

L'obésité est un facteur protecteur contre l'atteinte structurale au cours de la polyarthrite rhumatoïde

Raoudha Tekaya, Hana Sahli, Saida Zribi, Ines Mahmoud, Chiraz Ben Hadj Yahia, Abdelmoula Leila, Chaabouni lilia, Rafik Zouari

Service de Rhumatologie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis. Tunisie
Université Tunis El Manar

R. Tekaya, H. Sahli, S. Zribi, I. Mahmoud, C. Ben Hadj Yahia, A. Leila, C. lilia, R. Zouari

R. Tekaya, H. Sahli, S. Zribi, I. Mahmoud, C. Ben Hadj Yahia, A. Leila, C. lilia, R. Zouari

L'obésité est un facteur protecteur contre l'atteinte structurale au cours de la polyarthrite rhumatoïde

Obesity has a protective effect on radiographic joint damage in rheumatoid arthritis

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°05) : 462 - 465

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°05) : 462 - 465

R É S U M É

Prérequis : L'obésité est la pathologie nutritionnelle la plus fréquente. Sa physiopathologie est multifactorielle et met en compte des facteurs de prédisposition génétiques et environnementaux. Toutefois l'effet exact de l'obésité sur la polyarthrite rhumatoïde (PR) est peu connu.

But : Etudier l'effet de l'obésité sur l'activité de la PR et son impact sur l'atteinte structurale ainsi que sur la qualité de vie de ces patients.

Méthodes : Etude transversale portant sur 119 patients atteints de PR, menée entre juillet et décembre 2009. Les caractéristiques cliniques des patients dont l'indice de masse corporelle (IMC) et les paramètres cliniques, biologiques et radiographiques d'évaluation de la PR ont été collectés. Des études de corrélations ont été réalisées entre les deux groupes de patients PR obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) et PR non obèses ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$).

Résultats : Il n'y a pas de corrélation significative entre l'obésité et l'augmentation de l'activité de la PR ($p=0,71$), de même la qualité de vie des patients obèses est comparable à celle des patients non obèses ($HAQ=1,49$ versus $1,38$; $p=0,51$). Le score de Sharp est significativement plus bas dans le groupe obèse que dans le groupe non obèse ($64,97$ versus $113,64$; $p=0,032$). Après ajustement en fonction de la durée d'évolution de la maladie, du DAS28, des caractéristiques biologiques et immunologiques de la PR, le score de Sharp était toujours significativement plus bas chez les patients obèses. L'analyse par régression logistique descendante pas à pas révèle une valeur seuil de 45 pour le score de Sharp modifié, discriminatif entre les deux groupes obèse et non obèse.

Conclusion : L'obésité ne modifie pas l'activité de la PR et n'altère pas la qualité de vie des patients, mais elle est un facteur protecteur indépendant contre l'atteinte structurale.

S U M M A R Y

Background: Obesity is a state of chronic low-grade inflammation that predisposes people to several diseases and that is increasingly prevalent. Rheumatoid arthritis (RA) is marked by the presence of proinflammatory cytokines and, in general, the presence of high levels of inflammatory markers is associated with a severe disease course and joint damage.

Aim: To assess the impact of obesity on disease activity, quality of life and articular damage in patients with established RA.

Methods: Between July 2009 to December 2009, 119 RA patients were included and divided in two groups according to the body mass index (obese and controls). RA activity was assessed by the Disease Activity Score (DAS) 28, quality of life by the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and radiographic joint damage by the modified Sharp score.

Results: Obesity wasn't correlated with worsen RA activity ($p=0,71$) nor quality of life impairment ($p=0,51$).

The obese group had a lower modified Sharp score than the control group (64.97 versus 113.64 ; $p < 0.032$) and this association remained significant after adjustment for age, sex, disease activity, extra-articular manifestations, comorbidities, presence of rheumatoid factor, and disease duration.

Conclusion: Obesity does not have an impact on disease activity nor changes in quality of life, but it has a protective effect on the amount of joint destruction in established rheumatoid arthritis.

Mots-clés

Polyarthrite rhumatoïde ; Obésité ; Qualité de vie ; Score de Sharp modifié ; DAS 28.

Key-words

Rheumatoid arthritis; Obesity; Quality of life; Modified Sharp score; DAS 28.

L'obésité est définie par une surcharge pondérale par excès de masse grasse. Elle a des conséquences néfastes pour la santé qui dépassent largement le cadre des facteurs de risque vasculaires. Sa prévalence a augmenté de façon considérable ces 20 dernières années dans la plupart des populations à travers le monde et atteint maintenant des proportions quasi épidémiques [1, 2]. En Tunisie la prévalence de l'obésité est de 12,2% et est comparable ainsi aux prévalences des pays européens [3]. La physiopathologie de l'obésité est multifactorielle et met en compte des facteurs de prédisposition génétiques et environnementaux. Actuellement elle est reconnue comme une maladie propre du tissu adipeux blanc [4, 5, 6]. Celui-ci joue un rôle dans la physiologie de l'immunité et la physiopathologie de l'inflammation en produisant et en sécrétant des facteurs appelés adipokines. Ces protéines bioactives incluent le tumor necrosis factor- α (TNF- α) et l'interleukine-6 (IL-6) qui induisent un état inflammatoire chronique de faible intensité chez les patients obèses expliquant entre autre le risque cardiovasculaire associé [7, 8]. Dans la littérature, plusieurs études montrent une prévalence plus importante de l'obésité et du surpoids au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques que dans la population générale, notamment au cours de la PR [9]. Ceci peut être expliqué par l'adjonction de plusieurs facteurs, essentiellement la présence de co-morbidités, la corticothérapie, la sédentarité et le régime alimentaire inadapté. L'effet exact de l'obésité sur la PR est peu connu. Certains auteurs se sont intéressés à ce sujet mais surtout à travers le risque cardiovasculaire surajouté. Le but de cette étude est d'étudier l'effet de l'obésité sur l'activité de la PR et son impact sur l'atteinte structurale ainsi que sur la qualité de vie de ces patients.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective portant sur 119 cas de PR selon les critères de l'ACR. L'étude a été menée sur une période de six mois allant de juillet à décembre 2009. Les patients ont été inclus de façon consécutive à l'occasion d'une consultation au cours de la semaine ou d'une hospitalisation au service de rhumatologie de l'hôpital Charles Nicolle, après consentement de façon écrite et éclairée.

L'outil d'investigation de l'étude est une fiche préétablie comportant :

- les caractéristiques sociodémographiques du patient (âge, sexe, état civil, profession);
- les paramètres cliniques (comorbidités, poids, taille, durée d'évolution de la PR, manifestations extra articulaires, raideur matinale, nombre d'articulations douloureuses et gonflées selon l'EULAR)
- les paramètres biologiques (vitesse de sédimentation globulaire [VS] et C réactive protéine [CRP]), immunologiques (séropositivité pour le facteur rhumatoïde d'isotype IgM [FR], présence d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés [anti-CCP]) et radiologiques (score de Sharp modifié).

L'activité de la PR était appréciée par le disease activity score 28 [DAS 28], et la qualité de vie des patients par la version

tunisienne du « Health Assessment Questionnaire » [HAQ]. L'indice de masse corporelle (IMC) était obtenu en divisant le poids par le carré de la taille. Selon l'IMC, les patients étaient classés: normal (IMC <25 kg/m²), surpoids (IMC = 25-29,9 kg/m²) et obèse (IMC $\geq$ 30kg/m²). L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 11.5. Selon la nature des variables comparées, divers tests statistiques ont été utilisés : test du Chi², test d'Anova pour la comparaison des moyennes, et coefficient de corrélation de Pearson pour l'étude de la liaison entre deux variables quantitatives et en cas de non-validité par le coefficient de corrélation des rangs de Spearman. La comparaison entre les deux groupes de patients PR obèses et PR non obèses a été faite par une régression linéaire simple. Dans tous les tests statistiques le seuil de signification a été fixé à 0,05. Pour la statistique descriptive, en cas de dispersion importante des variables nous avons utilisé la médiane et l'intervalle interquartile à la place de la moyenne et de l'écart type.

RÉSULTATS

Caractéristiques cliniques de la population d'étude :

Nos patients sont répartis en 27 hommes et 92 femmes soit un sex-ratio H/F = 0,29 avec une médiane d'âge de 52 ans (un IIQ de 12,59) et des extrêmes de 19 à 77 ans. Les principales caractéristiques de notre population d'étude sont résumées dans le tableau 1. La maladie était de forte activité (DAS>5,1) dans 56,3% des cas, d'activité modérée (5,1>DAS>3,2) dans 34,5 % et de faible activité (DAS<3,2) dans 9,2% des cas. Aucun patient n'était en rémission.

Tableau 1 : Principales caractéristiques de la population d'étude

Patients (n)	119
Age moyen (ans)	51,03 $\pm$ 12,59
Poids (kg)	70,2 $\pm$ 13,8
Taille (cm)	160,62 $\pm$ 8,60
Manifestations extra-articulaires, n (%)	32 (26,9)
Comorbidités, n (%)	68 (57,1)
Histoire de la PR	
Durée d'évolution de la PR (années)	15,5 $\pm$ 12,3
Raideur matinale (minutes)	55,55 $\pm$ 46,08
Score de Sharp modifié	98,92 $\pm$ 113,84
Positivité des FR, n (%)	82 (68,9)
Positivité des anticorps anti CCP, n(%)	67 (56,3)
Evaluation de la PR	
HAQ moyen	1,41 $\pm$ 0,83
DAS 28 moyen	5,35 $\pm$ 1,59
VS mm/H1	61,54 $\pm$ 35,54
CRP mg/l	26,44 $\pm$ 33,76
Catégories de l'IMC, n (%)	
Maigre	7 (5,9)
Normal	36 (30,3)
Surpoids	40 (33,6)
Obésité	36 (30,3)

n: nombre ; PR: polyarthrite rhumatoïde; FR: facteurs rhumatoïdes; anti CCP: anti-peptides cycliques citrullinés; HAQ: Health Assessment Questionnaire; DAS: Disease Activity Score; VS: vitesse de sédimentation; CRP: C reactive protein; IMC: indice de masse corporelle.

IMC et caractéristiques des patients :

L'obésité est notée chez 30,3% des patients et elle est plus fréquente chez les femmes (33,7%) que les hommes (18,5%) mais de façon non significative ($p=0,13$). L'obésité n'est pas corrélée à l'existence de comorbidités ($p=0,8$), de manifestations extra-articulaires ($p=0,7$), à la positivité de FR ($p=0,6$), ni à la présence d'anticorps d'anti-CCP ($p=0,7$).

IMC et activité de la PR :

La VS moyenne des patients obèses ($64,51 \pm 40,14$) est comparable à la VS des patients non obèses ($60,21 \pm 33,53$), $p=0,53$. De même la variation des valeurs de la CRP dans les deux groupes PR obèses et PR non obèses n'est pas significative ($26,96 \pm 31,07$ versus $26,21 \pm 35,04$; $p=0,91$).

Les patients présentant une PR et qui sont obèses ont un DAS moyen est de $5,4 \pm 1,55$. Dans ce sous groupe, la PR est très active dans 31,1% des cas, moyennement active dans 29,3% des cas et peu active dans 27,3% des cas. Il n'y a pas de corrélation significative entre l'obésité et l'activité de la maladie ($p=0,71$) ni entre les différentes catégories d'IMC et les valeurs du DAS 28 ($r=0,058$ et $p=0,53$).

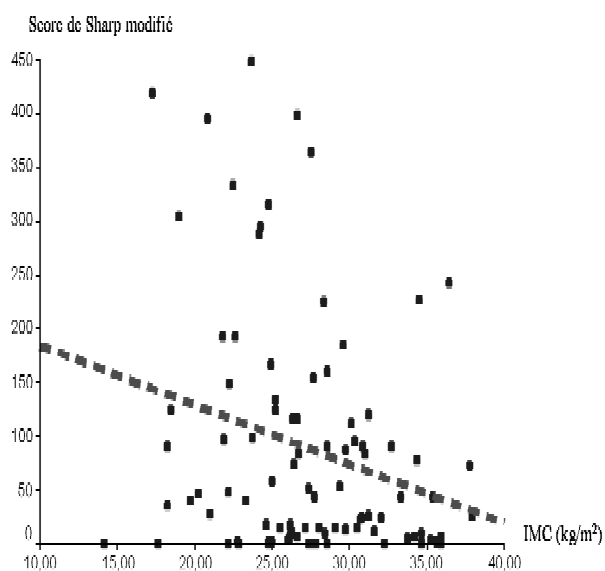
IMC et qualité de vie des patients :

La qualité de vie des patients PR obèses (HAQ = $1,49 \pm 0,81$) est comparable à celle des patients PR non obèses (HAQ = $1,38 \pm 0,84$), $p=0,51$. De plus, aucune corrélation n'est retrouvée entre les différentes classes d'IMC et le score HAQ (ANOVA $p=0,88$).

IMC et atteinte structurale :

Le score de Sharp est plus bas chez les sujets PR obèses ($64,97 \pm 82,28$) que chez les sujets PR non obèses ($113,64 \pm 122,62$) et ceci de manière significative ($p=0,032$). On note également la présence d'une corrélation négative statistiquement significative entre les différentes classes d'IMC et le score de Sharp ($p=0,015$ et ANOVA $p=0,039$) (figure 1).

Figure 1 : Corrélation entre les différentes classes de l'IMC et l'atteinte structurale évaluée par le score de Sharp modifié.



Après ajustement en fonction de la durée d'évolution de la maladie, du DAS28, de la présence des FR et anticorps anti-CCP, de la VS et de la CRP, le score de Sharp était toujours significativement plus bas chez les patients obèses (données ajustées non montrées). En construisant une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic), nous avons pu définir une valeur seuil de 45 pour le score de Sharp, discriminatif entre les deux groupes PR obèses et PR non obèses (aire sous la courbe = 0,6 ; IC 95% = 0,5-0,7) : les patients PR non obèses ont 2,4 fois plus de risque d'avoir un score de Sharp > 45 que les patients PR obèses, laissant supposer que l'obésité serait un facteur protecteur contre l'atteinte structurale.

DISCUSSION

Cette étude suggère qu'au cours de la PR, l'obésité ne modifie pas l'activité de la maladie et n'altère pas la qualité de vie des patients.

Par contre l'obésité serait est un élément protecteur contre l'atteinte structurale, indépendamment de l'effet de l'âge, du sexe, de la durée d'évolution de la maladie, de la présence de comorbidités, de l'existence de manifestations extra-articulaires et de la présence des FR et des anticorps anti CCP.

Concernant l'impact de l'obésité que la qualité de vie des patients PR, nos résultats sont différents de ceux retrouvés dans la littérature. Une étude menée sur 395 PR a révélé que l'obésité est associée à une altération de la qualité de vie de ces patients, indépendamment des paramètres cliniques et biologiques de la maladie [10]. Une autre étude portant sur 294 PR a également trouvé que la qualité de vie des patients obèses était moindre comparée aux patients non obèses [11]. Cette différence pourrait être due à l'effectif relativement petit de notre population ce qui limite notre capacité à tirer des conclusions définitives. Dans la population générale, la réduction du poids est associée à une amélioration de la santé et de la qualité de vie [12], ceci n'a pas été étudié chez les patients présentant une PR. Des études longitudinales prospectives seraient nécessaires pour mieux clarifier l'impact de l'obésité sur la qualité de vie des patients atteints de PR.

L'obésité n'affecte pas l'activité de la maladie chez nos patients, alors qu'en théorie l'association est parfaitement explicable: les cytokines pro inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF α sont clairement impliquées dans la pathogenèse et l'évolution de la PR. L'IL-6 stimule la synthèse hépatique de la CRP qui est un marqueur de l'inflammation et de l'activité de la PR, et induit une libération de l'IL1 et du TNF α jouant ainsi un rôle primordial dans l'initiation et la progression de l'inflammation chronique de la PR. Le mécanisme exact à travers lequel le tissu adipeux induit la production de cytokines est encore en cours d'étude, mais il est largement admis que le taux de cytokines pro inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF α) augmente et que le taux de cytokines anti inflammatoires (adiponectine, antagoniste du récepteur de l'IL-1 et IL-10) diminue avec l'augmentation de l'adiposité [4, 13, 14]. Ce mécanisme pourrait bien expliquer l'activité élevée de la maladie (reflétée par la VS, la CRP et le DAS28) ainsi que

l'altération de la qualité de vie chez les PR obèses (reflétée par le HAQ) retrouvés dans la littérature.

L'obésité chez nos patients ayant une PR est corrélée à une atteinte structurale moindre et moins évolutive. Nos résultats sont superposables à ceux d'une cohorte américaine de 767 patients suivis pour une PR débutante [15]. Cette relation paradoxale a déjà été rapportée dans la littérature. Deux études prospectives ont comparé la progression radiologique de l'atteinte articulaire chez des PR à poids normal et en surpoids. Après ajustement des autres variables, un IMC élevé au début de la maladie est associé à une meilleure évolution radiologique au bout de 2-3 ans d'évolution, alors que les patients qui avaient un poids initial normal avaient 3 fois plus de risque de développer une atteinte structurale radiologique [15, 16, 17]. Les données présentées par Kaufmann et al [17] montrent un effondrement de la concentration sérique des marqueurs biologiques du collagène et une baisse du turnover des protéoglycanes, corrélés avec la destruction articulaire faisant ainsi considérer l'IMC comme étant un élément prédictif sensible et indépendant de l'inflammation de l'évolution radiologique au cours de la PR.

Concernant l'effet bénéfique de l'obésité sur la protection articulaire au cours de la PR, les mécanismes physiologiques exacts expliquant ce phénomène sont encore insuffisamment connus. Il est possible que les adipocytes, qui sont présents dans le tissu synovial des patients PR obèses, produisent localement des facteurs tels que l'adiponectine, ce qui aurait un rôle

protecteur sur le cartilage articulaire. Un autre mécanisme possible est également incriminé : la synthèse d'œstrogène dans le tissu adipeux qui aurait une action bénéfique sur le métabolisme osseux [18]. Toutefois, et bien qu'une étude récente ait montré une corrélation positive significative entre les taux d'œstrogène et l'IMC chez des femmes ménopausées [19], une corrélation entre les taux d'œstrogènes et les marqueurs osseux n'a pas été démontré [20].

Cette étude comporte certaines limitations. La plus importante est sa nature transversale: les associations trouvées sont intéressantes et peuvent ainsi servir d'hypothèses étiologiques, mais elles ne permettent pas d'étudier la causalité définitive, ce qui ne peut être assurée que par des études prospectives à long terme. De plus, nous n'avons pas précisé si les patients de l'étude prenaient ou non une corticothérapie, ce qui pourrait influencer à la fois le BMI et le score de Sharp. Cette dernière faiblesse est discutable, car selon une étude française, le surpoids et l'obésité sont des comorbidités très fréquentes au cours des rhumatismes inflammatoires en général et semblent indépendants d'une éventuelle corticothérapie [9].

En conclusion et malgré ces quelques limitations, dans la PR établie, l'obésité semble être un facteur indépendant protecteur de l'atteinte articulaire. Des études longitudinales sont indispensables pour mieux étayer cette relation.

Remerciements: Au Professeur Béchir Zouari qui a apporté son aide et son soutien à la réalisation de ce travail.

Références

- Merrouche M, Coffin B. Obésité : prise en charge, indications et méthodes du traitement endoscopique et chirurgical. EMC-Hépatologie-gastro-entérologie 2005;2:189-200.
- Pérusse L. Génétique de l'obésité. EMC-Endocrinologie 2004;1:67-80.
- Kamoun M, Hajem S, Imen S et al. Prevalence of obesity and overweight in Tunisia on 2001. Tunis Med. 2008;86: 649-52.
- Poitou C, Clément K. Le tissu adipeux : un acteur majeur du syndrome inflammatoire de l'obésité? Cah Nutr Diet 2007;42: 90-6.
- Dugail I. New insights into adipose cell biology. Ann Pharm Fr. 2004; 62:87-91.
- Basdevant A. Obesity: Pathophysiological concepts. Joint Bone Spine. 2008; 75:665-6.
- Basdevant A. Rôle délétère du tissu adipeux sur les maladies cardiovasculaires Ann Cardiol Angeiol 2002 ;51: 346-50.
- Ritchie SA, Connell JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007;17:319-26.
- Y Allanoire, N Assous, J Wipff et al. Forte prévalence de l'obésité et du surpoids au cours des rhumatismes inflammatoires. Rev du Rhum 2006; 73:1143-4.
- Garcia-Poma A, Segami MI, Mora CS et al. Obesity is independently associated with impaired quality of life in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2007, 26: 1831-5.
- Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF. Underweight and obese states both associate with worse disease activity and physical function in patients with established rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2009; 28:439-44.
- Engel SG, Crosby RD, Kolotkin RL et al. Impact of weight loss and regain on quality of life: mirror image or differential effect? Obes Res 2003; 11: 1207-13.
- Lafontan M. Tissu adipeux : glande endocrine polyvalente. Cah Nutr Diet 2007;42:79-83.
- Clément K, Vignes S. Inflammation, adipokines et obésité. Rev Med Int 2009; 30:824-32.
- Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. Arthritis Rheum 2007;56: 3575-82.
- Magliano M. Obesity and arthritis. Menopause Int 2008; 14: 149-54.
- Kaufmann J, Kielstein V, Kilian S et al. Relation between body mass index and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003; 30: 2350-5.
- Carlsten H. Immune responses and bone loss: the estrogen connection. Immunol Rev 2005; 208: 194-206.
- Castracane VD, Kraemer GR, Ogden BW et al. Interrelationships of serum estradiol, estrone, and estrone sulfate, adiposity, biochemical bone markers, and leptin in post-menopausal women. Maturitas 2006; 53: 217-25.
- Oh KW, Lee WY, Rhee EJ, et al. The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. Clin Endocrinol 2005; 63: 131-8.