

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

L'ASSOCIATION ENTRE LE PROFIL LIPIDIQUE ET LA SURVENUE DES FRACTURES VERTÉBRALES AU COURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur TOUIL Boutaina
Née le 06/ 07/ 1992 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : RHUMATOLOGIE

Sous la direction de Professeur : HARZY TAOUFIK

Rapporteur : Professeur HARZY TAOUFIK

Co-rapporteur : Professeur EL MEZOUAR IMANE

PR. HARZY TAOUFIK
Chef du Service
de Rhumatologie
CHU De FES
INPE : 101 071 603

Session JUIN 2023

REMERCIEMENTS

***A notre cher Maître,
Monsieur le Professeur Taoufik Harzy :***

C'est avec une grande émotion et un profond respect et estime que je vous écris ces mots afin d'exprimer ma profonde gratitude.

Votre grandeur humaine reconnue par tous et votre souci pour mener à bien notre formation ne saurait nous laisser indifférents.

Je tiens à vous exprimer mon entière reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos efforts fournis, pour votre patience, votre soutien et vos judicieux conseils qui ont guidé nos réflexions.

Je vous réitère toute ma considération et tout mon respect, et je suis fière d'être votre disciple.

***A notre chère
Professeur Nessrine Akasbi***

*Les plus grandes leçons ne sont pas tirées d'un livre mais d'un
enseignant ...*

*Votre rigueur scientifique, le souci de nous voir exceller, ont toujours
été au cœur de vos préoccupations.*

*Nous vous remercions d'avoir enrichi nos connaissances et de nous
avoir accompagnés au cours de notre formation.*

Nous garderons vos conseils gravés dans nos esprits.

*Les mots ne peuvent traduire à juste titre le respect et l'estime que
nous avons pour vous.*

A notre chère
Professeur Imane El Mezouar

*Votre sympathie ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent
que susciter notre estime et notre profond respect.*

*Vous étiez toujours présente pour nous guider et orienter tout au long
de ces années.*

*Nous n'oublierons jamais votre bienveillance et votre simplicité.
Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude
tout en vous témoignant de mon respect.*

A tous ceux qui ont cru en moi, tous ceux qui m'ont supporté et tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

" Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres,

Je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. "

Extrait du Serment d'Hippocrate.

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	9
ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION.....	11
PATIENTS ET METHODES	14
I. Patients :	15
II. Méthodes	16
III. Analyse Statistique	18
RESULTATS	19
I-Description de la population étudiée	20
1- Données sociodémographiques	20
1.1- Répartition selon l'âge	20
1.2- Répartition selon le sexe	20
2- Caractéristiques des patients	21
2.1- Ménopause.....	21
2.2- Indice de masse corporel	21
2.3- Comorbidités	22
3- Les caractéristiques de la PR :	23
3.1. La durée d'évolution	23
3.2. La séropositivité	23
3.3. L'activité de la maladie	24
3.4. La sévérité de la maladie	24
3.5. Présence des érosions et des déformations	25
3.6. Les manifestations extra-articulaires :	26
3.7 Les traitements de la PR.....	27
4- Les paramètres biologiques	28
5- Densité minérale osseuse et les fractures :	28

5.1 – La densité minérale osseuse	28
5.2 – Les fractures vertébrales	28
II. Etude analytique	29
1. Analyse bi variée	29
2. Analyse multivarié	31
DISCUSSION	32
CONCLUSION	37
RESUME	39
BIBLIOGRAPHIE	42

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

▪ Tableaux

Tableau 1 – Paramètres biologiques

Tableau 2– Tableau comparatif entre le profil des patients avec et sans fracture vertébrale

Tableau 3– Association entre fracture vertébrale et les taux du CT et LDLc, en régression multivariée

▪ Graphiques

Graphique 1– Répartition des patients en fonction du sexe

Graphique 2– Pourcentage des femmes ménopausées

Graphique 3– Répartition des patients en fonction de leurs comorbidités

Graphique 4– Répartition des patients en fonction de la séropositivité de la PR

Graphique 5– Répartition des patients en fonction de la sévérité de la PR

Graphique 6– Répartition des patients en fonction de la présence de déformations et d'érosions

Graphique 8– la répartition des patients en fonction du traitement de fond classique

ABREVIATIONS

ACPA	: Anticorps anti-peptides citrullinés cycliques
cDMARDS	: Classic disease modifying anti rheumatic drugs
CRP	: C-reactive protein
CT	: Cholestérol Total
DAS	: Disease activity score
DMARDS	: Disease modifying anti rheumatic drugs
DXA	: Absorptiométrie biphotonique aux rayons X
FR	: Facteur rhumatoïde
FV	: Fracture vertébrale
HDLc	: Lipoprotéines de haute densité
HTA	: Hypertension artérielle
IC	: intervalle de confiance
LDLc	: Lipoprotéines de densité basse
MICI	: Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
TG	: Triglycérides
IMC	: Indice de masse corporelle

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique caractérisé par une inflammation systémique chronique et persistante. L'os est considéré comme une cible dans de nombreux rhumatismes inflammatoires chroniques, à savoir la PR. L'effet de l'inflammation chronique sur l'os peut altérer sa qualité entraînant une réduction de la densité minérale osseuse avec un risque accru de fractures et de déformations (1,2). La baisse de la densité minérale osseuse (DMO) est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaire (3). Ce risque est encore plus élevé chez les patients atteints de PR (1).

La prise en charge du risque cardio-vasculaire dans la PR est primordiale et implique l'évaluation du patient à l'aide de plusieurs paramètres, dont l'évaluation du profil lipidique (4).

Au cours de la PR active et non traitée, la présence d'un état pro-inflammatoire, est responsable d'une diminution du cholestérol total (CT), des lipoprotéines de haute densité (HDLc) et des lipoprotéines de densité basse (LDLc) (5,6). Paradoxalement, certains traitements utilisés dans la PR augmentent le cholestérol total, l'HDLc et le LDLc à des degrés variables (6). Cette relation entre le profil lipidique et l'inflammation a été définie par le 'lipid paradox' (4). Par ailleurs, l'hyperlipidémie peut contribuer à la survenue de l'ostéoporose en augmentant la résorption osseuse et l'activité ostéoclastique. En outre, des preuves supplémentaires suggèrent que l'hyperlipidémie et les produits de l'oxydation lipidique pouvaient inhiber l'activité ostéoblastique et l'ostéoformation in vivo avec un renforcement du potentiel et de la fonction ostéoclastique (3).

Au cours de la PR, l'ostéoporose est une comorbidité très fréquente, c'est un facteur de risque important de fracture en raison de la perte de la densité osseuse. Le risque de fractures ostéoporotiques dans la PR est 1,5 fois plus élevé que dans la population générale (4). Les fractures ostéoporotiques peuvent contribuer à la perte de

fonction, à l'augmentation de la morbidité, de la mortalité et à l'augmentation des coûts des soins de santé (7). L'association complexe entre ces différents paramètres nous a incité à évaluer la relation entre le profil lipidique, la DMO et la présence de fractures vertébrales (FV) chez les patients atteints de PR.

PATIENTS ET METHODES

I. Patients:

Cette étude rétrospective a été menée au service de rhumatologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, au Maroc. Sur les 304 dossiers examinés, cent-vingt-neuf ont été inclus. Les critères d'exclusion étaient :

- Antécédent de diabète type I ou II
- Dysthyroïdie
- Altération de la fonction rénale
- Néoplasies
- Traitement hormonal substitutif
- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)
- Alcoolisme chronique, tabagisme chronique avec une consommation excessive (1 paquet par jour)
- Affection pulmonaire chronique et/ou sévère
- Démence / Maladie de parkinson
- Fracture vertébrale post traumatique

La tranche d'âge des patients inclus était comprise entre 19 et 82 ans. L'étude était étalée sur une période de 11 ans (entre 2011 et 2022), incluant des patients suivis pour une PR établie, retenue sur les critères ACR 1987 (American College of Rheumatology) ou les critères ACR/EULAR 2010 (European League Against Rheumatism).

II. Méthodes

Collection des données

Anthropométrie, ménopause, Comorbidités

L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé par la mesure simple du poids par rapport à la taille (kg/m²). La ménopause a été notifiée, les patientes avec une ménopause précoce ont été exclues. Les patients n'avaient aucune des comorbidités listés dans les critères d'exclusion. Les principales comorbidités étaient :

- L'anémie
- Les patients avec une dyslipidémie étaient ceux qui avaient un bilan lipidique perturbé défini par un taux de cholestérol total (CT) ≥ 2 g/L ou de lipoprotéines de haute densité (HDLc) $\leq 0,4$ g/L ou de lipoprotéines de basse densité (LDLc) $\geq 1,6$ g/L ou de triglycérides (TG) $\geq 1,5$ g/L ; où qui étaient sous hypolipémiants.
- L'hypertension artérielle (HTA), les patients hypertendus étaient ceux qui étaient suivis pour une hypertension artérielle ou qui étaient sous un traitement anti-hypertenseur. La ménopause a été notifiée, les patientes avec une ménopause précoce ont été exclues.
- Une hépatopathie : les patients qui étaient connus suivis pour une maladie hépatique chronique

Les caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde :

Les caractéristiques de la maladie ont été collectées : Durée de la maladie, la positivité des anticorps anti-peptides citrullinés cycliques (ACPA) et du facteur rhumatoïde, la présence ou l'absence du syndrome de Sjögren et les traitements médicamenteux utilisés (DMARDS, biothérapie, corticostéroïde). L'activité de la maladie était appréciée par le score d'activité de la maladie incluant 28 articulations (DAS28). Nous avons collecté le score DAS28 mesuré concomitamment à la réalisation du bilan

lipidique. Un score DAS28 compris entre 2,6 et 3,2 indiqué un faible niveau d'activité, entre 3,2 et 5,1 une activité modérée, et $>5,1$ une forte activité de la maladie.

Les Paramètres biologiques

Les concentrations des lipides (CT, HDLc, LDLc, TG), du bilan phospho-calcique (calcium (Ca), phosphore (PH), albumine (alb) et la 25 (OH) vitamine D, PTH intact) et les valeurs du Facteur rhumatoïde (FR) et des anticorps anti CCP (anti-peptides cycliques citrullinés) ont été collectés. La CRP a été utilisé comme marqueur de l'inflammation pour évaluer l'activité de la maladie.

Densité minérale osseuse et les fractures :

La densité minérale osseuse (DMO) a été mesurée par absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA) au niveau du rachis lombaire et au col fémoral. Les valeurs de la DMO ont été exprimées par g/cm^2 et les résultats traduits par le T-score (l'écart entre la valeur du patient et la valeur moyenne des sujets normaux de même âge et de même sexe). Nous nous sommes basés sur la définition de l'organisation mondiale de santé pour évaluer les valeurs du T score. Nous avons considéré un T score supérieur à $-1,0$ comme normal, entre $-1,0$ et $-2,5$ comme ostéopénie, et un T score inférieur ou égal à $-2,5$ comme ostéoporose. Les patients qui avaient un score $T \leq -2,5$ au niveau lombaire et/ou fémoral inclus dans le groupe de patients atteints d'ostéoporose et les patients qui avaient un score $T > -2,5$ au niveau lombaire et/ou fémoral ont été inclus dans le groupe sans ostéoporose.

Fractures vertébrales :

Tous les patients ont eu des radiographies standards du rachis dorsal et lombaire selon un processus standardisé. L'analyse semi-quantitative de Genant a été utilisée pour stadifier les grades des fractures vertébrales permet l'évaluation des niveaux de T4 à L4. Le grade 0 correspondait à une vertèbre normale. La réduction d'une ou plusieurs

des 3 hauteurs (antérieure, moyenne et postérieure) de 20 à 25% correspondait au grade 1, de 25 à 40% au grade 2 et supérieure à 40 % au grade 3 (11). Nous avons défini comme FV, toute vertèbre grade 2 ou supérieur.

III. L'analyse statistique :

- Les données recueillies ont été saisies, codées et analysées statistiquement à l'aide du logiciel IBM SPSS version 22.
- Une analyse descriptive de la population étudiée et des différentes données recueillis a été effectuée.
- Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne $\pm$ écart type.
- La valeur moyenne, l'écart-type et les intervalles de confiance (IC) ont été calculés à l'aide de méthodes conventionnelles.
- Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage.
- L'étude statistique par régression logistique et linéaire a été réalisée pour évaluer la relation entre les valeurs de DMO et les taux plasmatiques des lipides, ainsi que la relation entre les concentrations plasmatiques des lipides et la présence de fractures vertébrales.
- La DMO et les FV étaient analysées en tant que variables dépendantes.
- Le test t de Student et le chi-deux ont été utilisés pour comparer les deux groupes de patients (avec et sans FV).
- Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.
- Les résultats ont été rapportés sous forme de graphiques et de tableaux commentés.

RESULTATS

I. Description de la population étudiée :

1– Données sociodémographiques :

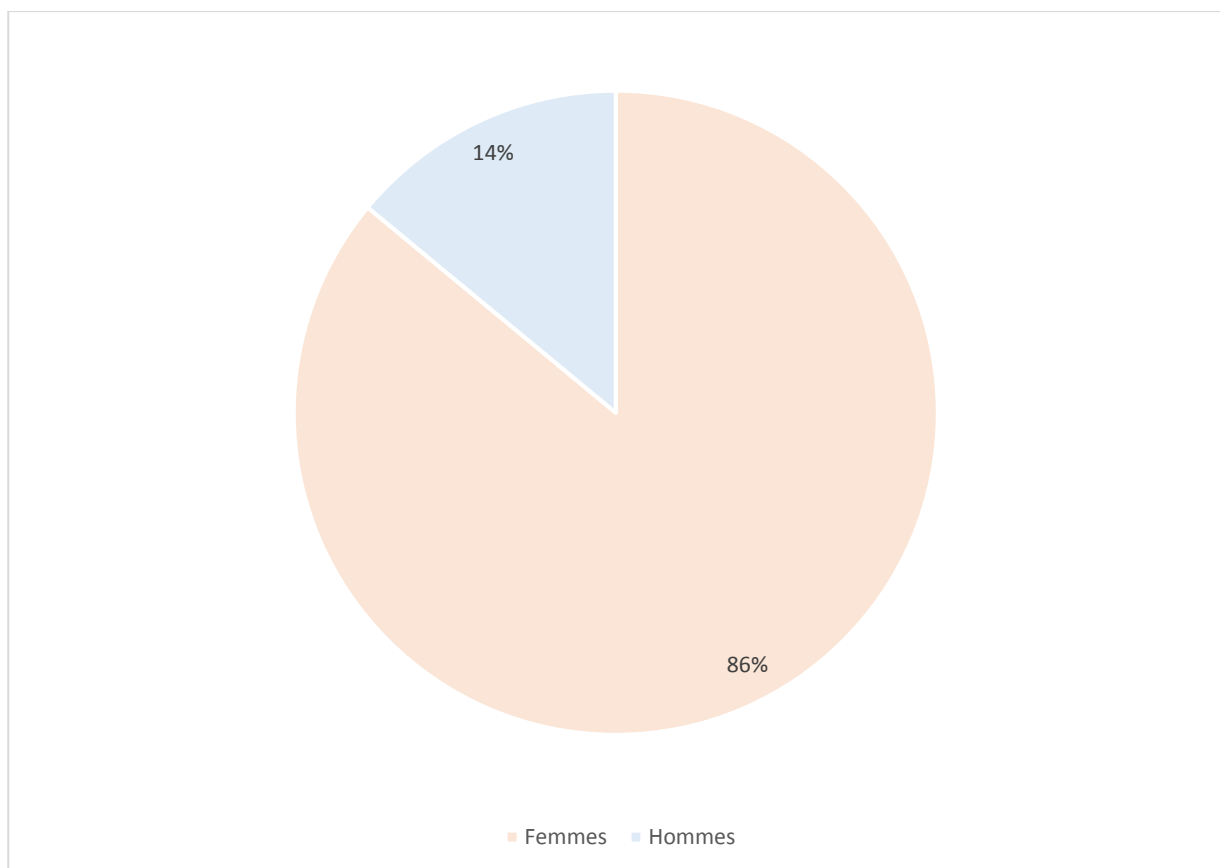
Dans notre étude, 129 patients avec une PR établie ont été inclus.

1.1– Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients était de $58,45 \pm 11,99$ ans avec des extrêmes allant de 19 à 82 ans.

1.2– Répartition selon le sexe :

Dans notre série, nous avons noté une prédominance féminine (86%), avec un sexe ratio Femme/ Homme de 5,7.

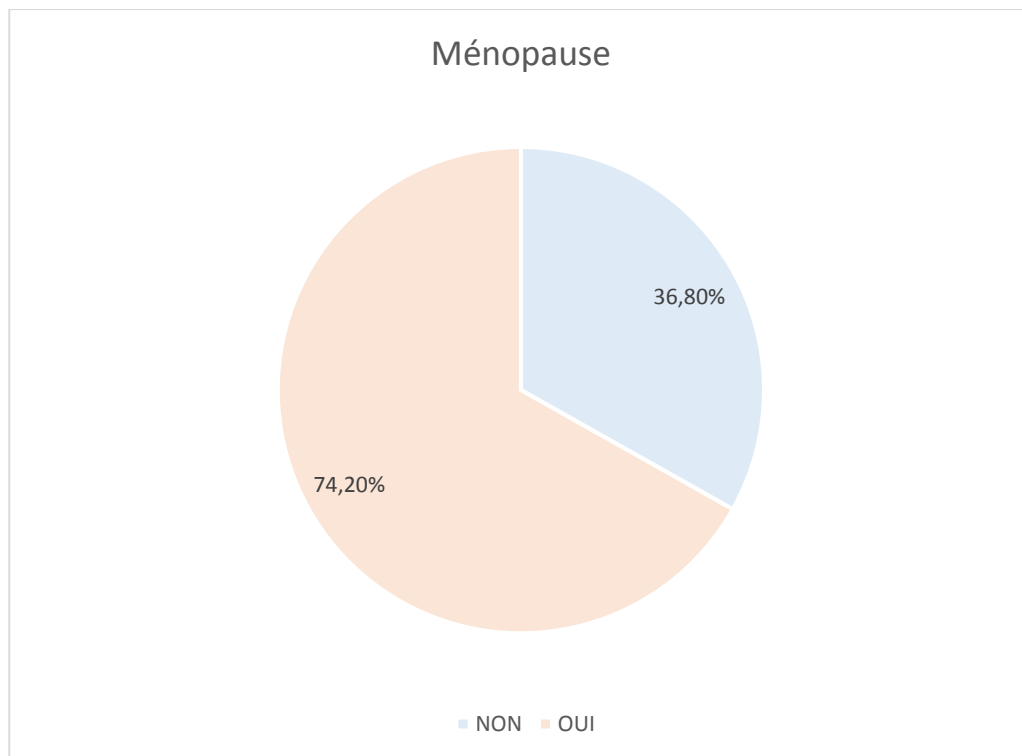


Graphique 1 – Répartition des patients en fonction du sexe

2- Caractéristiques des patients

2.1- Ménopause

Parmi toutes les femmes incluses, le pourcentage des femmes ménopausées était de 36,8 %.



Graphique 2- Pourcentage des femmes ménopausées

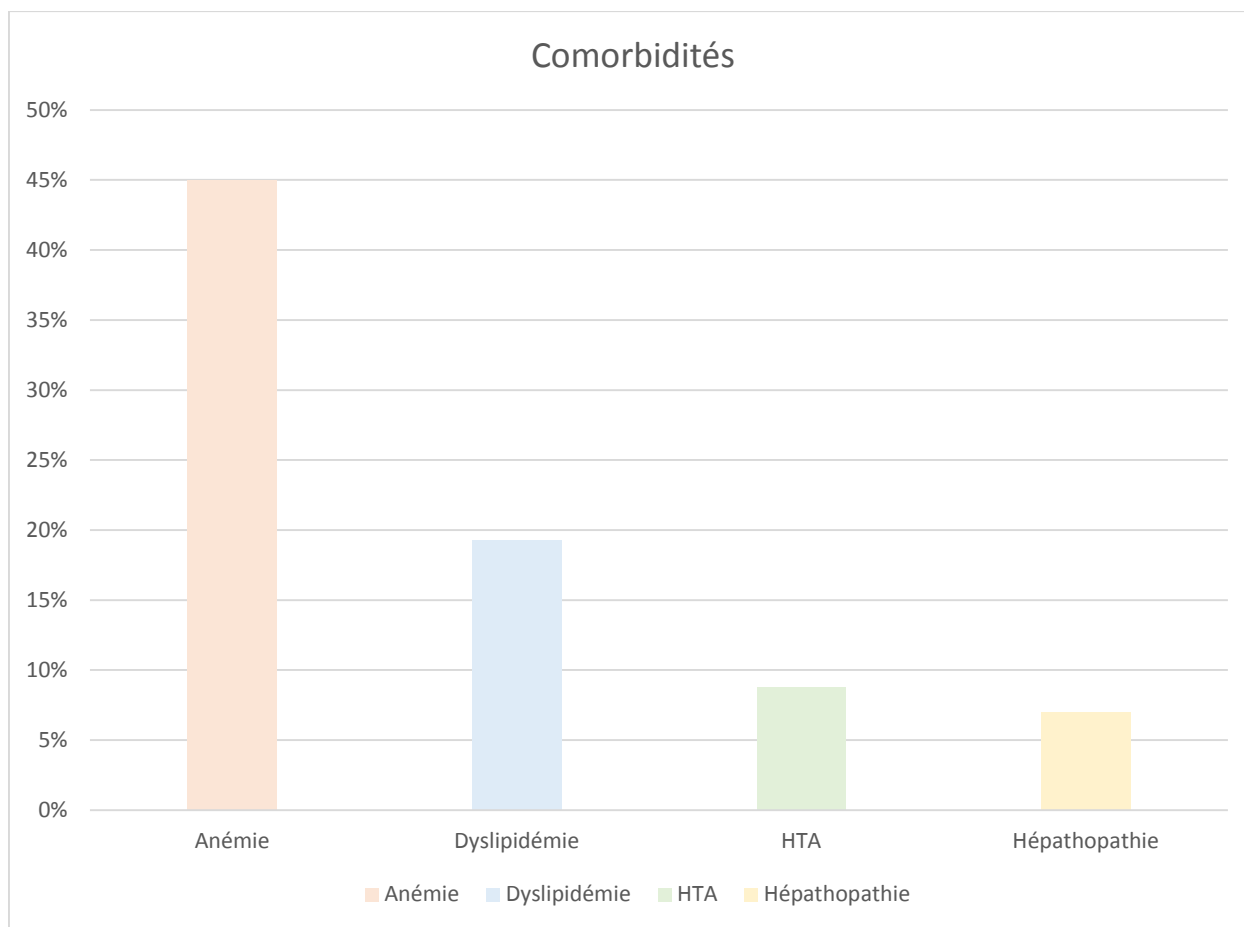
2.2- Indice de masse corporel :

L'indice de masse corporel (IMC) chez nos patients était en moyenne de 26.68 ± 5.09 kg/m².

Il était normal chez les hommes avec une moyenne de $22.23 \pm 2,23$ kg/m², alors que chez les femmes nous avons noté un surpoids avec un IMC moyen à 27.13 ± 5.09 kg/m².

2.3– Comorbidités :

Tous les patients inclus ont répondu aux critères d'inclusion et ne présentaient aucune des comorbidités listés dans les critères d'exclusion. Les principales comorbidités qu'avaient nos patients étaient L'anémie (45%), Dyslipidémie (19,3%), l'HTA (8,8 %), et les hépatopathies (7%).



Graphique 3– Répartition des patients en fonction de leurs comorbidités

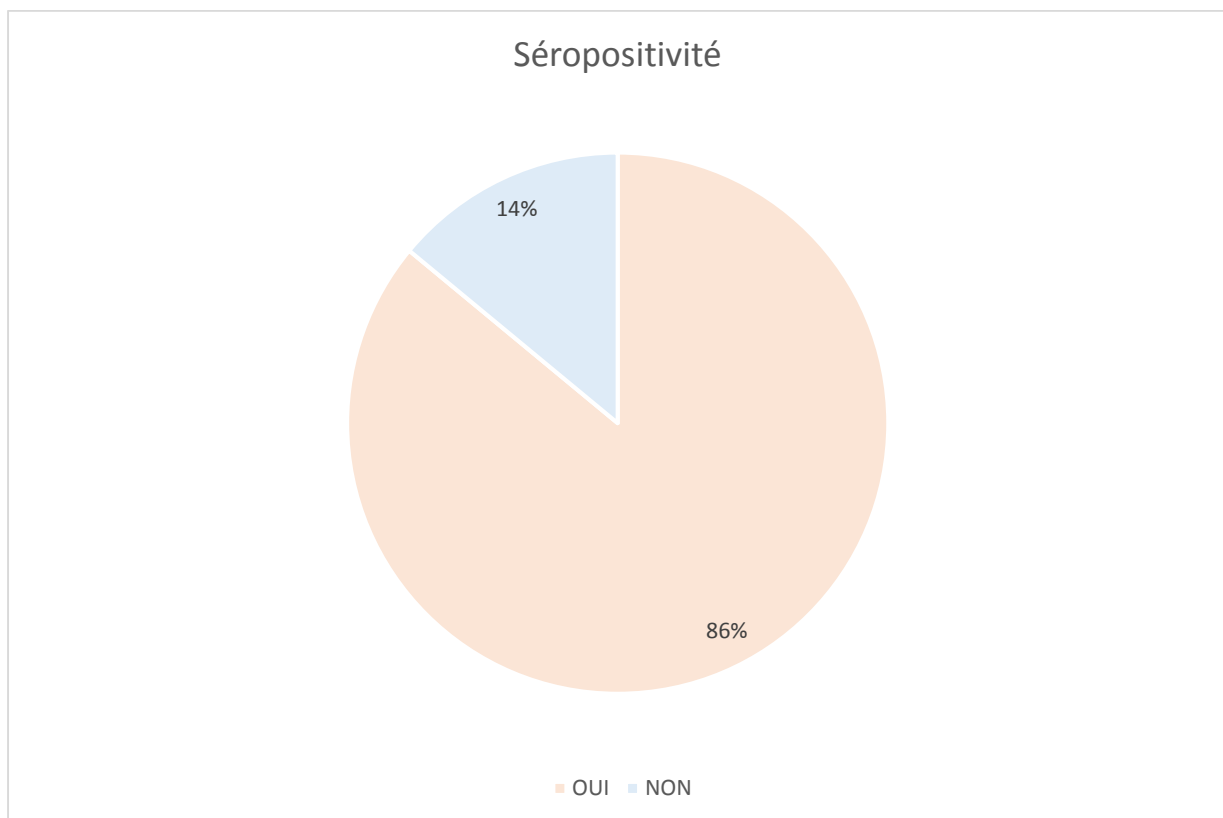
3- Les caractéristiques de la PR :

3.1. La durée d'évolution :

La durée moyenne d'évolution de la maladie était de $17,73 \pm 8,34$ ans.

3.2. La séropositivité

Dans notre série, avaient une PR séropositive dans 86 % des cas. Le facteur rhumatoïde était positif chez 82,5% des patients et les ACPA étaient positifs chez 75,4 % d'entre eux. Le taux moyen du FR était de $187,8 \pm 225,88$ UI/ml, et le taux moyen des ACPA était $593,56 \pm 226,30$ UI/ml.



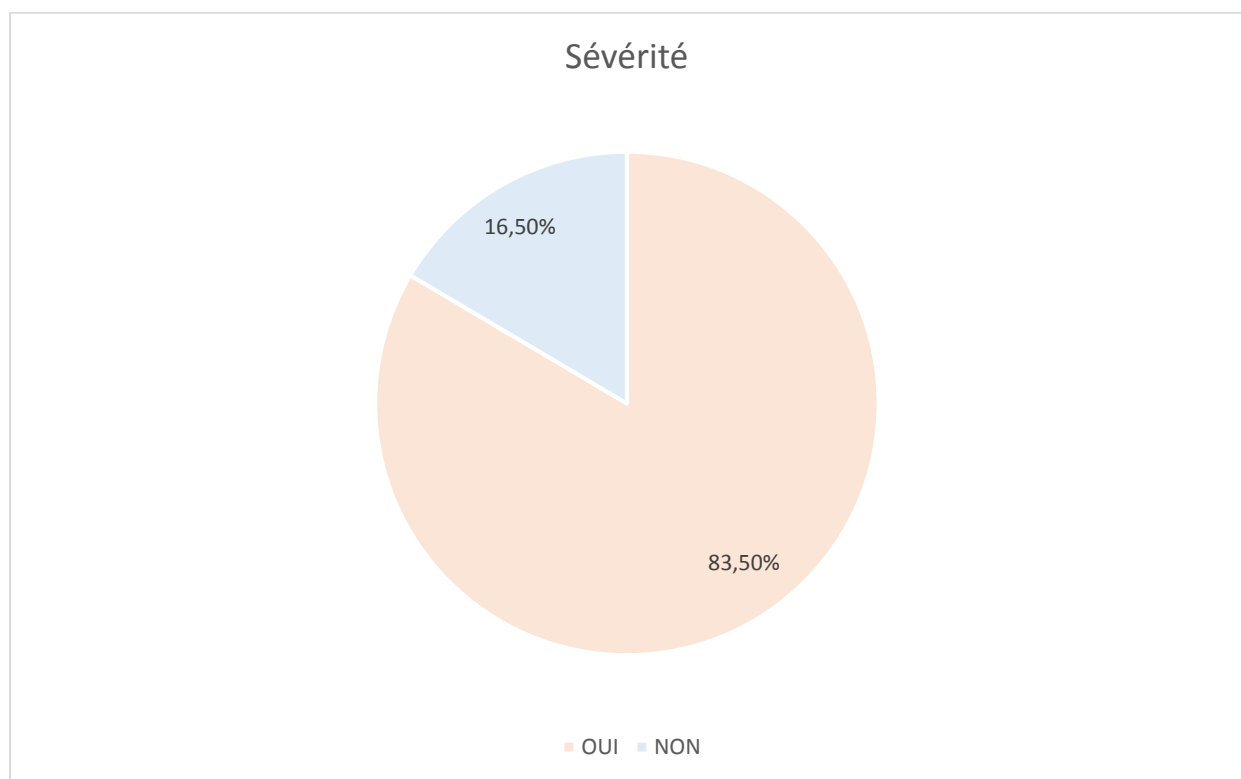
Graphique 4- Répartition des patients en fonction de la séropositivité de la PR

3.3. L'activité de la maladie

Les patients avec une PR étaient de 66,1 %. L'indice du DAS CRP moyen était de $2,96 \pm 1,35$.

3.4. La sévérité de la maladie

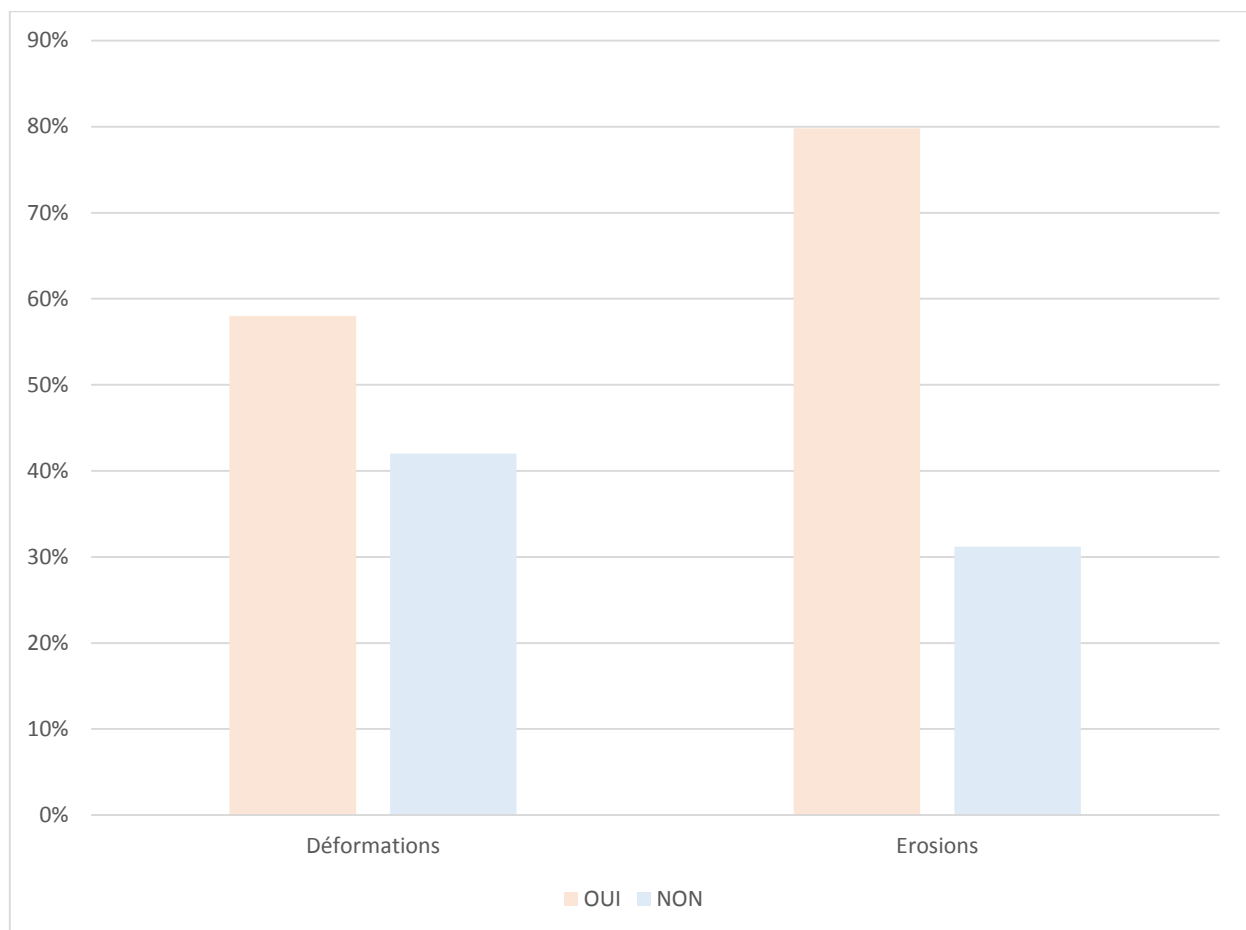
Dans notre étude, la majorité de nos patients avaient une PR sévère (83,5 %) des cas, alors que 16,5% des patients présentaient une maladie non sévère.



Graphique 5- Répartition des patients en fonction de la sévérité de la PR

3.5. Présence des érosions et des déformations :

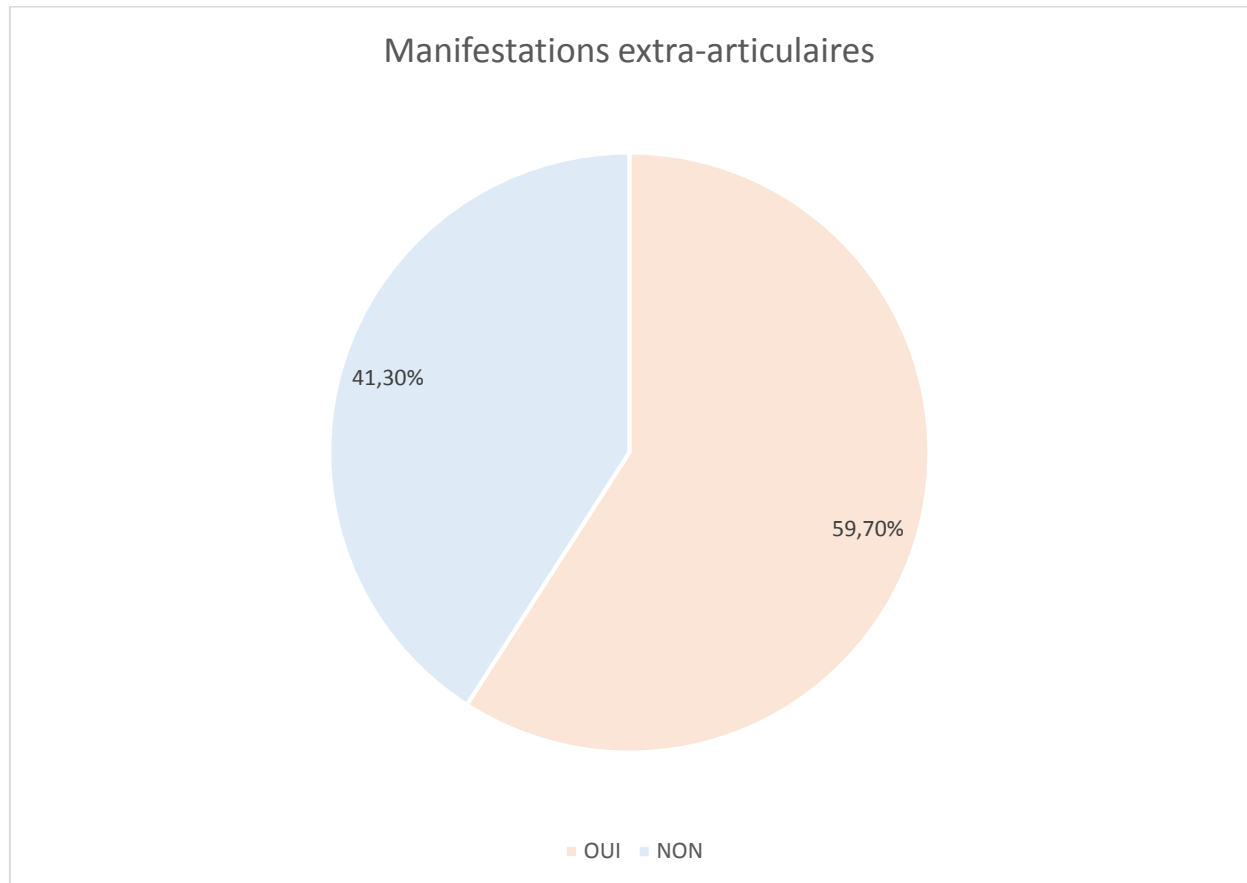
La présence des érosions et déformations des érosions et déformations Chez nos patients, la PR était déformante chez 68% des patients et érosive chez 79,8% des patients.



Graphique 6- Répartition des patients en fonction de la présence de déformations et d'érosions

3.6. Les manifestations extra-articulaires :

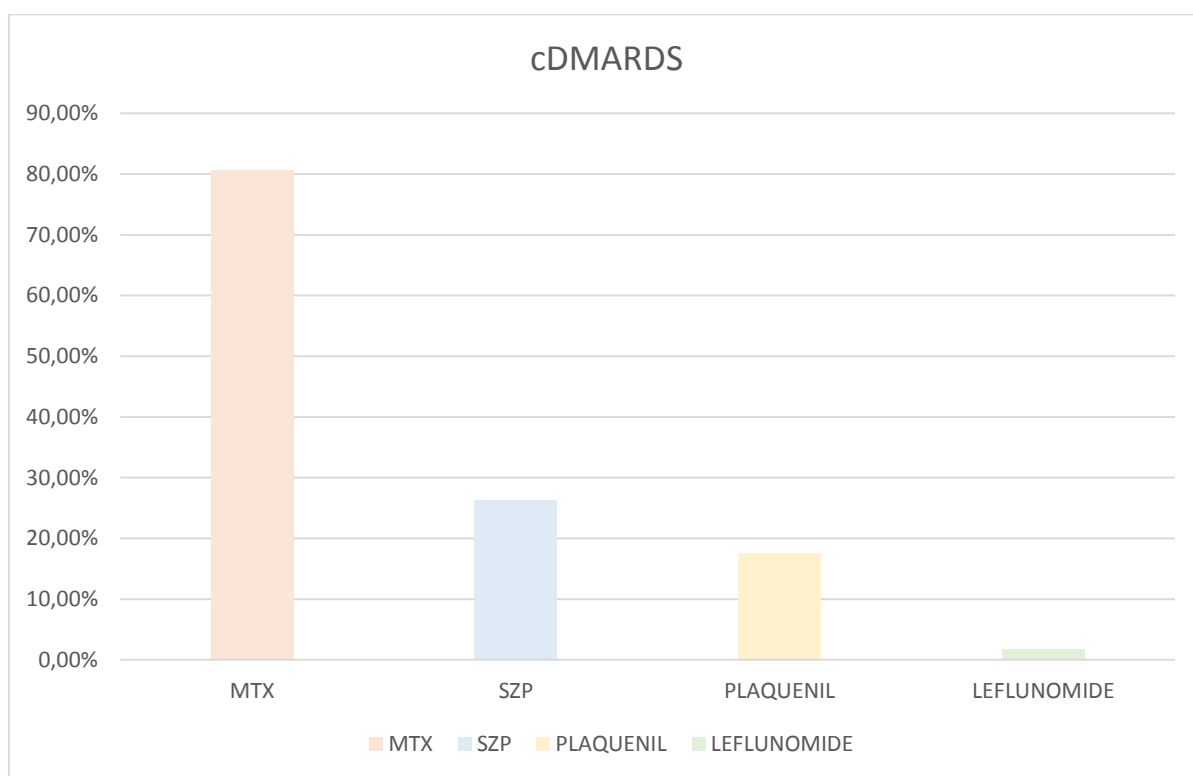
Les manifestations extra-articulaires étaient présentes chez 59,7% des patients et absentes chez 41,3% d'entre eux.



Graphique 7- Les manifestations extra-articulaires chez les patients PR

3.7– Les traitements de la PR :

Concernant les traitements reçus, tous les patients étaient au moins sous un traitement de fond classique (cDMARDS). Les patients sous méthotrexate étaient de 80,7 % avec une dose moyenne de $18,77 \pm 4,13$ mg/semaine. Les patients sous Sulfasalazine étaient de 26,3%, ceux sous Plaquénil étaient de 17,5 % et les patients sous Leflunomide étaient de 1,8 %. Les patients sous biothérapie étaient de 10,6%. Les patients sous corticothérapie étaient de 83,2 %, avec une dose moyenne de $9,8 \pm (5.2)$ mg/ jour. La durée moyenne d'utilisation de la corticothérapie était de $9,5 \pm (7.2)$ ans.



Graphique 8– la répartition des patients en fonction du traitement de fond classique

4- Les paramètres biologiques

Les concentrations des lipides, des paramètres du bilan phospho-calcique et de la c-réactive protéine (CRP) sont résumés dans (le tableau 1)

Tableau 1 – Paramètres biologiques

Paramètres biologiques	Moyenne $\pm$ écart type
CT (g/l)	1,78 $\pm$ 0,30
HDL-C (g/l)	0,50 $\pm$ 0,14
TG (g/l)	1,11 $\pm$ 0,45
LDL-C (g/l)	1,08 $\pm$ 0,24
Albumine (g/l)	37.96 $\pm$ 4.08
Ca (mg/l)	92.74 $\pm$ 4.13
PTH (pg/ml)	48.07 $\pm$ 79.6
PH (mg/l)	41.78 $\pm$ 75.20
25(OH)D (ng/ml)	17.46 $\pm$ 8.42
C-réactive protéine (mg/L)	18,31 $\pm$ 15,95

5- Densité minérale osseuse et les fractures :

5.1- La densité minérale osseuse :

La densité minérale osseuse moyenne au niveau du rachis lombaire était de 0,89 $\pm$ 0,35 g/cm² et au niveau de la hanche 0,79 $\pm$ 0,23 g/cm²

5.2- Les fractures vertébrales :

Les FV étaient présentes chez 29 patients (23 femmes et 6 hommes). Parmi les 29 patients, 20 avaient une ostéoporose densitométrique alors que 9 n'avaient pas d'ostéoporose densitométrique. Parmi les 23 femmes qui avaient une FV, 21 étaient ménopausées.

II. Etude analytique

1. Analyse bi variée

L'analyse bi variée nous a permis de déterminer les facteurs associés à la survenue des FV au cours de la PR dans notre population, en comparant le groupe des patients avec et sans FV

1.1. Analyse des caractéristiques des patients avec et sans FV :

a-Paramètres socio-démographiques

Dans notre population, nous avons retrouvé que les patients avec une FV étaient significativement ($p=0.006$) plus âgés ($62,06 \pm 9,05$) que les patients sans FV ($52,20 \pm 9,23$). L'IMC moyen était élevé chez les patients qui n'avaient pas de FV (26.89 ± 5.15 kg/m²) par rapport à ceux avec une FV ($24,09 \pm 4,61$ Kg/m²) avec un $p=0.003$. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les 2 groupes en ce qui concerne les comorbidités ($p>0.05$).

b- Caractéristiques de la PR

La durée d'évolution de la PR était plus prolongée dans le groupe FV ($p>0.05$). Par ailleurs, la durée d'utilisation des corticoïdes était significativement plus importante en cas de FV : $9,52 \pm 6,21$, $p=0.033$ (Tableau 2).

La comparaison entre les concentrations des lipides entre les patients avec et sans FV a montré des taux plus élevés dans le groupe FV pour le CT, HDLc et LDLc ($1,92 \pm 0,34$ vs $1,75 \pm 0,25$; $0,55 \pm 0,17$ vs $0,48 \pm 0,13$; $1,15 \pm 0,29$ g/L vs $1,05 \pm 0,32$ g/L) respectivement (Tableau 2)

D'autre part, les TG étaient plus élevés chez les patients sans une FV ($1,27 \pm 0,64$ g/L vs $1,21 \pm 0,53$ g/L), mais cette élévation était statistiquement non significative.

Tableau 2– Tableau comparatif entre le profil des patients avec et sans fracture vertébrale

Variable (Moyenne±DS)	Patients avec FV	Patients sans FV	Signification (p)
Age (années)	62,06 ± 9,05	50,20 ± 9,23	0,006
IMC (kg/m ²)	24,09 ± 4,61	27,38 ± 5,35	0,003
HDLc (g/L)	0,55 ± 0,17	0,48 ± 0,13	0,100
CT (g/L)	1,92 ± 0,34	1,75 ± 0,25	0,020
LDLc (g/L)	1,15 ± 0,29	1,05 ± 0,32	0,020
TG (g/L)	1,21 ± 0,53	1,27 ± 0,64	0,350
DMO L (g/cm ²)	0,765 ± 0,10	0,840 ± 0,45	0,260
DMO F (g/cm ²)	0,690 ± 0,37	0,830 ± 1,43	0,003
Durée d'utilisation des corticoïdes	9,52 ± 6,21	4,56 ± 6,33	0,033

A la régression linéaire, il n'y avait aucune corrélation entre les concentrations plasmatiques des lipides et la DMO. Par ailleurs, la recherche d'une corrélation statistiquement significative

entre la survenue des FV et des concentrations élevés de CT ($p = 0,03$, OR: 1,459, IC à 95% [1,036–3,022] et de LDLc ($p=0,004$, OR : 1,692, IC à 95% [2,071–5,129]).

2- Analyse multivariée

À la régression multivariée, des niveaux élevés de CT étaient toujours associés à la FV, ajustés en fonction de l'IMC, de l'âge et de la durée d'utilisation des corticostéroïdes ($p = 0,005$, OR: 4,07, IC à 95% [1,69–11,77]). Le même résultat a été observé entre des concentrations élevées de l'LDLc et la prévalence de la FV ajustée pour les mêmes variables ($p = 0,007$, OR: 4,01, IC à 95% [2,64–25,51]).(Tableau 3)

Tableau 3– Association entre fracture vertébrale et les taux du CT et LDLc, en régression multivariée

	OR	IC à 95%	Valeur de p
Cholestérol total	4,07	1,69–11,77	0,005
LDLc	4,01	2,64 – 25,51	0,007

DISCUSSION

L'étude de la relation entre les concentrations lipidiques et le métabolisme osseux a connu un intérêt marquant au cours de ces dernières années avec de plus en plus de preuves en faveur d'un lien entre ces deux éléments (9).

Cette relation semble être plus complexe chez les patients atteints de PR, en raison de l'interférence de multiples facteurs, notamment l'inflammation chronique et les thérapies conventionnelles et biologiques utilisées chez ces patients.

Dans cette étude, nous avons constaté que le profil lipidique avait un impact sur la survenue des FV plutôt que sur les altérations de la DMO. Les concentrations plasmatiques en lipides n'avaient pas un impact significatif sur la DMO ou sur l'existence de l'ostéoporose chez nos patients PR, même après ajustement sur les facteurs de confusion.

Cependant, les patients présentant des concentrations élevées en CT et en LDLc étaient plus susceptibles de faire des FV.

Bien que controversée, l'association entre le profil lipidique, la DMO et les fractures ostéoporotiques a été largement étudiée dans la population générale. L'analyse de cette association chez les patients PR semble plus intéressante du fait de la présence de cofacteurs qui pourraient impacter davantage la qualité de l'os.

Les études qui se sont intéressées au profil lipidique dans la PR ont essentiellement porté sur sa relation avec l'inflammation chronique, le risque cardiovasculaire et les traitements couramment prescrits.

Tout d'abord, le processus inflammatoire au cours de la PR induit une réponse de phase aiguë qui entraîne un changement des concentrations lipidiques avec une altération du métabolisme des lipoprotéines. La plupart de ces changements entraînent une diminution des taux de l'HDLc et de l'apo A1, qui sont pro-athérogènes pouvant contribuer à l'augmentation du risque cardiovasculaire (12). La diminution de l'activité de la maladie par le contrôle de l'inflammation aboutit à une élévation des taux de l'HDLc et par conséquent à une baisse du risque athérogène (12). En effet, des études ont

rapporté que la normalisation du profil lipidique chez les patients atteints de PR se produisait plus rapidement sous un traitement associant le méthotrexate (MTX), la sulfasalazine et la prednisone (12).

Par ailleurs, il a été démontré que les anti TNF alpha, par la suppression de l'inflammation, étaient capables d'entraîner une augmentation significative des taux de CT et de l'HDLc, inversement liée à l'activité de la maladie (12).

En bref, les données concernant les variations du profil lipidique au cours des traitements immunosuppresseurs sont contradictoires (13,14) et les études observant les changements des concentrations lipidiques au cours d'un traitement immunosuppresseur à long terme font défaut (12).

Dans notre étude, aucune association n'a été retrouvée entre les concentrations lipidiques et la DMO que ce soit au niveau du rachis lombaire où au niveau du fémur.

Dans la population générale, les résultats des études observationnelles qui ont cherché cette association sont controversés. Nos résultats sont proches de ceux de deux études incluant un grand nombre de patients, l'étude observationnelle NHAEMS III avec 13 592 participants (15), et l'étude de Bagger et al incluant 1 176 patients (16), d'autres études avec un nombre moindre de patients ont également confirmé nos résultats (17,18,19). En contrepartie, les études ayant objectivé une association entre le profil lipidique et la DMO avaient des résultats différents, allant de corrélations positives entre les différentes lipoprotéines et la DMO, à des corrélations négatives entre ces différents paramètres (20,21,22,23,24). Toutefois, certaines controverses ont été soulevées. Adami et al. ont révélé que la relation entre les taux de CT et la DMO était positive chez les hommes et les femmes en bonne santé. Alors que d'autres études ont signalé une association négative entre les concentrations en CT et la DMO chez les femmes ménopausées et dans la population générale tout sexe confondu (24).

Dans notre étude le CT, à côté du LDLc, étaient les lipoprotéines qui affectaient le plus la survenue de FV ; cette association était plus significative après ajustement à l'âge,

à l'IMC et à l'utilisation de corticostéroïdes. Dans la population générale, seules quelques études ont examiné l'association entre les taux de CT et la survenue de fractures. Elles ont montré que le taux plasmatique de CT était un facteur de risque indépendant de fracture ostéoporotique (26,27), de sorte que chaque augmentation de 1,29 mmol/L du taux de CT accroît de 15 % le risque de survenue d'une fracture osseuse (28).

D'autre part, il a été supposé qu'un taux élevé de LDLc était un facteur de risque commun de survenue des fractures de fragilité non vertébrales (27). De surcroît, une étude récente incluant 5832 participants âgés de plus de 65 ans, a montré que des concentrations élevées en LDLc et en HDLc étaient significativement corrélés à la survenue de fracture de hanche (29).

Sivas et al ont constaté que les concentrations de CT, de LDL-C et de TG étaient plus basses chez les femmes ménopausées présentant des FV par rapport aux femmes non ménopausées, en rapport probablement à la baisse des estrones (30). Dans l'étude de Yamaguchi et al (8), de faibles concentrations de TG étaient liées à la FV chez les femmes ménopausées.

Par ailleurs, des études ont montré qu'il existait une relation positive significative entre les concentrations plasmatiques en HDLc et la survenue de fractures (28), alors que d'autres l'ont nié (25). Cette différence de résultat a été expliquée par la différence des méthodes utilisées pour évaluer les taux plasmatiques de l'HDLc et des fractures entre les deux études. Le dosage plasmatique de l'HDLc non fait à jeun et sa teneur en cholestérol était l'une des raisons de cette incohérence (28).

Dans l'étude de Yamaguchi et al (8), de faibles concentrations de TG étaient liées à la FV chez les femmes ménopausées.

Notre étude a le mérite d'être la deuxième à étudier la relation entre le profil lipidique et la DMO chez les patients atteints de PR et à rapporter une corrélation significative entre les taux de CT et la prévalence des FV. Une autre étude marocaine a

objectivé une relation significative entre des taux élevés en HDLc et en CT et la survenue des FV. Deuxièmement, nous avons recueilli des données complètes et ajusté les différents facteurs de confusion possibles. Cependant, notre étude présente également plusieurs limites, à savoir le type rétrospectif de l'étude et la taille globale de l'échantillon, nous pensons qu'une étude prospective avec un échantillon plus important est nécessaire pour confirmer nos résultats.

Il est possible que nous ayons omis certaines variables confusionnelles susceptibles d'influencer les taux de lipides et d'avoir des effets sur les résultats de notre étude. Il s'agit notamment de l'utilisation chronologique des traitements de la PR, des traitements contre l'ostéoporose, des habitudes alimentaires et de l'activité physique des patients. De plus, la mesure de la DMO a été faite sur deux sites seulement et la masse grasse corporelle totale n'a pas été étudiée, bien qu'elle ait été décrite comme étant fortement associée au profil lipidique (29).

CONCLUSION

Dans notre étude nous n'avons pas trouvé de relation entre les concentrations plasmatiques des différentes lipoprotéines et la densité minérale osseuse chez nos patients avec une polyarthrite rhumatoïde. Par ailleurs, Il y avait une association significative entre des taux élevés de CT, de LDLc et la survenue des FV. Contrairement à la population générale, la baisse des concentrations lipidiques à cause de l'inflammation chronique au cours d'une PR active non traitée est à un haut risque cardio-vasculaire. La compréhension de ce phénomène paraît complexe, d'autant plus que les concentrations lipidiques sont également influencées par les différents traitements prescrits au cours de la PR. Ces variations du profil lipidique connu par le 'lipid paradox' dans la PR peuvent avoir une influence sur le métabolisme osseux et être à l'origine d'une détérioration de la qualité de l'os avec pour conséquence des fractures de fragilité osseuse. Dans notre étude l'élévation du taux du LDL c et du CT étaient des facteurs prédicteurs de la survenue de fractures vertébrales chez nos patients suivis pour une PR établie. D'où l'intérêt de l'évaluation du profil lipidique chez ces patients, non seulement pour évaluer le risque cardio-vasculaire mais également pour prévenir la survenue des fractures de fragilité osseuses notamment vertébrales. D'autres études, idéalement prospectives sont nécessaires pour étudier cette association et pour confirmer ces résultats.

RESUME

RESUME

Introduction :

L'os est considéré comme une cible dans de nombreux rhumatismes inflammatoires chroniques, à savoir la polyarthrite rhumatoïde (PR). Il a été supposé qu'un profil athérogénique pouvait être associé à une baisse de la densité minérale osseuse (DMO) et à la survenue de fractures vertébrales (FV).

Objectif :

Evaluer la relation entre le profil lipidique, la densité minérale osseuse et la présence de fractures vertébrales chez des patients suivis pour une PR.

Matériels et méthodes :

Etude rétrospective incluant des patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde. Les caractéristiques des patients et de la PR ont été collectées. Le profil lipidique (cholestérol total (CT), les lipoprotéines de haute densité (HDLc), les lipoprotéines de basse densité (LDLc), les triglycérides (TG)) et la présence de FV ont été saisies. La DMO a été mesurée par absorptiometrie biphotonique à rayon X (DXA) du niveau du rachis lombaire et du col fémoral. L'étude statistique par régression logistique et linéaire a été réalisée par SPSS 22.

La DMO et les FV étaient analysées en tant que variables dépendantes.

Résultats :

L'âge moyen des 129 patients inclus était de $58,45 \pm 11,99$ ans, avec une prédominance féminine soit un sexe -ratio F/H de 5,6. La durée moyenne d'évolution de la PR était de $17,73 \pm 8,34$ ans. L'IMC moyen était de 27.13 ± 4.23 kg/m². Les concentrations lipidiques moyennes étaient de $1,78 \pm 0,30$ g/L pour le CT, $0,50 \pm 0,14$ g/L pour l'HDLc, $1,08 \pm 0,24$ g/L pour le LDLc et $1,11 \pm 0,45$ g/L pour les TG. À la régression linéaire, il n'y avait aucune corrélation entre les concentrations plasmatiques des lipides et la DMO, que ce soit au niveau du rachis lombaire ou du col fémoral. Tandis

qu'une corrélation significative a été retrouvée entre des concentrations élevées de CT et la survenue de FV ($p = 0,03$, OR: 1,459, IC à 95% [1,036–3,022]). la régression multivariée, des niveaux élevés de CT étaient toujours associés à la FV, ajustés en fonction de l'IMC, de l'âge et de la durée d'utilisation des corticostéroïdes ($p = 0,005$, OR: 4,07, IC à 95% [1,69–11,77]). Le même résultat a été observé entre des concentrations élevées de l'LDLc et la prévalence de la FV ajustée pour les mêmes variables ($p = 0,007$, OR: 4,01, IC à 95% [2,64–25,51]).

Conclusion :

Dans notre étude, nous avons trouvé que les taux de lipides sériques avaient un impact sur la prévalence des fractures vertébrales plutôt que sur les altérations de la DMO.

REFERENCES

1. Engvall IL, Brismar K, Hafström I, Tengstrand B. Treatment with low-dose prednisolone is associated with altered body composition but no difference in bone mineral density in rheumatoid arthritis patients: a controlled cross-sectional study. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(3):161–168.
2. Vosse D, de Vlam K. Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(4 Suppl 55):S62–S67.
3. Luegmayr E, Glantschnig H, Wesolowski GA, et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death Differ*. 2004;11 Suppl 1:S108–S118.
4. Netsanopoulou, A.I., Pelechas, E., Voulgari, P.V. et al. The lipid paradox in rheumatoid arthritis: the dark horse of the augmented cardiovascular risk. *Rheumatol Int* 40, 1181–1191 (2020).
5. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):482–487.
6. González-Gay MA, González-Juanatey C. Inflammation and lipid profile in rheumatoid arthritis: bridging an apparent paradox. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1281–1283.
7. Lindner, L., Callhoff, J., Alten, R. et al. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: trends in the German National Database 2007–2017. *Rheumatol Int* (2020).
8. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J*. 2002;49(2):211–217.
9. Wang, B., Wang, H., Li, Y. et al. Lipid metabolism within the bone micro-environment is closely associated with bone metabolism in physiological and pathophysiological stages. *Lipids Health Dis* 21, 5 (2022).
10. Link TM, Majumdar S (2003) Osteoporosis imaging. *Radio Clin N Am* 41:813–839. doi:10.1016/S0033-8389(03)00059-9

11. Wáng YXJ, Santiago FR, Deng M, Nogueira-Barbosa MH. Identifying osteoporotic vertebral endplate and cortex fractures. *Quant Imaging Med Surg.* 2017;7(5):555–591.
12. Peters MJ, Vis M, van Halm VP, et al. Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):958–961.
13. Popa C, Netea M G, Radstake T, van der Meer J W, Stalenhoef A F, van Riel P L. *et al*/ Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:303–305.
14. Irace C, Mancuso G, Fiaschi E, Madia A, Sesti G, Gnasso A. *et al*/ Effect of anti TNFalpha on arterial diameter and wall shear stress and HDL cholesterol. *Atherosclerosis* 2004;177:113–118.
15. Solomon DH, Avorn J, Canning CF, Wang PS (2005) Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med* 118(12):1414.
16. Bagger YZ, Ramussen HB, Alexandersen P, Werge T, Christiansen C, Tankó LB (2007) PERF study group. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? *Osteoporos Int* 18:505–512.
17. Ghadiri-Anari A, Mortezaei-Shoroki Z, Modarresi M, Dehghan A. Association of lipid profile with bone mineral density in postmenopausal women in Yazd province. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016;14:597–602
18. Cui R, Zhou L, Li Z, Li Q, Qi Z, Zhang J. Assessment risk of osteoporosis in Chinese people: relationship among body mass index, serum lipid profiles, blood glucose, and bone mineral density. *Clin Interv Aging.* 2016;11:887–895.

19. Samelson EJ, Cupples LA, Hannan MT, et al. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: the Framingham Osteoporosis study. *Bone*. 2004;34:557–561.
20. Kim, J., Ha, J., Jeong, C. et al. Bone mineral density and lipid profiles in older adults: a nationwide cross-sectional study. *Osteoporos Int* 34, 119–128 (2023).
21. Akovey J, Chen JS, Hayward C, Williams FM, Sambrook PN. Association between serum cholesterol and bone mineral density. *Bone* (2009) 44:208–13.
22. Buizert PJ, van Schoor NM, Lips P, Deeg DJ, Eekhoff EM. Lipid levels: a link between cardiovascular disease and osteoporosis? *J Bone Miner Res*. (2009) 24:1103–9.
23. Kuipers AL, Miljkovic I, Evans R, Bunker CH, Patrick AL, Zmuda JM. Optimal serum cholesterol concentrations are associated with accelerated bone loss in African ancestry men. *Osteoporos Int*. (2016) 27:1577–84.
24. Yang Y, Liu G, Zhang Y, et al. Association Between Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers, and Serum Cholesterol Levels in Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:646. Published 2018 Nov 6.
25. Szulc P, Varennes A, Delmas PD, Goudable J, Chapurlat R. Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk--the MINOS study. *J Bone Miner Res*. 2010;25(6):1446–1454.
26. Trimpou P, Oden A, Simonsson T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. High serum total cholesterol is a long-term cause of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* (2011) 22(5):1615–20.
27. Yamauchi M, Yamaguchi T, Nawata K, Tanaka K, Takaoka S, Sugimoto T. Increased low-density lipoprotein cholesterol level is associated with nonvertebral fractures in postmenopausal women. *Endocrine* (2015) 48(1):279–86. doi:10.1007/s12020-014-0292-0

28. Sima Ghorabi, Sakineh Shab-Bidar, Omid Sadeghi, Morteza Nasiri, Seyed Reza Khatibi & Kurosh Djafarian (2019): Lipid Profile and Risk of Bone Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies, *Endocrine Research*,
29. Barzilay JI, Buzkova P, Kuller LH, Cauley JA, Fink HA, Sheets K, Robbins JA, Carbone LD, Elam RE, Mukamal KJ. The Association of Lipids and Lipoproteins with Hip Fracture Risk: The Cardiovascular Health Study. *Am J Med*. 2022 Sep;135(9):1101–1108.e1.
30. Sivas F, Alemdaroğlu E, Elverici E, Kuluğ T, Ozoran K. Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Rheumatology International*. 2009 Jun;29(8):885–890.