



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



# Obésité et arthrose : données physiopathologiques



## Obesity and osteoarthritis: Pathophysiological data

Alice Courties<sup>a,b</sup>, Jérémie Sellam<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Inserm UMR5\_938, centre de recherche Saint-Antoine, UPMC–Paris 06, Sorbonne université, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

<sup>b</sup> Département hospitalo-universitaire inflammation-immunopathologie-biothérapie (DHU i2B), service de rhumatologie, hôpital Saint-Antoine, Assistance publique–Hôpitaux de Paris (AP–HP), 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

### INFORMARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 24 novembre 2015

Disponible sur Internet le 25 janvier 2016

Mots clés :

Arthrose  
Obésité  
Adipokines  
Stress mécanique

Keywords:

Osteoarthritis  
Obesity  
Adipokines  
Mechanical stress

### RÉSUMÉ

L'obésité, la dyslipidémie, le diabète de type 2 et plus largement le syndrome métabolique sont associés à une augmentation du risque d'arthrose. Le rôle du stress mécanique, transformé en un signal enzymatique et cytokinique, permet d'expliquer cette association. De plus, les pathologies dysmétaboliques sont aussi responsables d'un état inflammatoire chronique de bas grade appelé inflammation métabolique (ou méta-inflammation). Cette méta-inflammation met en jeu de nombreux acteurs systémiques qui peuvent avoir un effet délétère sur les tissus articulaires. Parmi ces acteurs, les adipokines, molécules sécrétées essentiellement par le tissu adipeux, tiennent une place importante. Les lipides, le stress oxydant ou l'hyperglucidie sont également impliqués. Ainsi, au-delà de l'obésité et de son impact mécanique, les comorbidités métaboliques ont un effet indépendant sur l'arthrose. Dans le cadre de cette méta-inflammation, le rôle du microbiote dans l'arthrose reste à étudier.

© 2015 Société française de rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### ABSTRACT

Obesity, dyslipidemia and type 2 diabetes, which all belong to the metabolic syndrome, are associated with osteoarthritis (OA). Mechanical stress is involved in the link between OA and obesity since it induces for enzymatic and cytokinic signals. Furthermore, metabolic diseases are also responsible for a chronic low-grade inflammation, called metabolic inflammation or meta-inflammation. This meta-inflammation involves several systemic molecular actors such as adipokines that are adipose tissue products. Lipids, oxidative stress or glucose excess are also involved. Beyond the direct link between OA and obesity, metabolic comorbidities may exert an independent effect on OA. In the future, the investigation of microbiot in OA will represent a new avenue of research.

© 2015 Société française de rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Fait connu de longue date, l'obésité représente un facteur de risque important d'arthrose des membres inférieurs. Bien évidemment, les contraintes mécaniques appliquées aux articulations portantes interviennent. Au-delà de la simple usure, le stress mécanique excessif active dans les chondrocytes, via des mécanismes cellulaires et moléculaires, une réponse inflammatoire et enzymatique aboutissant à la dégradation du cartilage. Il existe

également un lien systémique et métabolique entre obésité et arthrose, illustré par l'association entre l'arthrose des mains et l'obésité ou surpoids [1]. Ce lien fait intervenir de nombreux acteurs moléculaires parmi lesquels on compte les adipokines, les cytokines pro-inflammatoires, les acides gras et les lipides. D'autre part, une approche physiopathologique actuelle envisage que les comorbidités cardio-métaboliques associées à l'obésité, telles que le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle aient un impact direct sur les tissus articulaires et donc sur le risque de développer une arthrose [2]. Enfin, certains mécanismes décrits plus récemment dans la physiopathologie de l'obésité comme les anomalies du microbiote pourraient aussi participer à ce lien [3].

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jeremie.sellam@aphp.fr (J. Sellam).

## 2. Impact des contraintes mécaniques sur les articulations portantes

L'impact de l'obésité sur les hanches et genoux a été modélisé par l'utilisation de souris soumises à des régimes hypercaloriques (*high-fat diet*) devenant obèses et chez lesquelles le cartilage du genou a été étudié : ces souris développent spontanément des lésions cartilagineuses et présentent des stigmates de douleur [4].

Cet effet délétère de l'obésité sur les articulations portantes passe par un stress mécanique excessif. On emploie le terme « excessif » puisque les contraintes mécaniques dites physiologiques sont essentielles au maintien de l'homéostasie du cartilage et à son remodelage, qui est physiologiquement faible [5]. À l'inverse, au cours de l'obésité, l'excès de contraintes aboutit à des réponses chondrocytaires anormales entraînant une perte de cette homéostasie tissulaire.

À l'échelon tissulaire et cellulaire, la compression hydrostatique d'explants de cartilage est responsable d'une activation des chondrocytes qui libèrent alors des protéases matricielles digérant la matrice cartilagineuse (métalloprotéases [MMP-1, -3, -9] et *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs* [ADAMTS]), ainsi que des médiateurs inflammatoires (prostaglandine E<sub>2</sub> [PGE<sub>2</sub>], interleukine-8 [IL-8]) amplifiant alors le processus [6–10].

La transduction du signal mécanique en signal biochimique fait intervenir des cils présents à la surface des chondrocytes [11]. Chaque chondrocyte porte un cil. Ce cil participe à la biomécanique physiologique du chondrocyte, notamment lors du développement du cartilage. À l'état physiologique, sa présence conditionne la transduction du signal mécanique en réponse cellulaire adaptée caractérisée par la production de glycosaminoglycanes [12]. Cette transduction du signal met en jeu les intégrines, protéines trans-membranaires fortement exprimées dans le cil. Ces intégrines font le lien entre la matrice extracellulaire et le cytosquelette et sont capables de transformer le signal mécanique en signal biochimique, leur conférant la fonction de mécanorécepteur. De nombreuses voies de signalisation mises en jeu sous l'effet du stress mécanique et de l'activation des mécanorécepteurs ont été étudiées (canal calcique *transientreceptor potential vanilloid 4* [TRPV4], connexine 43, *Indian hedgehog*, MAP-kinases et NFκB) [13]. Le cartilage arthrosique se caractérise par des cils plus nombreux et plus longs dans les zones lésées, mais leur rôle dans la physiopathologie de l'arthrose demeure encore mal connu [14].

De même que les chondrocytes, les ostéoblastes sont mécanosensibles et libèrent des cytokines pro-inflammatoires sous l'effet du stress mécanique [15]. Par ailleurs, les ostéoblastes sous-chondraux des zones sclérotiques non comprimés ont un profil génique proche de celui des ostéoblastes sous-chondraux des zones non sclérotiques soumis à compression : l'excès de contrainte pourrait donc intervenir dans le remodelage de l'os sous-chondral au cours de l'arthrose [16].

Les interactions inter-tissulaires sont au cœur de la physiopathologie de l'arthrose et notamment la communication entre le cartilage et l'os sous-chondral sous-jacent. Le stress mécanique peut intervenir dans cette communication : ainsi a-t-il été récemment montré que la protéine 14-3-3ε est libérée par les ostéoblastes soumis à compression, se fixe sur les chondrocytes par son récepteur CD13/aminopeptidase N pour induire l'expression de métalloprotéases par ces chondrocytes [17]. Les médiateurs produits par les cellules de l'os sous-chondral pourraient atteindre le cartilage via des *microcracks* secondaires aux contraintes mécaniques survenant à la jonction os-cartilage et par le biais de la néoangiogenèse se développant à ce niveau [18,19].

## 3. Rôle des facteurs systémiques

### 3.1. Identification de la composante systémique de l'obésité

La composante systémique et inflammatoire de l'obésité a été caractérisée il y a plusieurs années par Hotamisligil et al. Ils avaient alors montré que le tissu adipeux blanc synthétise du *tumor necrosis factor alpha* (TNFα), dont l'expression était justement élevée dans les adipocytes et dans le sérum des souris obèses et qu'elle influençait directement la capture du glucose par les tissus périphériques en réponse à l'insuline [20,21]. Le lien entre inflammation, obésité et insulino-résistance a fait émerger le concept de méta-inflammation (pour *metabolic inflammation*) qui serait impliquée dans les complications de l'obésité, notamment métaboliques et cardiovasculaires. Outre les cytokines pro-inflammatoires « classiques » telles que le TNFα, l'IL-1, l'IL-6 ou les chimiokines, le tissu adipeux produit les adipokines, considérées comme des « cytokines adipocytaires ». Les adipokines sont définies comme des molécules synthétisées exclusivement ou majoritairement par le tissu adipeux, circulant dans le sang et susceptibles d'avoir une action à distance du tissu adipeux [22]. Il s'agit d'une famille regroupant un très grand nombre de molécules dont la liste s'allonge régulièrement. Les principales adipokines étudiées sont la leptine, découverte en 1994, l'adiponectine connue pour être protectrices d'un point de vue cardio-métabolique et la visfatine ; mais on compte également la ghreline, la résistine, la vaspine, l'adipsine, l'omentine et l'adrénomédulline [22]. De nombreuses publications ont ainsi fait le lien entre adipokines et obésité et entre adipokines et complications cardiovasculaires et métaboliques de l'obésité.

### 3.2. Identification de la composante systémique de l'arthrose

Selon la même approche, il a été montré que l'obésité est un facteur de risque d'arthrose via des mécanismes systémiques. Cette composante est illustrée en clinique par l'association entre arthrose digitale et obésité. Dans cette perspective, une étude récente a montré que les facteurs métaboliques interviennent de manière prépondérante sur l'arthrose des mains tandis que le stress mécanique reste le mécanisme pathologique principal aux genoux [23].

Le rôle des cytokines pro-inflammatoires « classiques » (TNFα, IL-1, IL-6, IL-8) dans l'arthrose avait déjà fait l'objet de nombreux travaux du fait de la présence d'une inflammation synoviale observée chez de nombreux patients [24,25]. Les liens systémiques entre obésité et arthrose ont récemment mis en avant le rôle des adipokines dans la physiopathologie de l'arthrose ainsi que celui des lipides.

### 3.3. Les adipokines

L'étude des adipokines peut soit être centrée sur leur rôle physiopathologique dans l'arthrose à l'aide de cultures cellulaires, d'explants de tissus arthrosiques ou de modèles murins, soit portée sur des dosages sanguins et synoviaux comme biomarqueurs de la maladie, des symptômes ou de sa sévérité.

La leptine est une adipokine de 16 kd codée par le gène *Obese* (*ob*), principalement synthétisée par les adipocytes pour réguler le niveau de satiété au niveau hypothalamique. Les souris déficientes pour la leptine (*ob/ob*) ou pour son récepteur (*db/db*), en dépit d'une augmentation de leur poids, ne développent pas d'arthrose, montrant que la leptine est un chaînon essentiel pour transmettre l'action nocive de l'obésité sur les articulations et favoriser le développement d'une arthrose [26].

L'effet in vitro de la leptine a fait l'objet de nombreux travaux montrant que cette adipokine a des effets pro-inflammatoires, pro-cataboliques, pro-oxydatifs et anti-prolifératifs sur les chondrocytes et fait intervenir des voies de signalisation connues

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3389800>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3389800>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)