourt à 250 g (103).

### III.5.2.2. Vitamine C

La vitamine C, acide L-ascorbique ou ascorbate est une vitamine hydrosoluble.

#### III.5.2.2.1. Effets sur l'arthrose

Les **études précliniques** menées sur les effets de la vitamine C sur l'arthrose ont mené à des résultats contradictoires. Certaines ont mis en avant son rôle chondroprotecteur par diminution de la dégénérescence des chondrocytes et stimulation de la synthèse de collagène. D'autres ont montré son rôle délétère, en cas d'exposition à un taux élevé : augmentation de la gravité de l'arthrose. La dernière étude en date s'est intéressée à l'effet d'injections intra-articulaires de vitamine C combinée à des ions magnésium. Elle conclue à un bénéfice sur la douleur et une diminution : du catabolisme articulaire, de la synovite et de la formation d'ostéophytes (136).

Un **apport alimentaire** plus élevé en vitamine C a été associé à une moindre progression de l'arthrose du genou et à moins de lésions sous-chondrales, en comparaison avec un apport plus faible, mais il n'a pas été associé à l'incidence radiographique ou à l'épaisseur du cartilage. Une autre étude, ne montre pas de corrélation entre l'apport alimentaire en vitamine C et le risque d'arthrose (137). En revanche, un **taux plasmatique** élevé de vitamine C est associé à une augmentation de l'incidence de l'arthrose du genou. En conséquence, la supplémentation en vitamine C, au-delà des apports journaliers recommandés ne peut pas être conseillée pour prévenir ou traiter l'arthrose (138).

#### III.5.2.2.2. Effets métaboliques

Le risque de carence en vitamine C est plus élevé chez les patients atteints de diabète de type 2. Une récente méta-analyse a indiqué que chez ces sujets, la supplémentation à long terme (> 3 mois) en vitamine C (> 200mg/j) améliore la régulation de la **glycémie** et le profil **lipidique**. Elle permet de diminuer le taux de triglycérides, de cholestérol total et de LDLc mais n'a pas modifié de manière significative le taux de HDLc (139). Les mécanismes en cause seraient : la diminution du stress oxydatif, l'augmentation de la conversion du cholestérol en acides biliaires et l'augmentation du captage des LDLc et donc de leur catabolisme dans les hépatocytes. De plus, par ses effets antioxydant, la vitamine C diminue l'oxydation des LDL.

De manière générale, la supplémentation en vitamine C, grâce à ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires permet de réduire la pression artérielle, la glycémie et les taux de TG et LDLc. Sa concentration plasmatique est inversement associée au tour de taille et au taux de graisse corporelle (140).

### III.5.2.2.3. Sources alimentaires

Les principales sources de vitamine C sont les fruits et légumes frais, en particulier le cassis, le persil et les poivrons. Les ANC en vitamine C sont de 110 mg par jour et ne sont pas entièrement comblés par l'alimentation. Selon l'étude INCA 2, les français consomment en moyenne entre 91 et 95 mg par jour de vitamine C. Cette légère insuffisance d'apport peut facilement être comblée, par exemple en consommant un kiwi par jour.

Tableau 18 : Teneur moyenne en vitamine C des aliments, classés par ordre décroissant (113)

| Teneur en vitamine C (mg/100g) | Aliment   |
|--------------------------------|---|
| Entre 3 000 et 500             | Acérola   |
| Entre 500 et 200               | Pomme de cajou, goyave  |
| Entre 200 et 100               | Cassis, persil, thym, piment, raifort, chou frisé, poivron rouge, jaune ou vert, zeste de citron, brocoli, rillettes de canard, chou de Bruxelles, tomates                        |
| Entre 100 et 70                | Ascophylle noueux, sauce pesto, fruits rouges, longan (fruit exotique), dulce, kiwi, safran, poivre de Cayenne, oignon, massissi ou concombre des Antilles, chou romanesco, aneth |

### III.5.2.3. Vitamine E

Le terme « vitamine E » désigne l'ensemble formé par huit isomères, divisé en deux groupes : les tocophérols et tocotriénols. L' $\alpha$ -tocophérol est l'isomère le plus répandu dans la nature. De nombreuses études ont étudié la corrélation entre arthrose et vitamine E, donnant des résultats très hétérogènes, révélant une relation positive, neutre ou négative. Ses différents isomères auraient des effets distincts voir opposés : l' $\alpha$ -tocophérol aurait plutôt un effet bénéfique, le  $\gamma$ -tocophérol un effet nocif et le  $\delta$ -tocophérol un effet neutre. De plus, il a été postulé qu'il existe une relation en forme de U entre la vitamine E et l'arthrose : elle semble bénéfique à faible concentration et néfaste à forte concentration. En effet, un taux plasmatique élevé de vitamine E est associé à une augmentation de l'incidence de l'arthrose du genou (138). De même, une récente étude a montré qu'un apport alimentaire élevé en vitamine E augmente le risque d'arthrose (137). En effet, on sait qu'à forte dose la vitamine E antagonise le métabolisme de la vitamine K et devient ainsi pro-oxydante et anticoagulante (141),(130).

#### III.5.2.3.1. Effets sur l'arthrose

Le taux de vitamine E dans le liquide synovial des patients arthrosiques est diminué. Or, la vitamine E étant antioxydante, sa carence entraîne une augmentation de la production de ROS et donc de la dégradation du cartilage sous l'effet du stress oxydatif. La supplémentation en vitamine E permet de réduire la peroxydation lipidique et notamment le taux de LDL oxydés, la dégradation du collagène et a montré des effets anti-inflammatoires et analgésiques (132). A faible dose, la vitamine E ralentirait la progression de l'arthrose par trois mécanismes : vasculoprotecteur, antioxydant et par régulation génique. La vitamine E diminue l'atteinte du flux vasculaire sous-chondral – qui permet la nutrition des chondrocytes et des ostéocytes – en limitant : la prolifération des cellules musculaires lisses des parois vasculaires et la production de molécules d'adhésion. Par son effet antioxydant, elle diminue

le stress oxydatif à l'origine de dystrophies musculaires et permet donc le maintien des muscles squelettiques, qui participent à diminuer la charge articulaire - qui lorsqu'elle est augmentée participe à la progression de l'arthrose. La supplémentation en vitamine E permet d'ailleurs de diminuer l'apoptose des cellules musculaires squelettiques. Enfin, par régulation génique, la vitamine E participe à l'homéostasie osseuse en stimulant la fusion des pré-ostéoclastes en ostéoclastes, et diminue l'inflammation en diminuant l'activation des mastocytes (142).

### III.5.2.3.2. Effets métaboliques

La vitamine E régule l'expression de gènes impliqués dans l'adipogénèse via l'activation d'un facteur de transcription : le Récepteur Activé par le Proliférateur des Peroxysomes gamma (PPAR $\gamma$ ). Les isomères de la vitamine E ont des effets opposés sur cette régulation génique, mais leurs actions concourent à une diminution des triglycérides. De même, plusieurs études ont montré qu'une supplémentation en vitamine E permet de réduire l'adiposité, de diminuer certains paramètres du bilan lipidique : triglycérides, cholestérol et acides gras libres, ainsi que d'augmenter la sensibilité à l'insuline. A l'inverse, un déficit en vitamine E est responsable de stress oxydatif, d'inflammation et de dérégulation des métabolismes glucidiques et lipidiques. L'effet anti-inflammatoire de la vitamine E a notamment été mis en évidence par la capacité du  $\gamma$ -tocotriénol à augmenter les taux d'adiponectine (143).

### III.5.2.3.3. Sources alimentaires

Les aliments les plus riches en vitamine E sont les huiles végétales de : germe de blé, tournesol, avocat, amande, ainsi que l'huile de foie de morue. On trouve également certains épices, tels que le curry, le poivre de Cayenne et le paprika.

Tableau 19 : Teneur moyenne en vitamine E des aliments, classés par ordre décroissant (113)

| Teneur en vitamine E (mg/100g) | Aliment  |
|--------------------------------|--|
| Entre 150 et 50                | Huile de germe de blé, huile de tournesol  |
| Entre 50 et 30                 | Huile d'avocat, graine de tournesol, huile d'amande, huile de carthame, huile de coton, lécithine de soja, huile de son de riz, huile de foie de morue |
| Entre 30 et 20                 | Margarine, poivre de Cayenne, paprika, huile de noisette, huile de colza, curry, amande, huile d'olive vierge extra, mayonnaise, foie de morue cru     |
| Entre 20 et 13                 | Origan, pesto, noisette, huile de palme, huile de pépins de raisin, huile d'arachide, ascophylle noueux, huile de maïs                                 |

Plusieurs études ont proposé des doses de suppléments de vitamine E nécessaires pour obtenir un bénéfice sur l'arthrose : 200 à 400 mg par jour pour réduire les symptômes et 500 mg par jour pour réduire le risque de perte de cartilage et de progression de l'arthrose (1),(132). Ces doses sont bien supérieures à l'Apport Suffisant (AS) fixé par l'ANSES : 10 mg par jour pour un homme et 9 mg par jour pour une femme (144). Cet apport est satisfait par l'alimentation des français, selon l'étude INCA 2. De plus, en l'absence de dose consensuelle de vitamine E pour lutter contre l'arthrose et du risque de déséquilibre de la coagulation, on ne peut pas conseiller d'enrichir son alimentation en vitamine E au-delà de l'AS.

La vitamine E forme avec la vitamine C le couple antioxydant le plus puissant du corps humain (145). L'effet de leur co-supplémentation a été étudié dans plusieurs études qui ont donné des résultats contradictoires, ne permettant pas de conclure. Une première étude a retrouvé des améliorations similaires au traitement par méloxicam, en terme de fonction et de douleur, alors qu'une seconde étude n'a pas retrouvé d'effet significatif (124). De plus, des taux élevés de vitamine C et E circulants ont été associés à l'arthrose du genou incidente.

### III.6. Vitamines de l'homéostasie osseuse

#### III.6.1. Vitamine D

La vitamine D existe sous deux formes : la vitamine D2 ou ergocalciférol, d'origine végétale et la vitamine D3 ou cholécalciférol, d'origine animale. Son récepteur (VDR) est ubiquitaire, ce qui explique ses effets pléiotropes. La vitamine D3 peut être apportée par l'alimentation ou synthétisée à partir du 7-déhydrocholestérol cutané, sous l'effet des UVB. Le cholécalciférol synthétisé subit ensuite deux hydroxylations successives : une dans le foie en 25-hydroxy-cholécalciférol, puis une dans les reins en 1,25-dihydroxy-cholécalciférol ou calcitriol, qui constitue la forme active. L'OMS conseille une exposition au soleil, l'été, des parties découvertes d'environ 15 minutes, trois fois par semaine, pour participer à la synthèse endogène de vitamine D (146).

Elle agit principalement via deux mécanismes : un génomique, à effet lent, par fixation de son récepteur VDR sur une séquence nucléotidique de l'ADN appelée : élément de réponse à la vitamine D (VDRE) en modifiant la transcription de gènes et un autre non génomique, à effet plus rapide, par action directe sur des récepteurs : PPAR $\gamma$ , VDR, GLUT ...

L'étude la plus récente sur la vitamine D suggère un lien entre carence en vitamine D et apparition et progression de l'arthrose du genou, mais l'hétérogénéité des résultats de l'ensemble des essais cliniques menés à ce sujet ne permet pas de conclure à un rôle dans l'arthrose (131),(132),(147) ou à l'effet d'une supplémentation. D'autre part, on ne sait pas si la carence en vitamine D est une cause de l'arthrose ou une des conséquences de l'environnement inflammatoire (1).

##### III.6.1.1. Effet sur le métabolisme osseux et cartilagineux

La vitamine D participe à l'homéostasie calcique, en régulant la synthèse de parathormone et via son action sur les ostéoblastes et ostéoclastes, cellules dont la prolifération est anormalement élevée en cas d'arthrose (1). D'une part, elle permet la **libération de calcium à partir des os**, pour maintenir une calcémie normale (148). En se fixant sur son récepteur à la surface des ostéoblastes, elle induit la libération de RANK-ligand. Ce dernier se fixe sur son récepteur RANK, à la surface des pré-ostéoclastes ce qui permet leur maturation en ostéoclastes, donc la **résorption osseuse** qui libère du calcium (148). D'autre part, elle favorise **l'absorption intestinale et la réabsorption rénale du calcium** (149). La supplémentation en calcium et vitamine D permet de diminuer la résorption osseuse.

La vitamine D participe également à l'anabolisme du cartilage, en effet elle stimule la synthèse de la matrice de protéoglycanes par les chondrocytes. Et sa carence a montré des effets délétères sur l'articulation, sur le modèle animal : diminution de la lubrification et de la



synthèse de matrice (70), ainsi qu'un épaissement de l'os sous-chondral, la formation d'ostéophytes et l'expression d'enzymes chondrolytiques (MMP1, 3 et 13).

### III.6.1.2. Effet anti-inflammatoire

La vitamine D a un effet immunomodulateur et sa carence est liée à certaines maladies auto-immunes, telles que la sclérose en plaques ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (148). Elle agit sur la prolifération, la différenciation et les fonctions : des monocytes, macrophages et des lymphocytes B et T. Elle a une action anti-inflammatoire en diminuant la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires (CCL2, IL8 ...) et l'activation d'une voie pro-inflammatoire impliquant le facteur NFκ-B (150). L'hypothèse reliant le rôle immunomodulateur de la vitamine D et l'arthrose est que sa carence entraîne une absence de réponse adéquate à l'agression que constitue l'arthrose, à l'origine de sa progression. En effet, il a été montré que la carence en vitamine D stimule des récepteurs dont l'expression est augmentée chez les chondrocytes arthrosiques (TLR2 et 4), ce qui a pour effet d'augmenter la libération de médiateurs pro-inflammatoires : PGE2, TNF-α, IL1-β et NO (132).

### III.6.1.3. Effet sur la force musculaire

La carence en vitamine D entraîne une baisse du tonus musculaire ainsi que des douleurs osseuses et musculaires (151). Alors que la supplémentation, améliore la force musculaire. C'est probablement par cet effet que la vitamine D influe sur l'arthrose (1). La vitamine D favorise la prolifération et la différenciation des cellules musculaires. De plus, elle agit sur les flux calciques : elle favorise l'entrée de calcium via les canaux calciques voltage dépendants, ainsi que la capture de calcium par le réticulum sarcoplasmique (150).

### III.6.1.4. Effets métaboliques

La vitamine D agit sur quatre paramètres métaboliques : la masse graisseuse, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle et l'insulinorésistance (150).

Le taux de vitamine D sérique est inversement associé à la prévalence du diabète de type deux et l'étude NHANES a montré que la supplémentation en vitamine D permettait de diminuer la glycémie. La vitamine D a un effet **insulino-sécrétant** et **insulino-sensibilisant**. D'une part, elle agit sur les cellules pancréatiques β des îlots de Langerhans en favorisant leur croissance ainsi que la synthèse d'insuline, en favorisant la transcription de gènes impliqués dans sa synthèse et en augmentant l'entrée de calcium, via les canaux calciques voltage dépendants qui permet la conversion de pro-insuline en insuline. D'autre part, elle agit sur les tissus périphériques : en augmentant l'expression de transporteurs du glucose insulino-dépendants (GLUT) et donc l'entrée de glucose dans les cellules, mais aussi en activant les récepteurs PPARγ impliqués dans l'oxydation des acides gras. Leur oxydation diminue la lipotoxicité, cette dernière favorisant l'insulinorésistance (149),(150).

La vitamine D agit en diminuant la pression artérielle en diminuant l'activité du système rénine angiotensine aldostérone. Elle a également un effet anti-fibrotique et anti-thrombotique. De plus, elle diminue la masse adipeuse, et donc le rapport leptine/adiponectine (132).

Un faible taux sérique de vitamine D est associé à une augmentation du risque de dyslipidémie. Des études ont montré que la concentration sérique de vitamine D est inversement proportionnelle à celle des triglycérides, grâce à l'augmentation de l'activité de

la lipoprotéine lipase et proportionnelle à celle des HDL cholestérol, grâce à la formation de complexes entre le calcium et les acides gras dans l'intestin, qui diminue leur absorption. Des résultats contradictoires ont été retrouvés quant au taux de LDL cholestérol (149),(150).

### III.6.1.5. Sources alimentaires

On retrouve la vitamine D, dans les poissons gras, les jaunes d'œuf, et les produits enrichis en vitamine D, tels que les margarines ou le lait, sous forme D3 (1). En beaucoup moins grande quantité, on retrouve de la vitamine D, sous forme D2 dans certains fruits, légumes et champignons.

Tableau 20 : Teneur moyenne en vitamine D des aliments, classés par ordre décroissant (113)

| Teneur en vitamine D (µg/100g) | Aliment   |
|--------------------------------|---|
| Entre 250 et 100               | Huile de foie de morue, foie de morue cru   |
| Entre 55 et 30                 | Foie de morue appertisé, chinchard (poisson) cru  |
| Entre 30 et 20                 | Œufs de cabillaud fumés, œufs de saumon, hareng fumé, flétan cru  |
| Entre 20 et 10                 | Tilapia (poisson) cru, truite saumonée crue ou appertisée, espadon cuit ou cru, anguille crue, truite cuite, pilchard, sardine crue, appertisée ou grillée, saumon appertisé, maquereau frit, jaune d'œuf, anchois cru, esturgeon cru, vivaneau cru, matière grasse végétale type margarine |

Les apports nutritionnels recommandés (ANR) de vitamine D varient selon l'exposition solaire et l'âge. Ils doivent permettre d'obtenir un taux sérique de vitamine D de 50 nmol/L (152). Pour les adultes de moins de 70 ans, en cas d'exposition solaire normale, il est de 5-10 µg/jour (selon l'âge) et de 15-20 µg/jour en cas d'exposition solaire insuffisante (152). L'exposition solaire reste la source majeure de vitamine D et les aliments une source mineure car peu d'aliments ont une forte teneur en vitamine D. Telle que conseillée par l'OMS, l'exposition solaire permet d'apporter environ 10 µg/jour de vitamine D.

Tableau 21 : Apports nutritionnels recommandés en vitamine D selon l'âge et l'exposition solaire (152) – 1 µg = 40 UI

| Âge         | Quand l'exposition solaire est normale |      | Quand l'exposition solaire est insuffisante |       |
|-------------|--|------|---|-------|
|             | µg/j                                   | UI/j | µg/j  | UI/j  |
| < 50 ans    | 5                                      | 200  | 15  | 600   |
| 50 à 70 ans | 10                                     | 400  | 20  | 800   |
| > 70 ans    | 15                                     | 600  | 25  | 1 000 |

La consommation réelle est bien inférieure aux recommandations : 3,1 µg/jour (151), en effet la carence est fréquente dans la population générale. Un ANR de 15 µg/jour (soit 600 UI/jour) peut être obtenu soit en supplémentant via des compléments alimentaires, soit en

enrichissant son alimentation en vitamine D, par exemple en consommant quotidiennement 30 g de foie de morue appertisé ou 70 g de hareng fumé (113). Compte tenu de la carence dans la population générale et des nombreux mécanismes potentiels d'action sur les facteurs métaboliques, les os et le cartilage, mais du manque de preuves sur l'effet d'une supplémentation, on recommandera de combler toute carence en suivant les ANR, sans les dépasser. C'est cette stratégie qui est encouragée par l'académie de Oxford (1).

### III.6.2. Vitamine K

La vitamines K fait partie des vitamines liposolubles et existe sous deux formes : K1 ou phylloquinone et K2 ou ménaquinone.

Son rôle dans le métabolisme normal de l'articulation est bien connu, mais son lien avec l'arthrose reste à prouver cliniquement. On sait qu'une faible concentration en vitamine K est associée à une prévalence plus élevée de l'arthrose radiographique de la main et du genou (153), notamment à un rétrécissement de l'espace articulaire et à de l'ostéophytose (154), ainsi qu'à une progression accrue de l'arthrose du genou. De même, l'utilisation d'antagonistes de la vitamine K, les AVK a récemment été reconnue comme exposant à un risque plus élevé d'incidence et de progression de l'arthrose, de par leur effet délétère sur les protéines Gla (153). D'autre part, la quantité de vitamine K permettant de réduire le risque d'arthrose n'a pas encore été établie. Les deux études qui ont proposé une valeur s'accordent sur le fait que l'apport doit être élevé, la première fixe un seuil minimum d'apport de 112 µg/jour (155), la seconde un apport de 500 µg/jour (141). Ce seuil se situe bien au-delà de l'ANC fixé à 45 µg/jour pour un adulte et 70 µg/jour pour les plus de 75 ans.

#### III.6.2.1. Effets sur la minéralisation et l'inflammation

La vitamine K est **anti-inflammatoire** et participe à la régulation de la **minéralisation osseuse** – en protégeant du risque de fracture et de perte osseuse (132) - , ce qui pourrait expliquer son lien avec l'arthrose (1). En effet, une minéralisation endochondrale anormale est observée au second stade de la cascade arthrogène et la présence de cristaux de calcium pourrait être à l'origine et exacerber l'arthrose en entraînant l'activation de voies inflammatoires et cataboliques.

La vitamine K est un cofacteur dans la réaction de gamma-carboxylation de protéines vitamine K dépendantes, parmi lesquelles certaines sont présentes dans les os et le cartilage : les protéines Gla, dont l'ostéocalcine, la périostine, la protéine riche en Gla (GRP) et la protéine Gla matricielle (MGP). Elle permet la carboxylation et donc la formation de protéines Gla fonctionnelles. MGP et GRP sont sécrétés par les chondrocytes et l'ostéocalcine par les cellules osseuses. La MGP est responsable de l'inhibition de la calcification du cartilage. La GRP est responsable de l'inhibition de l'inflammation chondrocytaire et synoviale, via une inhibition de l'expression des cytokines pro-inflammatoires (TNFα), de PGE2 (sécrété par les monocytes) et de métalloprotéinases (MMP13) (156). En cas de carence en vitamine K, les protéines Gla ne sont plus fonctionnelles et cela conduit à des changements similaires à ceux observés dans l'arthrose : une inflammation synoviale et chondrocytaire et une minéralisation du cartilage (141).

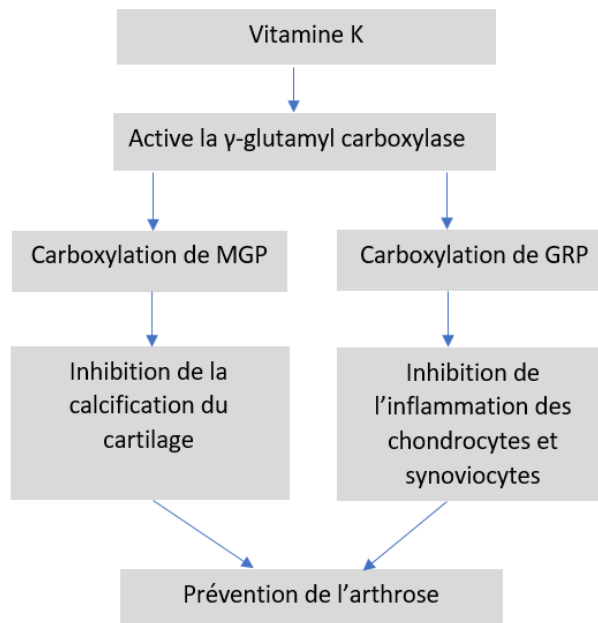


Figure 31 : Mécanisme de protection du cartilage par la vitamine K (141)

### III.6.2.2. Effets métaboliques

Peu d'études ont été réalisées quant au rôle de la vitamine K dans le syndrome métabolique. D'après les études précliniques, elle participerait à la régulation du taux des adipokines, aurait un effet : insulinosensibilisant et sur la tolérance au glucose (143). Ces effets seraient médiés par l'ostéocalcine sous forme carboxylée ou non, mais son rôle n'est pas à ce jour établi. L'effet de la phylloquinone sur le profil adipokinique et cytokinique et sur l'inflammation a également été étudié à partir des sujets de l'étude PREDIMED et a montré qu'une augmentation des apports en aliments contenant cette vitamine, pendant un an, a diminué un grand nombre d'adipokines pro-inflammatoires : leptine, TNF- $\alpha$ , IL-6, ghréline et visfatine. Enfin, l'effet hypolipémiant, sur le cholestérol total et les triglycérides, est mieux établi pour la vitamine K2 que la K1 (157). De plus amples études sont nécessaires pour établir les mécanismes impliqués.

### III.6.2.3. Sources alimentaires

La vitamine K1 est retrouvée en très grande quantité dans les herbes aromatiques et en un peu moins grande quantité dans les légumes verts feuillus, tels que les épinards et les choux : de Bruxelles, frisé et brocoli. Les légumes verts feuillus constituent la principale source alimentaire de vitamine K1. La vitamine K2 est produite par les bactéries intestinales et est donc présente dans les produits fermentés ou provenant de ruminants : leur foie, le fromage, les œufs et le lait. L'apport alimentaire en vitamine K est essentiellement dû à la vitamine K1, mais cette dernière a une biodisponibilité moins bonne que la vitamine K2, qui est produite par notre flore intestinale. Cette production endogène, ainsi que la différence de biodisponibilité, expliquent que les vitamines K1 et K2 participent de manière égale au statut vitaminique K (158).

Tableau 22 : Teneur moyenne en vitamine K1 des aliments, classés par ordre décroissant (113)

| Teneur en vitamine K1 (g/100g) | Aliment   |
|--------------------------------|---|
| Entre 1720 et 850              | Basilic, sauge, thym, persil, ascophylle nouveaux   |
| Entre 850 et 600               | Chou frisé, pissenlit, wakamé, marjolaine, origan   |
| Entre 600 et 300               | Cresson, épinard, algue Dulse, huile de soja, blette, coriandre   |
| Entre 300 et 150               | Chicorée frisée, tétragone cornue, ciboulette, chou de Bruxelles, huile de pépins de raisin, brocoli, haricot mungo, salade |

La vitamine K participe à la cascade de la coagulation, à ce titre sa supplémentation chez les personnes sous traitement AVK sera déconseillée, de même qu'une modification de leur alimentation par risque de déséquilibrer de leur INR.

Les vitamines K, sont liposolubles - comme les vitamines A, D et E -, il est donc préférable de les ingérer avec des graisses pour augmenter leur biodisponibilité. La supplémentation en vitamines liposolubles est particulièrement importante chez les personnes obèses, et donc en cas de syndrome métabolique, car le tissu adipeux a tendance à les séquestrer. De plus, le maintien d'un poids « normal » évitera cette séquestration et donc améliorera leur biodisponibilité.

Une étude a suggéré une synergie d'effet entre deux vitamines liposolubles impliquées dans l'homéostasie osseuse : les vitamines K et D. En effet, un apport élevé en vitamine K combiné à un taux sérique en vitamine D suffisant (> 50 nmol/L) a été associé à une amélioration des symptômes dans l'arthrose du genou (155).

Le régime méditerranéen est une source importante de vitamine K1, non seulement par les légumes verts, mais aussi par les herbes aromatiques qu'elle utilise quotidiennement, en plus des épices, ail, oignon (103).

### III.7. Autres

L'implication d'autres nutriments et micronutriments a été étudiée dans le cadre de l'arthrose, mais on dispose à ce jour de peu d'informations.

Concernant les acides aminés, on retrouve des profils altérés dans le sérum, le liquide synovial et les urines des patients atteints d'arthrose. Or, ces éléments de base des protéines, sont également les précurseurs d'un certain nombre de molécules, telles que la glucosamine et le NO. Il a donc été postulé qu'ils aient un rôle dans la pathogénèse de l'arthrose.

L'implication de certains minéraux dans la pathogénèse de l'arthrose a également été étudiée. Le magnésium semble favoriser la croissance incontrôlée de cristaux calciques, qui seraient à l'origine de l'arthrose en lien avec une chondrocalcinose, ce qui n'est pas le cas de l'arthrose métabolique. Le sélénium participerait à la régulation de la différenciation de la plaque de croissance épiphysaire et a des propriétés antioxydantes. Un manque de sélénium serait à l'origine de troubles de l'ossification et de chondronécroses. Le zinc

intervient dans la régulation des MMP (88). Le rôle du chlorure de sodium est également en cours d'étude, une étude basée sur un régime pauvre en sel : le régime DASH.

## Conclusion

---

Des ajustements des apports lipidiques et glucidiques, des niveaux adéquats de vitamines en complément d'une perte de poids, améliorent les symptômes de l'arthrose et semblent influencer l'évolution de la maladie arthrosique (88).

Ces modifications alimentaires, sauf la supplémentation en stérols, stanols, avoine et protéines de soja constituent un passage du régime occidental au régime Méditerranéen. Le régime alimentaire occidental riche en glucides rapides, graisses saturées et aliments transformés est associé à une progression, aussi bien symptomatique que radiographique de l'arthrose du genou (159). Alors que le régime méditerranéen a démontré un effet protecteur sur l'arthrose précoce (70) et est associé à une prévalence plus faible de l'arthrose. Concernant l'arthrose du genou, il diminue sa prévalence, son incidence ainsi que le risque d'aggravation de la douleur. D'autre part, la force de l'adhésion à ce régime est associée à la force de diminution du risque de gonarthrose (77).

Le régime Méditerranéen est associé à une plus grande épaisseur du cartilage (154). Une étude récente menée sur des chondrocytes arthrosiques a montré que la stimulation par l'EPA/DHA et par les polyphénols retrouvés dans l'huile d'olive a diminué le stress oxydatif et a inversé le processus catabolique – via une diminution : de l'expression de gènes impliqués dans le catabolisme, de la libération de GAG et de la destruction du cartilage - amenant à un gain de cartilage. Cette étude renforce donc l'hypothèse d'un effet chondroprotecteur curatif dans l'arthrose (114). L'effet de ce régime est du à ses propriétés : anti-inflammatoires, de par un rapport  $\omega 6/\omega 3$  en faveur des  $\omega 3$  et une forte teneur en AGMI, antioxydantes, de par les polyphénols, anti-obésogène et un effet préventif sur le syndrome métabolique, notamment l'obésité abdominale, et les maladies cardiovasculaires qui y sont liées (61),(108).

En conclusion, en l'état actuel des connaissances, les modifications alimentaires pouvant être conseillées chez le sujet souffrant d'arthrose métabolique sont les suivantes :

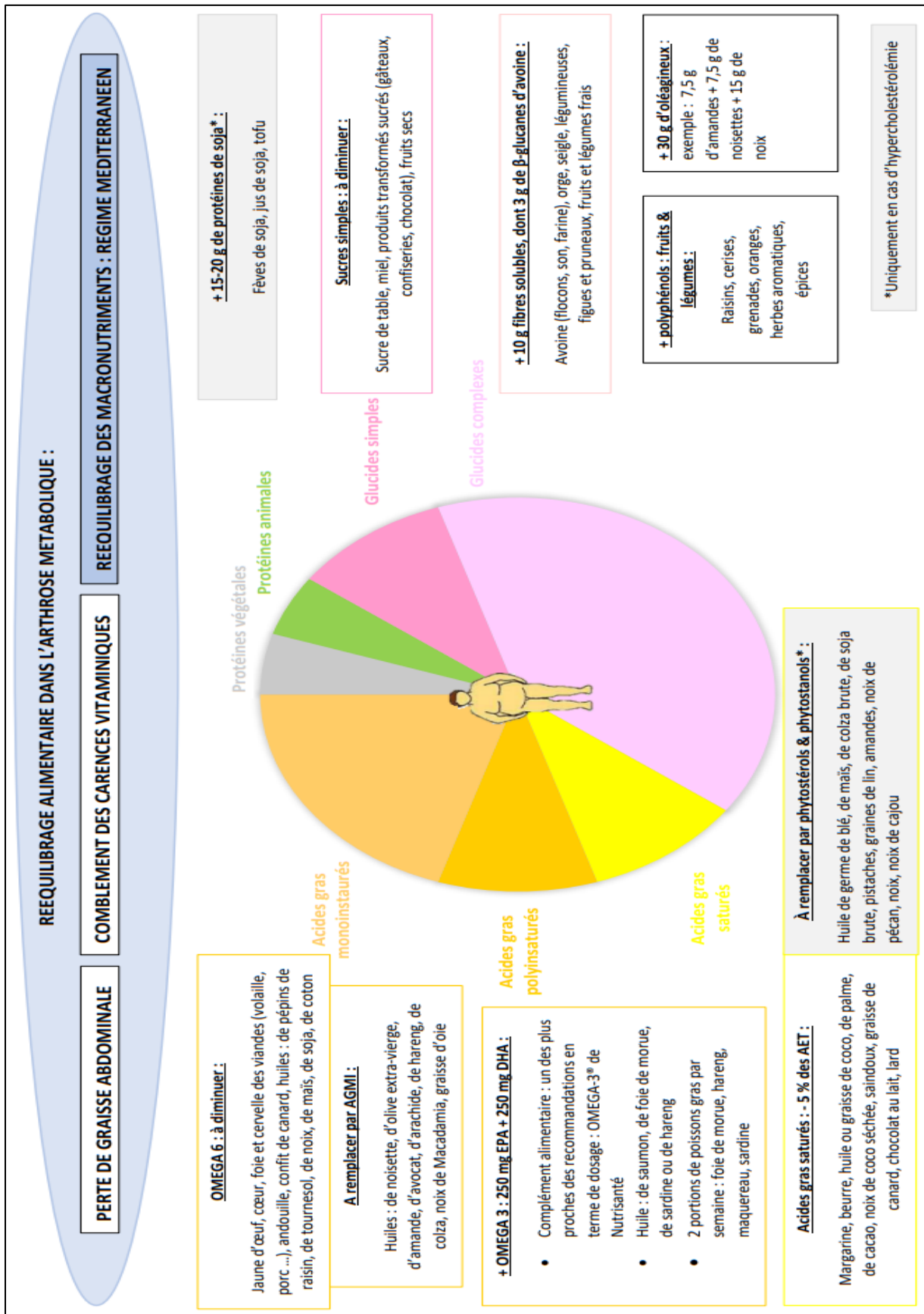
- un rééquilibrage des apports lipidiques : diminution des AGS et AGPI oméga 6 et augmentation des AGMI et AGPI oméga 3 ;
- une consommation de protéines essentiellement d'origine marine, avec des poissons gras ;
- une diminution des glucides simples ;
- une supplémentation en fibres et en oléagineux.

Elles sont résumées dans le document présenté à la page suivante, à destination des pharmaciens et dans l'annexe 5, à destination du patient.

Concernant les vitamines, étant donné les preuves actuellement disponibles sur leurs efficacité dans la progression de l'arthrose, il serait à ce jour prématuré d'émettre des recommandations au-delà des valeurs recommandées dans le cadre d'une alimentation normale. On conseillera donc uniquement de combler les éventuelles carences.

A cet ensemble de preuves en faveur de rôle de l'alimentation dans la santé articulaire, deux points constituent une faiblesse : la quasi-absence d'études sur l'arthrose digitale, l'immense

majorité se concentrant sur l'arthrose du genou et l'absence d'étude clinique de grande ampleur validant cette stratégie et l'incluant dans la stratégie de prévention de l'arthrose.





## Références bibliographiques

---

1. Sally Thomas, Heather Browne, Ali Mobasheri, Margaret P Rayman. What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis? *Rheumatology*. 17 avr 2018;57(4):61-74.
2. Grässel S, Zaucke F, Madry H. Osteoarthritis: Novel Molecular Mechanisms Increase Our Understanding of the Disease Pathology. *J Clin Med* [Internet]. 30 avr 2021 [cité 25 mai 2021];10(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8125020/>
3. Eymard F. Scénario général de l'arthrose. *Rev Rhum Monogr*. 1 avr 2021;88(2):79-84.
4. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. Approche phénotypique de l'arthrose : le cas de l'arthrose associée au syndrome métabolique. *Rev Rhum*. 1 mai 2019;86(3):249-54.
5. Sellam J. De l'arthrose aux arthroses : une nouvelle vision phy-siopathologique. *Bull Académie Natl Médecine*. janv 2018;202(1-2):139-52.
6. Boissier M-C. Arthrose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2017 [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/arthrose>
7. Masson E. Comprendre l'arthrose [Internet]. EM-Consulte. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1045364/alertePM>
8. Bosser C. Biomarqueurs de l'arthrose: analyse tribologique et microspectroscopie Raman du liquide synovial [Thèse de doctorat]. Université de Lyon - Ecole centrale Lyon; 2017.
9. OARSI. Standardization of Osteoarthritis Definitions [Internet]. Osteoarthritis Research Society International. 2015 [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://oarsi.org/research/standardization-osteoarthritis-definitions>
10. Legrand C. Validation préclinique des marqueurs biologiques de l'arthrose [Internet] [Thèse de doctorat]. Faculté de médecine de Liège; 2017 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: [https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/247125/1/Th%c3%a8se\\_LCa\\_17.08.21.pdf](https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/247125/1/Th%c3%a8se_LCa_17.08.21.pdf)
11. Cherief M. Comprendre l'arthrose : analyse histomorphométrique de l'unité os-cartilage [Thèse de doctorat]. Université d'Orléans; 2017.
12. Venkatesan N, Magdalou J, Netter P, Fournel-Gigleux S, Ouzzine M. Stimulation de la biosynthèse des protéoglycanes : une nouvelle stratégie pour la réparation du cartilage articulaire. *médecine/sciences*. 1 mai 2005;21(5):471-3.
13. Courties A, Sellam J. Obésité et arthrose, du lien mécanique au lien métabolique. *Obésité*. 1 déc 2015;10(4):277-82.
14. COFER (collège français des enseignants en rhumatologie). Item 57 arthrose - gonarthrose [Internet]. Campus Cerimes. 2011 [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato5/site/html/3.html>

15. Bosch MHJ van den, Lent PLEM van, Kraan PM van der. Identifying effector molecules, cells, and cytokines of innate immunity in OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 mai 2020;28(5):532-43.
16. Berg-Johansen B, Jain D, Liebenberg EC, Fields AJ, Link TM, O'Neill CW, et al. Tidemark Avulsions are a Predominant Form of Endplate Irregularity. *Spine*. août 2018;43(16):1095-101.
17. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *The Lancet*. 27 avr 2019;393(10182):1745-59.
18. Johann van Miltenburg G. Cours de rhumatologie : l'arthrose [Internet]. Van Miltenburg. 2006 [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.vanmiltenburg.fr/page10.htm>
19. Vignon, Conrozier, Mathieu. Radiographie standard [Internet]. Arthrolink. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://pro.arthrolink.com/fr/diagnostic/radiographies-standard>
20. Huffman KF, Thornhill TH, Ambrose KR, Nelson AE, Callahan LF. Osteoarthritis and Its Management: What the Physician Assistant Needs to Know. *Physician Assist Clin*. 1 janv 2021;6(1):23-40.
21. OARSI. Comprendre votre arthrose [Internet]. Osteoarthritis Research Society International. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://oarsi.org/patients>
22. Kumavat R, Kumar V, Malhotra R, Pandit H, Jones E, Ponchel F, et al. Biomarkers of Joint Damage in Osteoarthritis: Current Status and Future Directions. *Mediators Inflamm* [Internet]. 9 mars 2021 [cité 14 mai 2021];2021. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7969115/>
23. 123RF. Stades de l'arthrose du genou (OA). Critères de Kellgren et Lawrence pour le stade d'évaluation de l'arthrose [Internet]. 123RF. 2021 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: [https://fr.123rf.com/photo\\_32613513\\_stades-de-l-arthrose-du-genou-oa-critères-de-kellgren-et-lawrence-pour-le-stade-d-évaluation-de-l-.html](https://fr.123rf.com/photo_32613513_stades-de-l-arthrose-du-genou-oa-critères-de-kellgren-et-lawrence-pour-le-stade-d-évaluation-de-l-.html)
24. Freund Y. Biomarqueurs : Méthodologie et critères à connaître. 33ème Journ Annu Société Fr Gériatrie Gérologie. 8 oct 2013;25.
25. Henrotin Y. Avancées de la recherche sur les marqueurs biologiques de l'arthrose. *Bull Académie Natl Médecine*. janv 2018;202(1-2):173-81.
26. Eymard F, Chevalier X. Biomarqueurs solubles dans l'arthrose. *Rev Rhum Monogr*. 1 avr 2021;88(2):85-6.
27. Ezan E. L'organisation de la recherche et ses perspectives en matière de prévention et de traitement de l'obésité [Internet]. Sénat. 2021 [cité 25 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r10-158/r10-15831.html>
28. Courties A. Is there one or more osteoarthritis ? *Rev Prat*. 2019;69(5):502-4.
29. Fouquet B, Jaume-Guichard P. Activités physiques, sédentarité, comorbidités et arthrose. *Rev Rhum Monogr*. 9 avr 2021;88(3):194-202.
30. Roman-Blas JA, Mendoza-Torres LA, Largo R, Herrero-Beaumont G. Setting up distinctive outcome measures for each osteoarthritis phenotype. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 10 sept 2020;12:1-16.

31. Sellam J. L'arthrose : si connue, si méconnue. Rev Rhum Monogr. 1 avr 2021;88(2):77-8.
32. Sellam J, Courties A, Eymard F, Ferrero S, Latourte A, Ornetti P, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie sur la prise en charge pharmacologique de la gonarthrose. Rev Rhum. 1 déc 2020;87(6):439-46.
33. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. Ann Rheum Dis. mars 2016;75(3):552-9.
34. Vidal. Les médicaments de l'arthrose [Internet]. VIDAL. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/arthrose-rhumatismes/medicaments.html>
35. Fortin A, Gilbert H, Besette L. Algorithme d'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). 2010.
36. Latourte A, Lellouche H. Injections de corticoïdes, acide hyaluronique et plasma riche en plaquettes dans l'arthrose : où en sommes-nous ? Rev Rhum Monogr. 1 avr 2021;88(2):129-33.
37. Société française de radiologie. Infiltration [Internet]. Clinique Drouot. 2015 [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.clinique-drouot.com/fiche\\_generale/infiltration/](https://www.clinique-drouot.com/fiche_generale/infiltration/)
38. Vidal. Arthrose du genou : Ostenil (acide hyaluronique) restera remboursable après le 1er juin [Internet]. VIDAL. [cité 23 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/21413-arthrose-du-genou-ostenil-acide-hyaluronique-restera-remboursable-apres-le-1er-juin.html>
39. Cochois I. Compléments alimentaires à visée articulaire : la glucosamine et la chondroïtine sulfate potentiellement à risque [Internet]. VIDAL. 2019 [cité 23 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23171-complements-alimentaires-a-visee-articulaire-la-glucosamine-et-la-chondroitine-sulfate-potentiellement-a-risque.html>
40. Henrotin Y, Marty M, Appelboom T, Avouac B, Berenbaum F, Briole V, et al. Traduction française des recommandations de l'Osteoarthritis Research Society International (OARSI) sur la prise en charge de la gonarthrose et de la coxarthrose. Rev Rhum. 1 mars 2009;76(3):279-88.
41. 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. 1 nov 2019;27(11):1578-89.
42. Maheu E. Diagnostic et prise en charge de l'arthrose digitale [Internet]. Revue Medicale Suisse. 2017 [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-547/diagnostic-et-prise-en-charge-de-l-arthrose-digitale>
43. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 1 déc 2019;49(3):337-50.

44. Vidal. Les compléments alimentaires contre l'arthrose [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/arthrose-rhumatismes/complements-alimentaires.html>
45. Vidal. La phytothérapie dans le traitement de l'arthrose [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/arthrose-rhumatismes/phytotherapie-plantes.html>
46. Villeneuve E. Place de la phytothérapie dans la prise en charge des douleurs articulaires chroniques à l'officine [Thèse d'exercice]. [Limoges]: Faculté de pharmacie de Limoges; 2017.
47. Couic Marinier F, Touboul A. Le guide terre vivante des huiles essentielles - 2ème édition. Terre vivante. Vol. 2. 2020. 477 p.
48. Barão Paixão VL, Freire de Carvalho J. Essential oil therapy in rheumatic diseases: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract*. 1 mai 2021;43:101391.
49. Vitetta L, Cicuttini F, Sali A. Alternative therapies for musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1 juin 2008;22(3):499-522.
50. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 1 janv 2018;36(1):14-20.
51. A. Courties et J.Sellam. Physiopathologie du syndrome métabolique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 févr 2008;135:243-8.
52. Vergès B. Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 mars 2007;21(1):9-16.
53. Marre-Fournier F. Cours : Les hyperlipoprotéïnémies. Faculté de pharmacie de Limoges; 2017.
54. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol*. 1 mai 2020;36(5):671-82.
55. Courties A, Sellam J. Obésité et arthrose : données physiopathologiques. *Rev Rhum Monogr*. 1 févr 2016;83(1):18-24.
56. Fédération française de cardiologie. Zoom sur le syndrome métabolique [Internet]. <https://www.fedecardio.org>. 2020 [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/zoom-sur-le-syndrome-metabolique>
57. Illouz F., Fressinaud P., Ducluzeau P.-H. Prise en charge thérapeutique du syndrome dysfonctionnel [Internet]. Embase. 2006 [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www-embase-com.ezproxy.unilim.fr/a/#/search/results?subaction=viewrecord&rid=12&page=1&id=L44046584>
58. Tan Q, Jiang A, Li W, Song C, Leng H. Metabolic syndrome and osteoarthritis: Possible mechanisms and management strategies. *Med Nov Technol Devices*. 1 mars 2021;9:100052.

59. Gao Y-H, Zhao C-W, Liu B, Dong N, Ding L, Li Y-R, et al. An update on the association between metabolic syndrome and osteoarthritis and on the potential role of leptin in osteoarthritis. *Cytokine*. 1 mai 2020;129:155043.
60. Papathanasiou I, Anastasopoulou L, Tsezou A. Cholesterol metabolism related genes in osteoarthritis. *Bone*. 1 nov 2021;152:116076.
61. Romera Baures M, Morales Ivorra I. Mediterranean Diet and Osteoarthritis. *Reumatol Clínica Engl Ed*. 1 mai 2019;15(3):125-6.
62. Zheng L, Zhang Z, Sheng P, Mobasher A. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis. *Ageing Res Rev*. 1 mars 2021;66:101249.
63. Courties A, Sellam J, Berenbaum F. Arthrose et diabète : pourquoi ? Les données fondamentales. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 juin 2019;13(4):320-3.
64. Castano Betancourt M, Marchi E, Lipay M. Associations of central obesity with earlier onset of osteoarthritis symptoms. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 avr 2021;29:S20-1.
65. Roux C-H. Comorbidités et arthrose. *Rev Rhum Monogr*. 1 avr 2021;88(2):104-8.
66. Martory J. Tissu adipeux : un organe à part entière [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2019 [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=tissu-adipeux>
67. Bosomworth NJ. Obésité centrale malgré un poids normal. *Can Fam Physician*. juin 2019;65(6):e251-60.
68. Tu C, He J, Wu B, Wang W, Li Z. An extensive review regarding the adipokines in the pathogenesis and progression of osteoarthritis. *Cytokine*. 1 janv 2019;113:1-12.
69. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. Obésité et arthrose : actualités sur une association plus complexe que prévu. *Rev Rhum*. 1 mai 2015;82(3):170-2.
70. Hashimoto K, Akagi M. Le rôle de l'oxydation des lipides de basse densité dans la pathogénèse de l'arthrose : une revue narrative. *J Int Med Res*. 1 juin 2020;48(6):0300060520931609.
71. Cordero-Barreal A, González-Rodríguez M, Ruiz-Fernández C, Eldjoudi DA, AbdElHafez YRF, Lago F, et al. An Update on the Role of Leptin in the Immuno-Metabolism of Cartilage. *Int J Mol Sci*. 27 févr 2021;22(5):16.
72. Meyer M, Sellam J. Les adipokines dans les rhumatismes inflammatoires et dans l'arthrose : \_ où en est-on ? *Lett Rhumatol*. déc 2012;(387):4.
73. Azzini GOM, Santos GS, Visoni SBC, Azzini VOM, Santos RG dos, Huber SC, et al. Metabolic syndrome and subchondral bone alterations: The rise of osteoarthritis – A review. *J Clin Orthop Trauma*. 1 oct 2020;11:S849-55.
74. Loeuille D. Arthrose : physiopathologie, clinique et traitement. *Lett Rhumatol*. janv 2008;(338):55-60.
75. Abou Jaoude A, Courtes M, Badique L, Elhaj-Mahmoud D, Abboud C, Mlih M, et al. ShcA favorise la différenciation hypertrophique du chondrocyte et le développement de l'arthrose. *Rev Rhum*. 1 déc 2020;87:A54.

76. Béal C, Derolez S. Compte rendu du 33ème congrès français de rhumatologie - système d'exploitation. *Rev Rhum.* 1 avr 2021;88(2, Supplement):2S23-6.
77. Bortoluzzi A, Furini F, Scirè CA. Osteoarthritis and its management - Epidemiology, nutritional aspects and environmental factors. *Autoimmun Rev.* 1 nov 2018;17(11):1097-104.
78. Grimaldi A. Physiopathologie du diabète de type 2 [Internet]. 2000 [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.3.html>
79. Delplace V, Boutet M-A, Le Visage C, Maugars Y, Guicheux J, Vinatier C. Arthrose : des traitements à venir aux traitements d'avenir. *Rev Rhum Monogr.* 1 avr 2021;88(2):165-71.
80. Valensi P, Banu I, Chiheb S. Chapitre 15 - Neuropathie diabétique. In: Monnier L, éditeur. *Diabetologie (Troisième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier; 2019 [cité 8 juin 2021]. p. 361-76. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294758898000154>
81. Léger D. Cours : Biochimie métabolique - Métabolisme des lipides. Faculté de pharmacie de Limoges; 2014.
82. Chikouche A. Cours : les lipoprotéines - Laboratoire d'Hormonologie CPMC [Internet]. [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/5466597/>
83. Beylot M. Utilisation des lipides : oxydation ou stockage ? *Cah Nutr Diététique.* 1 juin 2008;43(3):131-7.
84. Zhai G. The role of metabolomics in precision medicine of osteoarthritis: How far are we? *Osteoarthr Cartil Open.* 30 avr 2021;100170.
85. Harasymowicz NS, Dicks A, Wu C-L, Guilak F. Physiologic and pathologic effects of dietary free fatty acids on cells of the joint. *Ann N Y Acad Sci.* mars 2019;1440(1):36-53.
86. Bao M, Zhang K, Wei Y, Hua W, Gao Y, Li X, et al. Therapeutic potentials and modulatory mechanisms of fatty acids in bone. *Cell Prolif.* 4 déc 2019;53(2):e12735.
87. Colette C, Monnier L. Acides gras : classification, fonction et équilibre entre les différentes familles: Fatty acids: Classification, function and balance between the different families. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 juin 2011;5(3):237-45.
88. Messina OD, Vidal Wilman M, Vidal Neira LF. Nutrition, osteoarthritis and cartilage metabolism. *Aging Clin Exp Res.* juin 2019;31(6):807-13.
89. Mustonen A-M, Nieminen P. Fatty Acids and Oxylipins in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis—a Complex Field with Significant Potential for Future Treatments. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23(6):41.
90. Loef M, Schoones JW, Kloppenburg M, Ioan-Facsinay A. Fatty acids and osteoarthritis: different types, different effects. *Joint Bone Spine.* 1 juill 2019;86(4):451-8.
91. Sun L, Zhu J, Mi S, Li Y, Wang T, Li Y. Causal association of monounsaturated fatty acids with rheumatoid arthritis, but not osteoarthritis: A two-sample Mendelian randomization study. *Nutrition.* 1 juin 2021;1111363.

92. Loef M, Ioan-Facsinay A, Mook-Kanamori DO, Willems van Dijk K, de Mutsert R, Kloppenburg M, et al. The association of plasma fatty acids with hand and knee osteoarthritis: the NEO study. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 févr 2020;28(2):223-30.
93. Felson DT, Misra D, LaValley M, Clancy M, Chen X, Lichtenstein A, et al. Fatty acids and osteoarthritis: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 juill 2021;29(7):973-8.
94. Liu S-Y, Zhu W-T, Chen B-W, Chen Y-H, Ni G-X. Bidirectional association between metabolic syndrome and osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. *Diabetol Metab Syndr*. 7 mai 2020;12(1):38.
95. Xiong J, Long J, Chen X, Li Y, Song H. Dyslipidemia Might Be Associated with an Increased Risk of Osteoarthritis. *BioMed Res Int*. 17 févr 2020;2020:e3105248.
96. Felson DT, Misra D, LaValley M, Clancy M, Chen X, Lichtenstein A, et al. Total cholesterol and triglycerides are associated with the development of new bone marrow lesions in asymptomatic middle-aged women - a prospective cohort study | *Arthritis Research & Therapy* | Full Text. *Osteoarthritis Cartilage*. 8 mars 2021;(29):973-8.
97. Xie Y, Zhou W, Zhong Z, Zhao Z, Yu H, Huang Y, et al. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperglycemia were positively associated with knee osteoarthritis, while dyslipidemia showed no association with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1 févr 2021;40(2):711-24.
98. Wieczorek M, Guillemin F. L'arthrose, marqueur de morbi-mortalité. *Rev Prat*. mai 2019;69(5):505-6.
99. Wang Z, Zhu H, Jiang Q, Zhu YZ. The gut microbiome as non-invasive biomarkers for identifying overweight people at risk for osteoarthritis. *Microb Pathog*. 1 août 2021;157:104976.
100. Binvignat M, Sokol H, Mariotti-Ferrandiz E, Berenbaum F, Sellam J. Arthrose et microbiote intestinal. *Rev Rhum Monogr*. 1 avr 2021;88(2):92-6.
101. Tamba G. Le diagnostic de l'arthrose du membre du cheval [Internet] [Thèse d'exercice]. [Toulouse]: Ecole nationale vétérinaire de Toulouse; 2005 [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: [https://oatao.univ-toulouse.fr/1136/1/celdran\\_1136.pdf](https://oatao.univ-toulouse.fr/1136/1/celdran_1136.pdf)
102. Thierry C. How to Treat Osteoarthritis in Obese Patients? *Curr Rheumatol Rev*. 1 mai 2020;16(2):99-104.
103. Valsamidou E, GiOXari A, Amerikanou C, Zoumpoulakis P, Skarpas G, Kaliora AC. Dietary Interventions with Polyphenols in Osteoarthritis: A Systematic Review Directed from the Preclinical Data to Randomized Clinical Studies. *Nutrients*. 23 avr 2021;13(5):1420.
104. Kodentsova VM, Risnik DV, Sharafetdinov KK, Nikityuk DB. Vitamins in diet of patients with metabolic syndrome. *Ter Arkh*. 18 mars 2019;91(2):118-25.
105. Liu Q, Hebert JR, Shivappa N, Guo J, Tao K, Zeng C, et al. Inflammatory potential of diet and risk of incident knee osteoarthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:209.
106. Godala M, Materek-Kuśmierkiewicz I, Moczulski D, Rutkowski M, Szatko F, Gaszyńska E, et al. The risk of plasma vitamin A, C, E and D deficiency in patients with metabolic

- syndrome: A case-control study. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* juill 2017;26(4):581-6.
107. Runhaar J, Beavers DP, Miller GD, Nicklas BJ, Loeser RF, Bierma-Zeinstra S, et al. Inflammatory cytokines mediate the effects of diet and exercise on pain and function in knee osteoarthritis independent of BMI. *Osteoarthritis Cartilage.* août 2019;27(8):1118-23.
  108. Jordi Salas-Salvado, Christopher Papandreou et al. *The Mediterranean Diet - An evidence-base approach, second edition.* Elsevier. Elsevier; 2020. 588 p.
  109. Bai G, Ma C, Chen X. Phytosterols in edible oil: Distribution, analysis and variation during processing. *Grain Oil Sci Technol.* 1 mars 2021;4(1):33-44.
  110. Moll J. Gardez votre cholestérol sous contrôle avec des aliments riches en phytostérols [Internet]. Verywell Health. 2020 [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.verywellhealth.com/which-foods-contain-the-highest-amount-of-phytosterols-697742>
  111. Lecerf J-M, Schlienger J-L. Chapitre 2 - Les aliments et leurs effets sur la santé. In: Lecerf J-M, Schlienger J-L, éditeurs. *Nutrition Préventive et Thérapeutique* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 28 juill 2021]. p. 37-63. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229474730400002X>
  112. P. Campanini. Prise en charge de la dyslipidémie - Service de médecine de premier recours des Hôpitaux Universitaires de Genève [Internet]. 2017. Disponible sur: [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine\\_de\\_premier\\_recours/Strategies/strategie\\_dyslipidemie.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_dyslipidemie.pdf)
  113. ANSES. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/34100/fibres-alimentaires-\(g-100-g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/34100/fibres-alimentaires-(g-100-g))
  114. Meiss MS, Villagrán-Andrade KM, Calder PC, Fernández-Bolaños JG, Alarcón-de-la-Lastra C, Sánchez-Hidalgo M, et al. Harnessing the mediterranean diet to prevent osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1 avr 2021;29:S424-5.
  115. Bourhis S. DHA, EPA : deux acides gras oméga-3 à longue chaîne [Internet]. EDP nutrition. 2016 [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.edp-nutrition.fr/focus/conseils-pro/1503-dha-epa-deux-acides-gras-omega-3-a-longue-chaîne>
  116. Hill CL, March LM, Aitken D, Lester SE, Battersby R, Hynes K, et al. Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose. *Ann Rheum Dis.* janv 2016;75(1):23-9.
  117. Saidane O, Courties A, Sellam J. Les fibres alimentaires contre l'arthrose : quels éléments de preuve ? *Rev Rhum.* 1 janv 2020;87(1):4-7.
  118. Soliman GA. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 23 mai 2019;11(5):E1155.
  119. Xie Y, Gou L, Peng M, Zheng J, Chen L. Effects of soluble fiber supplementation on glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 1 avr 2021;40(4):1800-10.



120. Ciecierska A, Drywień ME, Hamulka J, Sadkowski T. Nutraceutical functions of beta-glucans in human nutrition. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2019;70(4):315-24.
121. Kim J-W, Cho H-R, Ku S-K. Efficacy test of Polycan, a beta-glucan originated from *Aureobasidium pullulans* SM-2001, on anterior cruciate ligament transection and partial medial meniscectomy-induced-osteoarthritis rats. *J Microbiol Biotechnol.* févr 2012;22(2):274-82.
122. Truong TTT, Lim JM, Cho H-R, Kim YS, Dao DG, Tran QH, et al. A Double-Blind, Randomized Controlled 12-Week Follow-Up Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Polycan in Combination with Glucosamine for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2019;2019:9750531.
123. ANSES. Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles - Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective [Internet]. 2016 déc [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
124. Chin K-Y, Ima-Nirwana S. The Role of Vitamin E in Preventing and Treating Osteoarthritis – A Review of the Current Evidence. *Front Pharmacol.* 21 août 2018;9:946.
125. Wauquier F, Mevel E, Krisa S, Richard T, Valls J, Hornedo-Ortega R, et al. Chondroprotective properties of human-enriched serum following polyphenol extract absorption: results from an exploratory clinical trial [Internet]. *MyScienceWork.* 2019 [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.mysciencework.com/publication/show/chondroprotective-properties-humanenriched-serum-following-polyphenol-extract-absorption-results-from-exploratory-clini-a130099d>
126. Ansari MY, Ahmad N, Haqqi TM. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols. *Biomed Pharmacother.* 1 sept 2020;129:110452.
127. Maccacchione G, Gurău F, Baldoni S, Prattichizzo F, Silvestrini A, Giuliani A, et al. Pleiotropic effects of polyphenols on glucose and lipid metabolism: Focus on clinical trials. *Ageing Res Rev.* 1 août 2020;61:101074.
128. Li S, Tan HY, Wang N, Cheung F, Hong M, Feng Y. The Potential and Action Mechanism of Polyphenols in the Treatment of Liver Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 4 févr 2018;2018:e8394818.
129. Hardman E. Polyphenol classifications. Classes of polyphenols and their... [Internet]. *ResearchGate.* 2014 [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Polyphenol-classifications-Classes-of-polyphenols-and-their-relationships-to-each-other\\_fig1\\_263291730](https://www.researchgate.net/figure/Polyphenol-classifications-Classes-of-polyphenols-and-their-relationships-to-each-other_fig1_263291730)
130. Tudorachi NB, Totu EE, Fifer A, Ardeleanu V, Mocanu V, Mircea C, et al. The Implication of Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Knee Osteoarthritis. *Antioxidants.* 21 juin 2021;10(6):985.
131. Bai Y, Wang W, Xi Y, Shi Y, Zhao D, Mei Y, et al. The correlation of serum vitamin A and vitamin D levels and knee osteoarthritis in Tibetan plateau region. *Osteoarthritis Cartilage.* 1 avr 2020;28:S434.
132. Xiao-yan Zheng, MD, Jun Liang et al. Role of fat-soluble vitamins in osteoarthritis management. *J Clin Rheumatol.* 2017;00(00):6.

133. Lind T, Sundqvist A, Hu L, Pejler G, Andersson G, Jacobson A, et al. Vitamin A Is a Negative Regulator of Osteoblast Mineralization. *PLoS ONE*. 10 déc 2013;8(12):e82388.
134. Yen C-H, Chang P-S, Chiu C-J, Huang Y-Y, Lin P-T.  $\beta$ -Carotene Status Is Associated with Inflammation and Two Components of Metabolic Syndrome in Patients with and without Osteoarthritis. *Nutrients*. juill 2021;13(7):2280.
135. Charlotte Bénétiér, Mélanie Bertin, Gloria Calamassi-Tran, Carine Dubuisson et al. Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA 2) [Internet]. 2009 [cité 2 août 2021]. Disponible sur: file:///C:/Users/berna/Desktop/THESE/INCA%202.pdf
136. Yao H, Xu J, Wang J, Zhang Y, Zheng N, Yue J, et al. Combination of magnesium ions and vitamin C alleviates synovitis and osteophyte formation in osteoarthritis of mice. *Bioact Mater*. 1 mai 2021;6(5):1341-52.
137. Veen L, Hantikainen E, Bellocco R, Ye W, Serafini M, Ponzano M, et al. Dietary antioxidants, non-enzymatic antioxidant capacity and the risk of osteoarthritis in the Swedish National March Cohort. *Eur J Nutr*. févr 2021;60(1):169-78.
138. Chaganti RK, Tolstykh I, Javaid MK, Neogi T, Torner J, Curtis J, et al. High plasma levels of vitamin C and E are associated with incident radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 févr 2014;22(2):190-6.
139. Namkhah Z, Ashtary-Larky D, Naeini F, Clark CCT, Asbaghi O. Does vitamin C supplementation exert profitable effects on serum lipid profile in patients with type 2 diabetes? A systematic review and dose-response meta-analysis. *Pharmacol Res*. 1 juill 2021;169:105665.
140. Wong SK, Chin K-Y, Ima-Nirwana S. Vitamin C: A Review on its Role in the Management of Metabolic Syndrome. *Int J Med Sci*. 27 juin 2020;17(11):1625-38.
141. Chin K-Y. The Relationship between Vitamin K and Osteoarthritis: A Review of Current Evidence. *Nutrients*. mai 2020;12(5):1208.
142. LI X, DONG Z, ZHANG F, DONG J, ZHANG Y. Vitamin E slows down the progression of osteoarthritis. *Exp Ther Med*. juill 2016;12(1):18-22.
143. Roussel A-M. Déficits en micronutriments dans le surpoids et l'obésité : conséquences métaboliques et cliniques. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 oct 2017;31(4):268-75.
144. ANSES. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux#E>
145. Baudin B. Stress oxydant et protections antioxydantes. *Rev Francoph Lab*. 1 mai 2020;2020(522):22-30.
146. OMS. Les effets connus des UV sur la santé [Internet]. 2017 [cité 16 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/q-a-detail/the-known-health-effects-of-uv>
147. Jin X, Antony B, Wang X, Persson MS, McAlindon T, Arden NK, et al. Effect of vitamin D supplementation on pain and physical function in patients with knee osteoarthritis

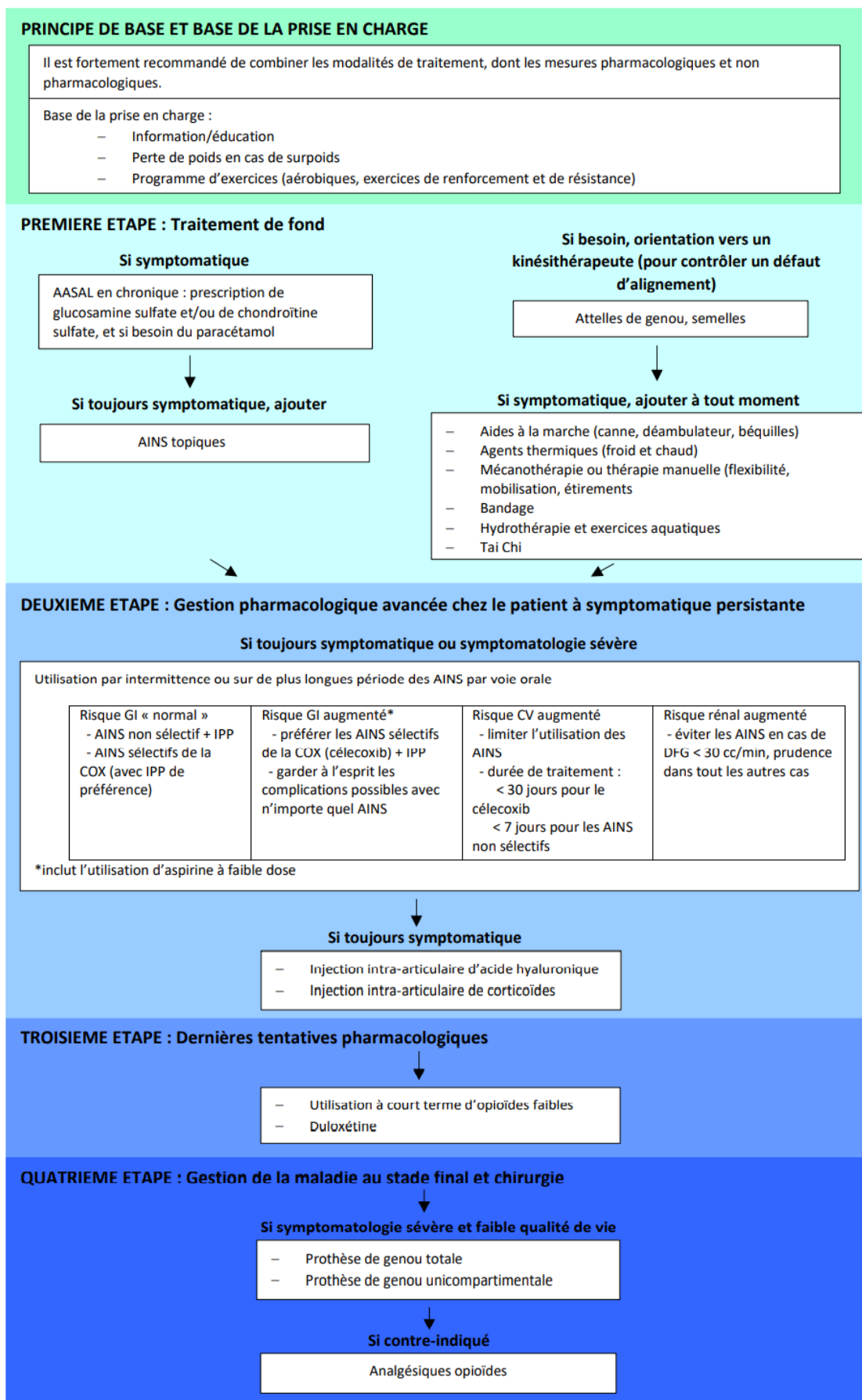
- (OA): an OA Trial Bank protocol for a systematic review and individual patient data (IPD) meta-analysis. *BMJ Open*. 1 avr 2020;10(4):e035302.
148. Guillot X, Semerano L, Saldenbergh-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier M-C. Vitamine D et inflammation. *Rev Rhum*. 1 mars 2011;78(2):128-33.
149. Coxam V, Davicco M, Wittrant Y. Vitamine D et santé osseuse. *Cah Nutr Diététique*. 1 déc 2014;49(6):260-6.
150. Hajj CE. Effet de la vitamine D sur les marqueurs métaboliques et la fonction musculaire: étude chez des sujets libanais âgés, normo-pondéraux ou obèses. :185.
151. ANSES. Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-pourquoi-et-comment-assurer-un-apport-suffisant>
152. Monnier L, Colette C. La vitamine D dans les affections métaboliques et cardiovasculaires. Effet réel ou effet de mode ? *Médecine Mal Métaboliques*. 1 mai 2016;10(3):210-8.
153. Horace RW, Roberts M, Lu B, Driban JB, McAlindon T, Eaton CB. The association between vitamin K and medial tibial-femoral knee osteoarthritis progression: Data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthr Cartil Open*. 1 sept 2021;3(3):100172.
154. Ruan G, Yang C, Meng T, Zheng S, Zhang Y, Zhu J, et al. Associations between diet quality and knee joint structures, symptoms and systemic abnormalities in people with symptomatic knee osteoarthritis. *Clin Nutr*. 1 mai 2021;40(5):2483-90.
155. Liao Z, Jun C, Zhu Z, Han W, Meng T, Zheng S, et al. Associations of vitamin K intake combined with vitamin D status with knee symptoms and structural changes in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 avr 2020;28:S492.
156. Bordoloi J, Dihingia A, Kalita J, Manna P. Implication of a novel vitamin K dependent protein, GRP/Ucma in the pathophysiological conditions associated with vascular and soft tissue calcification, osteoarthritis, inflammation, and carcinoma. *Int J Biol Macromol*. 1 juill 2018;113:309-16.
157. Manna P, Kalita J. Beneficial role of vitamin K supplementation on insulin sensitivity, glucose metabolism, and the reduced risk of type 2 diabetes: A review. *Nutrition*. 1 juill 2016;32(7):732-9.
158. Coxam V, Davicco M-J, Wauquier F, Wittrant Y. Vitamine K et physiologie osseuse. *Cah Nutr Diététique*. 1 sept 2009;44(4):163-72.
159. Xu C, Marchand NE, Driban JB, McAlindon T, Eaton CB, Lu B. Dietary Patterns and Progression of Knee Osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Am J Clin Nutr*. mars 2020;111(3):667-76.
160. Pharma GDD : Pharmacie en ligne, Parapharmacie [Internet]. PharmaGDD. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/>

## Annexes

---

|  |     |
|--|-----|
| Annexe 1. Algorithme de prise en charge de l'arthrose du genou, selon l'ESCEO (43)...                                      | 125 |
| Annexe 2. Préparation d'aromathérapie (47) .....   | 126 |
| Annexe 3. Structure d'une lipoprotéine (82) .....  | 127 |
| Annexe 4. Tableau comparatif des teneurs en EPA/DHA de différents compléments alimentaires (160) .....                     | 128 |
| Annexe 5. Carte informative sur le rééquilibrage alimentaire dans l'arthrose métabolique, à destination des patients ..... | 129 |

## Annexe 1. Algorithme de prise en charge de l'arthrose du genou, selon l'ESCEO (43)



## Annexe 2. Préparation d'aromathérapie (47)

- Préparation :

Diluer dans 50 mL d'huile vierge de calophylle inophyle :

- 60 gouttes d'huile essentielle de genévrier (*Juniperus communis*) ;
- 90 gouttes d'huile essentielle de gaulthérie odorante (*Gaultheria fragrantissima*) ou couchée (*Gaultheria procumbens*) ;
- 60 gouttes d'huile essentielle d'eucalyptus citronné (*Eucalyptus citriodora*) ;
- 30 gouttes d'huile essentielle de romarin camphré (*Rosmarinus officinalis camphoriferum*).

- Indication :

Douleurs arthrosiques

- Posologie et mode d'administration :

Masser un long moment la zone douloureuse avec quelques gouttes de la préparation, jusqu'à cinq fois par jour

- Contre-indications :

- Hémophilie ou prise d'anticoagulants oraux ou héparines, de par la présence de dérivés salicylés dans la gaulthérie
- Femme enceinte ou allaitante
- Enfants de moins de six ans

- Mise en garde et précautions d'emploi

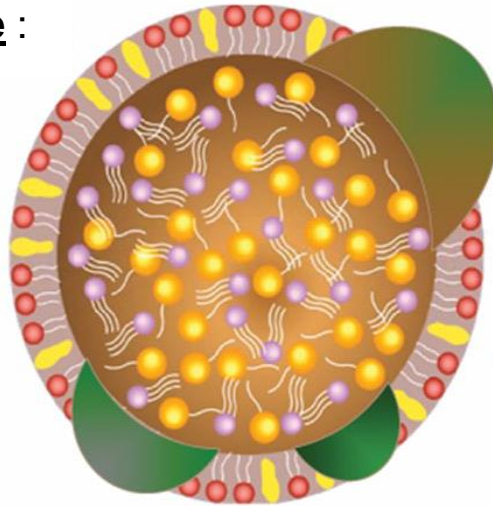
- Troubles hormono-dépendants, de par la présence de genévrier
- Antécédents de convulsions, de par la présence de romarin camphré

### Annexe 3. Structure d'une lipoprotéine (82)

#### Cœur hydrophobe :

Cholestérol  
Estérifié

Triglycérides



#### Surface amphiphile :

Apolipoprotéines

Phospholipides

Cholestérol Libre

#### Annexe 4. Tableau comparatif des teneurs en EPA/DHA de différents compléments alimentaires (160)

| Nom du complément alimentaire       | Composition                 | Laboratoire  | Posologie       | EPA (mg)       | DHA (mg) |
|-------------------------------------|-----------------------------|--------------|-----------------|----------------|----------|
| OMEGA 3 ORIGINE MARINE®             | Huile de poissons           | Arkopharma   | 4 capsules/jour | 400            | 250      |
| GRANIONS OMEGA 3 CERVEAU®           |                             | Granions     | 2 capsules/jour | 100            | 450      |
| GRANIONS OMEGA 3 CARDIO®            |                             |              | 1 capsule/jour  | 160            | 110      |
| OMEGABIANE DHA®                     |                             | Pileje       | 3 capsules/jour | 225            | 150      |
| OMEGA 3®                            |                             | Solgar       | 2 capsules/jour | 720            | 480      |
| OMEGA 3 MEMOIRE & CONCENTRATION®    |                             |              | 1 capsule/jour  | 0              | 1038     |
| OMEGA 3 HUILE DE POISSONS SAUVAGES® |                             | Superdiet    | 3 capsules/jour | 240            | 150      |
| OM3 HUILE DE KRILL®                 |                             |              | Huile de Krill  | 1 capsule/jour | 60       |
| OMEGA-3®                            | Huile de poissons           | Nutrisanté   | 2 capsules/jour | 295            | 200      |
| ERGY 3®                             |                             | Nutergia     | 3 capsules/jour | 480            | 150      |
| OMACOR                              | Esters éthyliques d'oméga 3 | Pierre Fabre | 1 capsule/jour  | 460            | 380      |
| OMEGA 3 KRILL®                      | Huile de Krill              | Biocyte      | 3 capsules/jour | 180            | 82.5     |

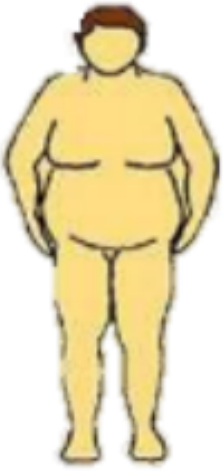
Les noms des compléments alimentaires de ce tableau sont issues du site de parapharmacie en ligne PharmaGDD® et les teneurs en EPA et DHA sont issues des sites des marques citées.



## Annexe 5. Carte informative sur le rééquilibrage alimentaire dans l'arthrose métabolique, à destination des patients

Le premier cadre représente le recto de la carte et le second, le verso.

### L'ARTHROSE METABOLIQUE



Si vous cochez ces trois critères, vous souffrez peut-être d'arthrose métabolique :

|   |  |
|---|--|
| Je souffre d'arthrose   |  |
| Mon tour de taille est supérieur à :  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- 94 cm, pour un homme</li> <li>- 80 cm, pour une femme</li> </ul>   |  |
| Je coche au moins deux de ces critères :  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Triglycérides <math>\geq 1,7</math> mmol/L ou traitement hypotriglycéridémiant</li> <li>- HDL cholestérol <math>&lt; 1,03</math> mmol/L pour un homme ou <math>&lt; 1,29</math> mmol/L pour une femme</li> <li>- Pression artérielle <math>\geq 130/85</math> mmHg ou traitement antihypertenseur</li> <li>- Glycémie veineuse à jeûn <math>\geq 5,6</math> mmol/L ou traitement antidiabétique</li> </ul> |  |

⇒ Une modification de votre alimentation fait parti des clés qui vous permettront de mieux gérer votre arthrose.

Un rééquilibrage de vos apports en lipides et glucides, correspondant à un passage du régime occidental au régime méditerranéen vous permettra d'améliorer vos symptômes.

| A DIMINUER   | A FAVORISER   |
|--|---|
| <b>Lipides</b>   |   |
| <b>Oméga 6</b>   | <b>Monoinsaturées</b>   |
| Jaune d'œuf, cœur, foie et cervelle des viandes (volaille, porc ...), andouille, confit de canard, huiles : de pépins de raisin, de tournesol, de noix, de maïs, de soja, de coton | Huiles : de noisette, d'olive extra-vierge, d'amande, d'avocat, d'arachide, de hareng, de colza, noix de Macadamia, graisse d'oie |
| <b>Saturées</b>  | <b>Oméga 3</b>  |
| Margarine, beurre, huile ou graisse de coco, de palme, de cacao, noix de coco séchée, saindoux, graisse de canard, chocolat au lait, lard  | Huile : de saumon, de foie de morue, de sardine ou de hareng, foie de morue, hareng, maquereau, sardine                           |
| <b>Glucides</b>  |   |
| <b>Simple</b>  | <b>Complexes</b>  |
| Sucre de table, miel, produits transformés sucrés (gâteaux, confiseries, chocolat), fruits secs  | Avoine (flocons, son, farine), orge, seigle, légumineuses, figes et pruneaux, fruits et légumes frais                             |

## Table des matières

---

|  |    |
|--|----|
| Introduction .....   | 20 |
| I. Les arthroses.....  | 21 |
| I.1. Généralités .....   | 21 |
| I.1.1. Epidémiologie.....  | 21 |
| I.1.2. Définition .....  | 21 |
| I.1.3. Articulation saine .....  | 23 |
| I.1.3.1. Cartilage .....   | 23 |
| I.1.3.2. Os sous-chondral.....   | 25 |
| I.1.3.3. Membrane synoviale .....  | 25 |
| I.1.4. Articulation arthrosique.....                                       | 25 |
| I.1.4.1. Modifications des chondrocytes .....                              | 26 |
| I.1.4.2. Modifications de la membrane synoviale.....                       | 29 |
| I.1.4.3. Modifications de l'os sous-chondral.....                          | 30 |
| I.2. Diagnostic.....   | 31 |
| I.2.1. Actuel.....   | 31 |
| I.2.1.1. Radiologique.....   | 32 |
| I.2.1.2. Clinique.....   | 33 |
| I.2.1.3. Echelles et scores.....   | 33 |
| I.2.2. Futur : biomarqueurs .....  | 34 |
| I.3. Les différents types d'arthroses .....                                | 37 |
| I.3.1. Les différentes classifications .....                               | 37 |
| I.3.1.1. L'approche tissulaire .....                                       | 38 |
| I.3.1.2. L'approche par phénotype clinique.....                            | 38 |
| I.3.2. L'arthrose post-traumatique.....                                    | 39 |
| I.3.3. L'arthrose métabolique .....  | 39 |
| I.3.4. L'arthrose liée au vieillissement.....                              | 39 |
| I.3.5. L'arthrose génétique.....   | 39 |
| I.4. Prise en charge selon les recommandations.....                        | 39 |
| I.4.1. Prise en charge pharmacologique .....                               | 40 |
| I.4.1.1. Les antalgiques.....  | 40 |
| I.4.1.1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le paracétamol ..... | 40 |
| I.4.1.1.2. Les opioïdes .....  | 42 |
| I.4.1.1.3. La capsaïcine .....   | 42 |
| I.4.1.1.4. La duloxétine .....   | 43 |
| I.4.1.1.5. Les infiltrations intra-articulaires .....                      | 43 |
| I.4.1.1.5.1. Glucocorticoïdes .....  | 43 |
| I.4.1.1.5.2. Acide hyaluronique.....                                       | 44 |
| I.4.1.1.5.3. Plasma riche en plaquettes .....                              | 44 |
| I.4.1.1.6. Les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente.....        | 44 |
| I.4.2. Prise en charge non pharmacologique .....                           | 45 |
| I.4.2.1. Mesures hygiéno-diététiques .....                                 | 45 |
| I.4.2.2. Mesures de physiothérapie .....                                   | 46 |
| I.4.2.3. Mesures chirurgicales .....                                       | 46 |
| I.4.3. Algorithme .....  | 46 |
| I.5. Prise en charge complémentaire.....                                   | 47 |

|   |    |
|---|----|
| I.5.1. Compléments alimentaires .....                           | 47 |
| I.5.2. Aromathérapie.....                                       | 47 |
| II. L'arthrose métabolique .....                                | 48 |
| II.1. Le syndrome métabolique .....                             | 48 |
| II.1.1. Définition .....  | 48 |
| II.1.2. Physiopathologie .....                                  | 48 |
| II.1.2.1. Fonction de stockage des acides gras .....            | 50 |
| II.1.2.2. Fonction endocrine de production des adipokines.....  | 51 |
| II.1.3. Prévention .....  | 52 |
| II.2. Physiopathologie de l'arthrose métabolique .....          | 53 |
| II.3. Implication de chacun des facteurs métaboliques .....     | 54 |
| II.3.1. Obésité.....  | 55 |
| II.3.1.1. Particularité de la graisse viscérale .....           | 55 |
| II.3.1.2. Stress mécanique et biologique .....                  | 56 |
| II.3.1.2.1. Stress mécanique.....                               | 57 |
| II.3.1.2.2. Stress biologique .....                             | 57 |
| II.3.1.2.2.1. Adipokines .....                                  | 57 |
| II.3.1.2.2.1.1. Cytokines.....                                  | 57 |
| II.3.1.2.2.1.1.1. Chimiokines .....                             | 57 |
| II.3.1.2.2.1.1.2. Cytokines pro-inflammatoires : .....          | 58 |
| II.3.1.2.2.1.2. Leptine.....                                    | 58 |
| II.3.1.2.2.1.2.1. Généralités.....                              | 58 |
| II.3.1.2.2.1.2.2. Rôle dans l'arthrose .....                    | 59 |
| II.3.1.2.2.1.3. Adiponectine.....                               | 61 |
| II.3.1.2.2.1.4. Visfatine.....                                  | 61 |
| II.3.1.2.2.2. Douleur .....                                     | 62 |
| II.3.1.2.3. Stress musculaire .....                             | 62 |
| II.3.2. Diabète de type deux.....                               | 63 |
| II.3.2.1. Hyperglycémie chronique.....                          | 63 |
| II.3.2.2. Insulinorésistance périphérique.....                  | 64 |
| II.3.2.3. Glycolyse anaérobie.....                              | 64 |
| II.3.2.4. Neuropathie .....                                     | 65 |
| II.3.3. Dyslipidémie .....                                      | 65 |
| II.3.3.1. Lipides .....   | 65 |
| II.3.3.1.1. Classification .....                                | 65 |
| II.3.3.1.2. Métabolisme cellulaire des lipides : .....          | 66 |
| II.3.3.1.3. Récepteurs .....                                    | 66 |
| II.3.3.2. Acides gras .....                                     | 67 |
| II.3.3.2.1. Effet quantitatif.....                              | 67 |
| II.3.3.2.2. Effet qualitatif.....                               | 68 |
| II.3.3.2.2.1. Classification chimique.....                      | 68 |
| II.3.3.2.2.2. Acides gras saturés.....                          | 70 |
| II.3.3.2.2.3. Acides gras polyinsaturés .....                   | 71 |
| II.3.3.2.2.3.1. Acides gras polyinsaturés oméga trois.....      | 71 |
| II.3.3.2.2.3.2. Acides gras polyinsaturés oméga six.....        | 71 |
| II.3.3.2.2.4. Acides gras monoinsaturés .....                   | 72 |
| II.3.3.2.2.5. Effets contradictoires et taux plasmatiques ..... | 72 |
| II.3.3.3. Cholestérol et triglycérides.....                     | 73 |

|   |     |
|---|-----|
| II.3.3.3.1. LDL cholestérol.....                            | 73  |
| II.3.3.3.2. HDL cholestérol et triglycérides .....          | 74  |
| II.3.4. Hypertension artérielle.....                        | 74  |
| II.3.5. Conclusion.....                                     | 75  |
| II.4. Implication d'autres facteurs.....                    | 75  |
| II.4.1. Athérosclérose .....                                | 75  |
| II.4.2. Dysbiose intestinale.....                           | 76  |
| II.5. Biomarqueurs .....                                    | 77  |
| III. Régime alimentaire.....                                | 78  |
| III.1. Place dans la stratégie thérapeutique .....          | 78  |
| III.2. Perte de poids ciblée au niveau abdominal .....      | 79  |
| III.3. Lipides .....  | 80  |
| III.3.1. Régularisation du bilan lipidique sanguin .....    | 81  |
| III.3.1.1. Cholestérol total et LDL-cholestérol.....        | 81  |
| III.3.1.1.1. Apports en lipides .....                       | 82  |
| III.3.1.1.1.1. Acides gras saturés et phytostérols.....     | 82  |
| III.3.1.1.1.2. Oléagineux.....                              | 83  |
| III.3.1.1.2. Apports en glucides .....                      | 85  |
| III.3.1.1.3. Apports en protéines.....                      | 85  |
| III.3.1.2. Triglycérides et HDL-cholestérol .....           | 85  |
| III.3.2. Régularisation des apports en acides gras .....    | 87  |
| III.3.2.1. Acides gras saturés.....                         | 87  |
| III.3.2.2. Acides gras insaturés.....                       | 87  |
| III.3.2.2.1. Oméga trois .....                              | 88  |
| III.3.2.2.1.1. Effet sur l'arthrose .....                   | 88  |
| III.3.2.2.1.2. Effet sur le profil métabolique .....        | 88  |
| III.3.2.2.1.3. Sources alimentaires.....                    | 89  |
| III.3.2.2.2. Oméga six et acides gras monoinsaturés .....   | 90  |
| III.4. Fibres.....  | 91  |
| III.4.1. Action sur la dysbiose et l'inflammation .....     | 91  |
| III.4.2. Action sur le profil métabolique.....              | 92  |
| III.4.3. Particularité des $\beta$ -glucanes d'avoine ..... | 93  |
| III.4.4. Sources alimentaires .....                         | 94  |
| III.5. Antioxydants .....                                   | 95  |
| III.5.1. Polyphénols.....                                   | 96  |
| III.5.1.1. Effet anti-inflammatoire et anti-oxydant .....   | 96  |
| III.5.1.2. Effets métaboliques.....                         | 97  |
| III.5.1.3. Sources alimentaires.....                        | 98  |
| III.5.2. Vitamines antioxydantes.....                       | 99  |
| III.5.2.1. Vitamine A.....                                  | 99  |
| III.5.2.1.1. Effets sur l'arthrose.....                     | 99  |
| III.5.2.1.2. Effets métaboliques .....                      | 100 |
| III.5.2.1.3. Sources alimentaires .....                     | 100 |
| III.5.2.2. Vitamine C .....                                 | 101 |
| III.5.2.2.1. Effets sur l'arthrose.....                     | 101 |
| III.5.2.2.2. Effets métaboliques .....                      | 101 |
| III.5.2.2.3. Sources alimentaires .....                     | 102 |
| III.5.2.3. Vitamine E.....                                  | 102 |

|  |     |
|--|-----|
| III.5.2.3.1. Effets sur l'arthrose.....                          | 102 |
| III.5.2.3.2. Effets métaboliques .....                           | 103 |
| III.5.2.3.3. Sources alimentaires .....                          | 103 |
| III.6. Vitamines de l'homéostasie osseuse .....                  | 104 |
| III.6.1. Vitamine D.....   | 104 |
| III.6.1.1. Effet sur le métabolisme osseux et cartilagineux..... | 104 |
| III.6.1.2. Effet anti-inflammatoire .....                        | 105 |
| III.6.1.3. Effet sur la force musculaire.....                    | 105 |
| III.6.1.4. Effets métaboliques.....                              | 105 |
| III.6.1.5. Sources alimentaires.....                             | 106 |
| III.6.2. Vitamine K.....   | 107 |
| III.6.2.1. Effets sur la minéralisation et l'inflammation.....   | 107 |
| III.6.2.2. Effets métaboliques.....                              | 108 |
| III.6.2.3. Sources alimentaires.....                             | 108 |
| III.7. Autres .....  | 109 |
| Conclusion .....   | 111 |
| Références bibliographiques .....                                | 113 |
| Annexes .....  | 124 |
| Table des matières.....  | 130 |
| Serment De Galien.....   | 134 |

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## La prise en charge nutritionnelle de l'arthrose métabolique

---

L'arthrose métabolique est un des phénotypes cliniques d'arthrose qui a la particularité de rassembler deux problèmes de santé de plus en plus répandus. Elle est caractérisée par un environnement pro-oxydatif et une inflammation systémique de bas grade causés par : l'obésité abdominale, le diabète de type deux, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle. De plus, tout comme le syndrome métabolique, l'arthrose augmente le risque de développer une pathologie cardiovasculaire. En l'absence de traitement chondroprotecteur, il est primordial de développer une stratégie permettant de prévenir les dommages liés à l'arthrose. Des changements dans le mode d'alimentation occidental ont montré des résultats encourageants dans la prévention de l'arthrose. Ils constituent pour la plupart un passage vers un régime Méditerranéen et comprennent : un rééquilibrage des apports en acides gras, une régularisation du bilan lipidique sanguin ainsi qu'un apport en fibres et antioxydants. Certaines de ces mesures ont même montré un potentiel curatif de l'arthrose, renforçant la place de cette stratégie dans la prise en charge de l'arthrose métabolique.

---

Mots-clés : arthrose métabolique, syndrome métabolique, régime alimentaire, acides gras, fibres, antioxydants

## Nutritional management of metabolic osteoarthritis

---

Metabolic osteoarthritis is one of the clinical phenotypes of osteoarthritis that has the distinction of bringing together two increasingly common health problems. It is characterised by a pro-oxidative environment and low-grade systemic inflammation caused by : abdominal obesity, type 2 diabetes, dyslipidaemia and high blood pressure. In addition, like metabolic syndrome, osteoarthritis increases the risk of developing cardiovascular disease. In the absence of chondroprotective treatment, it is essential to develop a strategy to prevent damage from OA. Changes in the Western diet have shown encouraging results in the prevention of OA. Most of these are a shift to a Mediterranean diet and include : rebalancing fatty acid intake, regulating blood lipid levels, and providing fibers and antioxidants. Some of these measures have even shown a curative potential for osteoarthritis, reinforcing the place of this strategy in the management of metabolic osteoarthritis.

Keywords : Metabolic osteoarthritis, metabolic syndrom, diet, fatty acids, fiber, antioxidants

