

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2015

Thèse N° 044/15

# L'IMPACT OSSEUX DU SYNDROME METABOLIQUE CHEZ LES FEMMES MENAUPOSEES

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/03/2015

PAR

Mlle. RAGRAGUI SOUKAINA

Née le 22 Septembre 1988 à Méknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Syndrome métabolique - Ostéodensitométrie - Femmes ménoposées -Ostéoporose

JURY

M. HARZY TAOUFIK.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur agrégé en Rhumatologie	
Mme. TAHIRI LATIFA.....	} JUGES
Professeur agrégé en Rhumatologie	
Mme. RABHI SAMIRA.....	
Professeur agrégé en Médecine interne	
Mme. ABOURAZZAK FATIMA EZZAHRA.....	
Professeur agrégé en Rhumatologie	



# ABREVIATIONS

<b>ADO</b>	: Antidiabétique Oral
<b>AGL</b>	: Acides Gras Libres
<b>BMD</b>	: Bone Mineral Density
<b>BMF</b>	: Bone Marrow Fibroblast
<b>BMP</b>	: Bone morphogenic proteins
<b>CCR2</b>	: C-C chemokine receptor type 2
<b>CRP</b>	: C- Reactive Proteine
<b>DS</b>	: Déviation Standard
<b>DMO</b>	: Densité Minérale Osseuse
<b>DXA</b>	: Dual-energy X-ray Absorptiometry
<b>EGIR</b>	: European Group for the study of Insulin resistance
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>IDF</b>	: International Diabetes Foundation
<b>IDL</b>	: Intermediate Density Lipoprotein
<b>IGF1</b>	: Insulin-Like Growth Factor-1
<b>IL1</b>	: Interleukine 1
<b>IL6</b>	: Interleukine 6
<b>IMC</b>	: Indice de Masse Corporelle
<b>IRM</b>	: image par resonance magnétique
<b>LDL</b>	: Low Density Lipoprotein
<b>LRP5</b>	: Low-density lipoprotein receptor-related protein 5
<b>M-CSF</b>	: colony stimulating factor macrophage
<b>NASH</b>	: Non Alcoholic Steato-Hepatitis ou hépatite stéatosique Non alcoolique
<b>NCEP ATP III</b>	: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
<b>OP</b>	: Ostéoporose
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>OPG</b>	: Ostéoprotégérine
<b>PAD</b>	: Pression artérielle diastolique
<b>PAL</b>	: Phosphatase alcaline
<b>PAS</b>	: Pression artérielle systolique

---

<b>PTH</b>	: Parathormone
<b>PPARg</b>	: Peroxisome Proliferator–Activated Receptor gamma
<b>RR</b>	: Risque relative
<b>RGD</b>	: Arginine–glycine acide aspartique
<b>RANKL</b>	: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa–B Ligand
<b>SM</b>	: Syndrome métabolique
<b>SERM</b>	: Selective Estrogen Receptor Modulator
<b>SRAA</b>	: Système Rénine Angiotensine Aldostérone
<b>TA</b>	: Tissu adipeux
<b>TG</b>	: Triglycérides
<b>TT</b>	: Tour de taille
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TDZ</b>	: Thiazolidinediones
<b>TNF</b>	: Tumor Necrosis Factor
<b>VFA</b>	: Vertebral Fractures Assessment
<b>VLDL</b>	: Very Low Density Lipoprotein
<b>WHO</b>	: World Health Organization

# LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Physiopathologie du Syndrome métabolique.
- Figure 2** : Composantes du syndrome métabolique, traitements Médicamenteux et mécanismes d'action.
- Figure 3** : fonctions physiologiques de l'os.
- Figure 4** : structure macroscopique et microscopique de l'os.
- Figure 5** : les cellules osseuses.
- Figure 6** : Phases du remodelage osseux.
- Figure 7** : vieillissement osseux.
- Figure 8** : Remodelage osseux au cours de la ménopause.
- Figure 9** : phase de vieillissement osseux.
- Figure 10** : technique de réalisation de la DMO.
- Figure 11** : Evolution de la masse osseuse au cours de la vie.
- Figure 12** : Absorptiomètre bi photonique à rayons X (DEXA) de la colonne lombaire (A) et du fémur (B). (BMD : Bone Mineral Density).
- Figure 13** : Gauche : os sain. Droite : os ostéoporotique.
- Figure 14** : Gauche : Radiographie d'une colonne vertébrale Ostéoporotique, montrant des fractures de compression au Niveau des corps vertébraux L1 et L3. Droite : Aspects de fractures-tassements vertébraux ostéoporotiques sur un rachis.
- Figure 15** : Gauche : Fracture ostéoporotique du col fémoral. Droite : Fracture ostéoporotique du poignet.

- Figure 16** : Représentation schématique du développement des Adipocytes et ostéoblastes, à partir d'une même lignée des cellules souches mésenchymateuses multipotentes.
- Figure17** : Profil de la DMO chez les patientes avec syndrome métabolique au niveau du rachis.
- Figure 18** : Profil de la DMO chez les patientes sans SM au niveau du rachis.

## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1** : Définition du SM selon NCEP/ATP III 2005: National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III 2005.
- Tableau 2** : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon différents groupes d'experts.
- Tableau 3** : Définition ostéodensitométrique de l'ostéoporose, selon L'Organisation Mondiale de la Santé (WHO, Geneva 1994).
- Tableau A** : Les caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée selon la présence ou non du syndrome métabolique.
- Tableau B** : Paramètres biologiques chez les patientes avec et sans Syndrome métabolique.
- Tableau C** : Résultats de la DMO en fonction de la présence ou non Syndrome métabolique.
- Tableau D** : Corrélation entre DMO et les paramètres cliniques.
- Tableau E** : L'analyse de régression linéaire multiple avec la densité Minérale osseuse en tant que variable dépendante, et les paramètres du syndrome métabolique, de l'âge, de l'IMC et de l'exercice en tant que variables indépendantes.
- Tableau F** : L'analyse de régression multiple pour déterminer les effets Indépendants de chaque composant du syndrome métabolique sur la densité minérale osseuse.





<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>2</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES TEBLEAUX .....</b>	<b>6</b>
<b>CHAPITRE I : INTRODUCTION .....</b>	<b>10</b>
<b>CHAPITRE II : CADRE THEORIQUE.....</b>	<b>14</b>
<b>I. LE SYNDROME METABOLIQUE : .....</b>	<b>15</b>
1- Définition selon National Cholesterol Education Program Adult .....	15
2- les autres définitions .....	16
3- Epidémiologie: .....	18
4- <b>PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME METABOLIQUE : .....</b>	<b>19</b>
5- Prise en charge du SM : .....	21
<b>II. PHYSIOLOGIE DU TISSU OSSEUX : .....</b>	<b>23</b>
1- La Composition du tissu osseux : .....	25
2- La Structure du tissu osseux .....	27
3- Les Cellules osseuses (figure 5) .....	29
4- <b>MODELAGE ET REMODELAGE OSSEUX.....</b>	<b>33</b>
<b>III. Ostéodensitométrie (DMO).....</b>	<b>43</b>
1- Définition de l'ostéodensitométrie : .....	43
2- Principe et technique de la DMO : .....	43
3- Evolution de la masse osseuse au cours de la vie : .....	44
4- Sites de mesure de la DXA : .....	45
5- Interprétation des résultats : .....	45
6- Définition densitométrique de l'ostéoporose : .....	47
7- <b>PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTEOPOROSE : .....</b>	<b>49</b>
8- Types d'ostéoporose : .....	52
9- Autres examens de dépistage : .....	53
10- Explorations par imagerie médicale .....	53
11- Explorations biologiques .....	53
12- Principe de PEC et de suivi de l'ostéoporose : .....	54
<b>IV. Lien entre les éléments du SM et l'ostéoporose : .....</b>	<b>55</b>
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>59</b>
<b>I- Objectif : .....</b>	<b>60</b>
<b>II- Patients et Méthodes : .....</b>	<b>60</b>
<b>A- Patients : .....</b>	<b>60</b>

B- Méthodes : .....	61
1. Données sociodémographiques : .....	61
2. Evaluation du syndrome métabolique : .....	61
3. Evaluation de la densité minérale osseuse : .....	62
C- Analyse statistique .....	62
III- Résultats : .....	63
A- Etude descriptive de la population étudiée : .....	63
1- Données sociodémographiques : .....	63
2- caractéristique du syndrome métabolique : .....	64
3- Autres paramètres biologiques : .....	66
4- La densité minérale osseuse : .....	67
B- Etude analytique : .....	69
1- Analyse des paramètres sociodémographiques : .....	69
2- Analyse du syndrome métabolique : .....	69
3- Analyse de la densité minérale osseuse : .....	71
4- Corrélation entre DMO et les paramètres cliniques : .....	71
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>74</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>79</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>81</b>
<b>ANNEXE .....</b>	<b>87</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>90</b>



L'ostéoporose (OP) est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fracture [1]. Sa prévalence au Maroc est de 31% chez les femmes âgées de plus de 50ans. Le seul facteur prédictif de fracture ostéoporotique chez les femmes ménopausées sans antécédent fracturaire est la densité minérale osseuse (DMO). Pour toute baisse de DMO d'une déviation standard, le risque fracturaire est multiplié par 1,5 à 2,6. Les fractures ostéoporotiques sont associées à une augmentation de la morbi-mortalité surtout la fracture de l'extrémité supérieure du fémur [2].

Le syndrome métabolique (SM), est un désordre multifactoriel, caractérisé par la coexistence à degrés variables d'une obésité abdominale, une hypertriglycéridémie, un taux bas de lipoprotéines de haute densité (HDL), une pression artérielle élevée et une hyperglycémie à jeun.

Des travaux récents ont montré que les sujets ayant un SM selon les critères du National Cholesterol Education program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) sont exposés à un risque accru de diabète et à une morbi-mortalité cardiovasculaire [3].

L'association entre le SM et ces différents composants avec la DMO a été étudiée par différents auteurs dont les résultats étaient inconsistants voir même contradictoires.

Une étude menée aux Etats-Unis a trouvé, après ajustement pour l'âge, le sexe et d'autres variables, que la DMO du col fémoral était plus élevée chez les sujets ayant un syndrome métabolique [4]. Dans l'étude de cohorte Camargo, les femmes avec syndrome métabolique avaient une DMO élevée au niveau de la hanche totale, col fémoral et le rachis lombaire après ajustement avec l'âge par rapport aux femmes sans SM [5]. D'autre part, les hommes avec SM ont une faible DMO au niveau du col fémoral dans l'étude Rancho Bernardo après ajustement pour l'indice

de masse corporelle (IMC) [6]. En outre, une étude coréenne récente a indiqué que les femmes avec syndrome métabolique ont également une faible DMO au rachis lombaire [7].

La présence conjointe des deux maladies laisse penser à des facteurs de risque et des mécanismes physiopathologiques communs, tels que le tabagisme, la sédentarité, la carence en hormones sexuelles, inflammation de bas grade, et une augmentation du stress oxydatif [8–11]. La preuve cumulative a démontré que l'augmentation de la perte osseuse et une masse osseuse plus faible sont associés à une mortalité cardiovasculaire [12, 13] et que le risque accru d'événements cardiovasculaires est proportionnel à la gravité de l'ostéoporose au moment du diagnostic [14]. Le SM est caractérisé par un état pro-inflammatoire qui affecte négativement le risque cardiovasculaire [15], et l'ostéoporose est liée à l'inflammation [16,17].

Des cytokines pro-inflammatoires régulent positivement les activateurs des récepteurs de facteur nucléaire kappa ligand (RANKL), ce qui conduit à une augmentation de la résorption osseuse et à l'ostéoporose [18–20]. En outre, parce que le syndrome métabolique est constitué de plusieurs composants individuels qui pourraient avoir leur propre relation indépendante avec la perte osseuse, l'association possible de chacun d'eux avec la maladie du squelette est également à considérer. Certains de ses composants ont été étudiés tels que l'obésité et le diabète.

Malgré le risque élevé de fracture chez les femmes diabétiques type 2, l'hyperinsulinémie accompagnée au SM augmente la densité minérale osseuse (DMO) [21]. L'obésité abdominale, qui est une composante essentielle de syndrome métabolique, possède des caractéristiques contradictoires qui peuvent affecter le métabolisme osseux : la charge mécanique et l'aromatisation périphérique, qui sont connus pour

avoir un effet protecteur contre l'ostéoporose, alors que l'inflammation de bas grade, est néfaste pour la santé des os [22–24].

L'équilibre entre la protection éventuelle accordée par l'augmentation du poids du corps et les dommages causés par l'état inflammatoire a conduit à des résultats controversés dans les études cliniques visant à évaluer la densité minérale osseuse [25].

La contradiction de ces résultats ainsi que l'absence de données au sein de la population marocaine nous pousse à explorer l'association entre le SM et la DMO.



Le syndrome métabolique et l'ostéoporose sont reconnus comme deux problèmes majeurs de santé publique dans de nombreux pays. L'association entre la qualité de l'os et les composants du syndrome métabolique a fait l'objet de plusieurs études dans notre contexte.

## **I. LE SYNDROME METABOLIQUE :**

### **1-Definition selon National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) (tableau 1).**

Le syndrome métabolique (SM), est un désordre multifactoriel, caractérisé par la coexistence à degrés variables d'une obésité abdominale, une hypertriglycéridémie, un taux bas de lipoprotéines de haute densité (HDL), une pression artérielle élevée et une hyperglycémie à jeun [26].

**Tableau 1 : Définitions du syndrome métabolique selon NCEP/ATP III 2005:**

#### **National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III 2005.**

<b>paramètres</b>	<b>NECP /ATPIII</b>
Nombre d'anomalie	≥ 3 des signes suivants :
Glucose	≥ 100 mg/dl ou traitement antidiabétique
HDL cholestérol	< 40 mg/dl (homme); HDL cholestérol < 50mg/dl (femme) ou traitement pour HDL cholestérol bas
Triglycérides	≥ 150 mg/dl ou traitement hypolipémiant
Obésité	TT ≥ 102 cm (homme), ou = 80 cm (femme)
Tension artérielle	≥ 130/85 mm Hg ou traitement pour HTA



## **2-les autres définitions**

Le syndrome métabolique se définit par la présence de facteurs de risque cardiovasculaire dont une obésité abdominale, une dyslipidémie (augmentation du LDL cholestérol, baisse du HDL), une augmentation de la pression artérielle et de la glycémie qu'il a été proposé de regrouper dans une entité unique (OMS 1999).

Les experts de l'International Diabetes Federation (IDF) ont choisi d'insister particulièrement sur l'excès de tissu adipeux abdominal: l'augmentation, même modérée, du tour de taille est un critère obligatoire auquel doivent s'associer au moins deux autres anomalies [27].

L'absence de consensus dans la définition du syndrome métabolique est un handicap pour le dépistage. La définition de l'ATP III permet un diagnostic plus pratique, mais moins précis, que celle de l'OMS, tandis que la prévalence du SM semble moins importante selon les critères de l'OMS.

**Tableau 2 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon différents groupes d'experts :**

<b>OMS</b>	<b>EGIR</b>	<b>NCEP-ATPIII</b> (modifiée 2004 par AHA)	<b>IDF</b>
Insulinémie: clamp < Q1 ou GAJ $\geq 110$ mg/dl ou HGPO (2h) $\geq 140$ mg/dl + 2 autres critères (parmi les 4 suivants)	Insulinémie jeun $\geq$ Q4 + 2 autres critères (parmi les 4 suivants)	$\geq 3$ critères Parmi les 5 suivants	Tour de taille élevé : $\geq 94$ cm(H) $\geq 80$ cm(F) + 2 autres critères (parmi les 4 suivants)
TG $\geq 150$ mg/dl et/ou	GAJ $\geq 100$ mg/dl (l'exclusion du diabète) TG $\geq 180$ mg/dl et/ou	GAJ $\geq 100$ mg/dl TG $\geq 1,5$ g/l ou sous traitement	GAJ $\geq 100$ mg/dl TG $\geq 150$ mg/dl
HDL-C : $\leq 35$ mg/dl(H) $\leq 40$ mg/dl(F)	HDL-C $< 40$ mg/dl	HDL-C $< 40$ mg/dl(H) $< 50$ mg/dl(F) et/ou Traitement d'hypoHDLémie	HDL-C $\leq 40$ mg/dl(H) $\leq 50$ mg/dl(F) et/ou Traitement l'hypoHDLémie
PA $\geq 140/90$ mmHg	PA $\geq 140/90$ mmHg et/ou traitement anti-HTA	PA $\geq 130/85$ mmHg et/ou traitement anti-HTA	PA $\geq 130/85$ mmHg et/ou traitement anti-HTA
Taille/hanche : $> 0,90$ (H) $> 0,85$ (F) Et/ou IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	Tour de taille: $\geq 94$ cm(H) $\geq 80$ cm(F)	Tour de taille: $\geq 102$ cm(H) $\geq 88$ cm(F)	
micro albuminurie $> 20$ mg/min ou albumine/créatinine urinaire $\geq 30$ mg/g			

### 3-Epidémiologie:

La prévalence du syndrome métabolique dépend de sa définition, de l'âge et du sexe, ce qui complique les comparaisons entre les pays. Aux **Etats-Unis**, il concerne globalement 30 % de la population, avec une prévalence de 7 % dans la tranche d'âge 20-29 ans et qui culmine à 44 % pour les 60-69 ans. En **France**, quelques données sont disponibles notamment au travers des études DATA Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome (**DESIR**) et Monitoring of Trends and Déterminants in Cardiovascular Diseases(**MONICA**) Selon les critères NCEP/ATPIII, la prévalence du syndrome métabolique est estimée à 16 % chez les hommes et 11 % chez les femmes selon l'étude DESIR, et à 22,5 % et 18,5 % respectivement selon l'étude MONICA.

Le risque de développer un syndrome métabolique est plus élevé en cas de surpoids et d'obésité : dans une étude américaine portant sur 3 305 sujets noirs, 3477 Mexicains et 5 581 sujets blancs de plus de 20 ans, la prévalence du syndrome métabolique est de 22,8 % chez les hommes et de 22,6 % chez les femmes. Chez les sujets de poids normal, elle est de 4,6 % (hommes) et de 6,2 % (femmes) contre 22,4% (risque relatif [RR] = 5,2) et 28,1% (RR = 5,4) chez les sujets en surpoids. En cas d'obésité, la fréquence est encore plus élevée puisque 59,6 % des hommes et 50 % des femmes de cette population sont touchés. De manière concordante, une étude française a montré que l'évolution du poids est un puissant déterminant de l'apparition ou au contraire de l'atténuation des critères définissant le syndrome métabolique : une prise de 1 kilo sur 6 ans s'accompagne d'une augmentation de 22 % du risque de développer un syndrome métabolique.

Enfin, il faut signaler une forte expansion du syndrome métabolique dans les régions du monde concernées par des problèmes de malnutrition et d'accès à l'information médicale. Ainsi, **les pays en voie de développement** sont touchés par

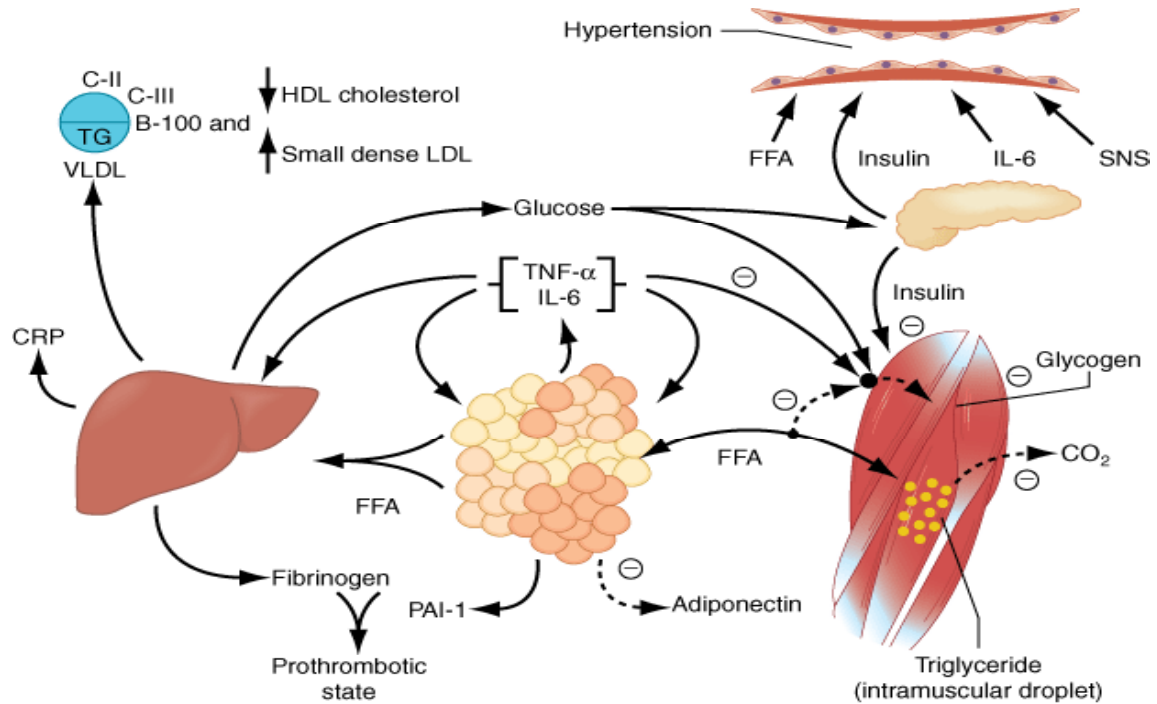
une augmentation rapide de l'incidence du diabète et des maladies cardiovasculaires [28–29].

#### **4– PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME METABOLIQUE :**

La physiopathologie du syndrome métabolique privilège le rôle causal du tissu adipeux dans plusieurs de ces anomalies. Ce tissu, outre ses fonctions importantes dans le métabolisme lipidique, joue un rôle endocrine majeur et impliqué, en particulier, dans le contrôle de la sensibilité à l'insuline et le métabolisme hépatique et musculaire. Les adipocytes secrètent **de l'adiponectine (figure 1)** qui favorise l'utilisation des acides gras au niveau hépatique et musculaire et l'effet de l'insuline. En situation d'hypertrophie des adipocytes, la sécrétion locale de chimiokines et de cytokines pro inflammatoires induit un recrutement de cellules macrophagiques qui vont amplifier leur sécrétion (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  en particulier).

Le tissu adipeux présente alors un état inflammatoire chronique qui va induire une résistance à l'insuline des adipocytes, diminuer la sécrétion d'adiponectine et augmenter la production d'acides gras libres (AGL).

Ces modifications se répercutent au niveau hépatique, conduisant à une stéatose, favorisant l'évolution vers une stéatohépatite (NASH) et au niveau du muscle une accumulation intra myocytaire de triglycérides et une résistance à l'insuline (figure 1). Ces modifications favorisent également une hyperproduction hépatique de VLDL, des modifications du HDL- et LDL-cholestérol dans le cadre d'une dyslipidémie athérogène.



**Figure 1 : Physiopathologie du Syndrome métabolique**

Dans la paroi artérielle, les anomalies lipidiques et des cytokines, soit circulantes, soit produites localement par le tissu adipeux périvasculaire, participent aux atteintes vasculaires et au processus d'athérogenèse.

Les pistes thérapeutiques proposées reposent en partie sur la prise en compte de ces différents mécanismes physiopathologiques [30].

Différents facteurs sont impliqués dans la survenue du SM, dont beaucoup sont acquis et reliés au mode de vie, avec un impact majeur de l'alimentation et de la sédentarité. Récemment, une controverse a vu le jour sur l'intérêt de porter un diagnostic de syndrome métabolique plutôt que d'identifier chacune de ses composantes individuellement [31].

Dernièrement, l'obésité abdominale semble être l'hypothèse la plus retenue puisqu'elle apparaît selon plusieurs études comme l'élément central du SM et comme la meilleure prédictrice de la dégradation d'un ou plusieurs autres composants du SM (Maison coll.2001, Palaniappan et coll. 2004, Hillier et coll. 2006). De plus, Cameron et coll. (2008) suggèrent à partir de leur étude longitudinale que l'obésité abdominale précéderait l'apparition des autres composants du SM.

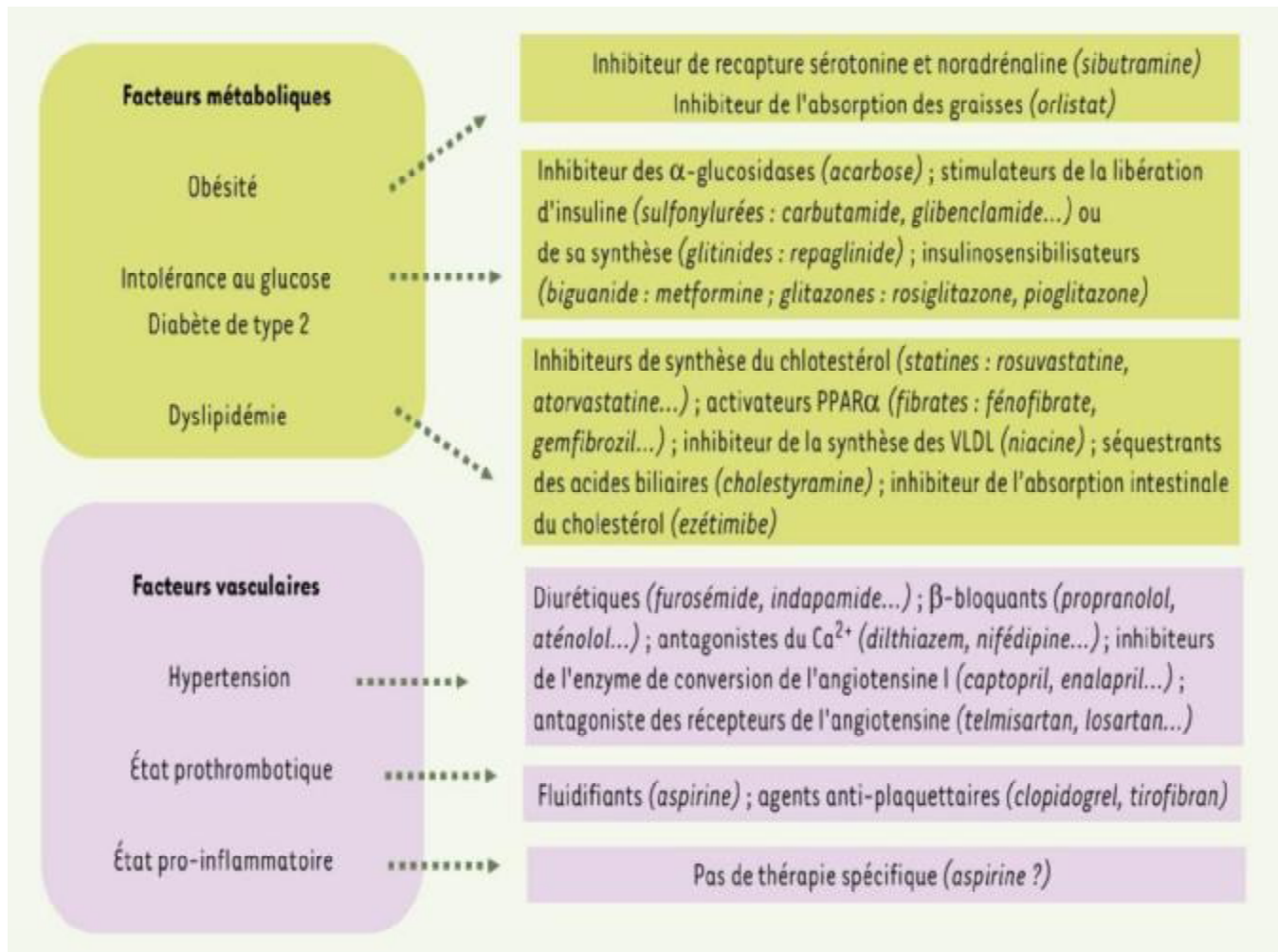
### **5- Prise en charge du SM :**

Sa gravité résulte de la fréquence des complications cardiovasculaires.

La prise en charge repose en premier lieu sur les règles hygiéno diététiques et la pratique régulière de l'exercice physique ainsi que sur le traitement des altérations métaboliques spécifiques.

Les nouvelles classes pharmacologiques qui viennent enrichir l'arsenal thérapeutique semblent prometteuses dans le traitement de l'insulino résistance.

Au-delà des interventions hygiéno-diététiques, la plupart des traitements actuels sont focalisés sur un seul facteur de risque, et ne satisfont pas réellement le besoin médical : certaines classes d'antidiabétiques, d'hypolipémiants ou d'antihypertenseurs ont prouvé leur efficacité en prévention secondaire, contre la survenue d'événements cardiovasculaires, mais dans leurs indications respectives, et non spécifiquement chez les patients présentant un SM. La plupart des patients présentant un SM nécessitent une thérapie médicamenteuse associée à des mesures alimentaires ; quelques stratégies multifactorielles pourraient étoffer l'arsenal thérapeutique existant, essentiellement constitué de composés ciblant un facteur de risque spécifique.



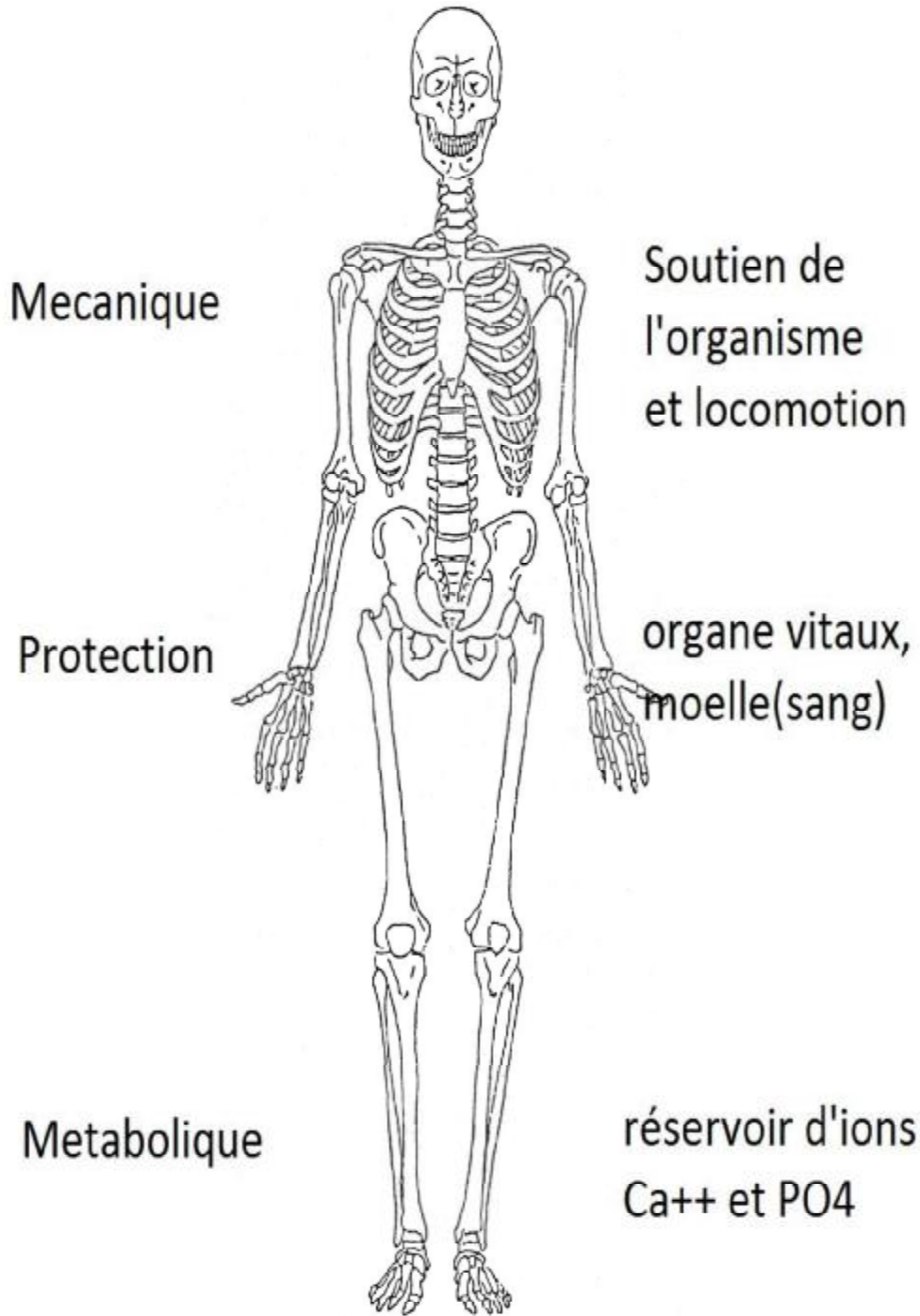
**Figure2 : Composantes du syndrome métabolique, traitements médicamenteux et mécanismes d'action.**

## II. PHYSIOLOGIE DU TISSU OSSEUX :

Le tissu osseux est un tissu conjonctif dont la composition, l'organisation et la dynamique assurent sa fonction mécanique de soutien et son rôle dans l'homéostasie minérale. En outre, le tissu osseux renferme la moelle, siège de l'hématopoïèse. Tout au long de la vie, l'os est constamment détruit puis reconstruit au cours des différentes phases du remodelage osseux. Chez l'adulte, le remodelage osseux fait suite au modelage qui se déroule jusqu'à la fin de la croissance. Un bon équilibre entre les phases de résorption et de formation permet à l'os de conserver ses propriétés mécaniques. D'autre part, grâce au remodelage, l'os joue un rôle important de réserve calcique capable selon les besoins de libérer ou d'incorporer du calcium.

Le système osseux a deux missions essentielles. La première est d'ordre mécanique puisqu'elle consiste en une structure rigide (le squelette) servant de support à nos muscles afin de nous permettre de nous mouvoir, tandis que la deuxième est physiologique puisqu'elle vise à réguler, entre autres, les taux de phosphate et de calcium dans le corps par le biais de l'homéostasie.





**Figure 3 : fonctions physiologiques de l'os**

## **1- La Composition du tissu osseux :**

L'os est un tissu hautement organisé, au système métabolique très actif. Il est constitué de deux parties principales : l'une minérale (ou inorganique) représentant 65% de sa masse totale, composée majoritairement de cristaux d'hydroxyapatites ; et l'autre organique, le collagène représentant 20% de sa masse totale, composé de deux protéines de nature collagénique et non collagénique.

### **1-a- Trame protéique :**

Elle est constituée essentiellement des fibres de collagène de type I qui représentent environ 90 % de la phase organique de l'os entourées d'une substance fondamentale interfibrillaire. Les fibres de collagène sont arrangées parallèlement au sein d'une même lamelle osseuse, mais leur orientation varie d'une lamelle à l'autre, ce qui confère à l'os sa structure lamellaire, mais surtout, c'est le collagène qui donne à l'os sa résistance à la tension. La substance fondamentale interfibrillaire est constituée de composants variés tels que des glycoprotéines (ostéonectine, ostéopontine, sialoprotéine osseuse), des protéines contenant des résidus d'acide glutamique carboxylé (ostéocalcine), des phosphoprotéines, des phospholipides, des protéoglycanes, des cytokines et des facteurs de croissance.

La plus abondante des protéines est l'ostéocalcine qui représente 10 à 20% des protéines non collagéniques. Elle jouerait un rôle dans l'attraction des ostéoclastes dans les foyers de résorption et dans la minéralisation.

Plusieurs protéines non collagéniques telles l'ostéopontine, la sialoprotéine, la thrombospondine et la fibronectine renferment une séquence arginine-glycine acide aspartique (RGD). Cette séquence RGD caractérise les protéines d'adhésion cellulaire est reconnue par certaines protéines membranaires appelées intégrines. Ainsi, les intégrines présentes à la surface des ostéoblastes permettraient leur attachement à la matrice extracellulaire.

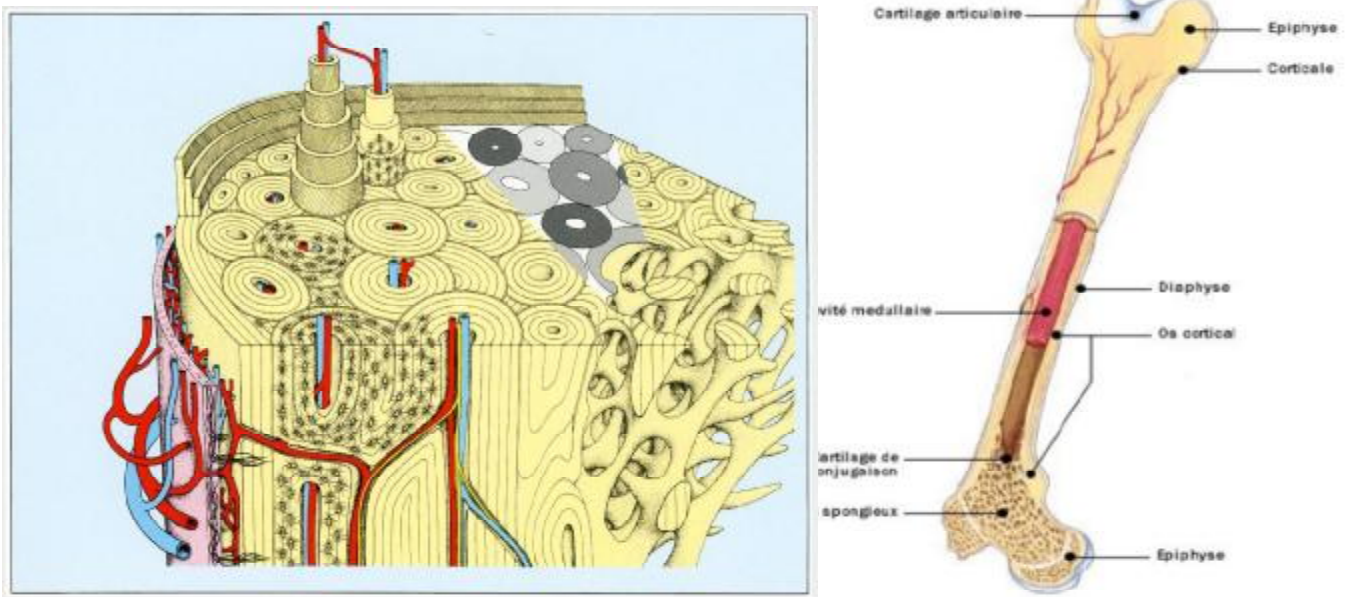
Des facteurs de croissance et des cytokines (transforming growth factor  $\beta$  ou TGF $\beta$ , insulin-like growth factor ou IGF, ostéoprotégérine, tumor necrosis factor ou TNF, les interleukines et les bone morphogenic proteins ou BMP) sont également présents en petites quantités dans la matrice osseuse. Ces facteurs protéiques jouent un rôle important dans l'activation et la différenciation cellulaire et interviennent dans le couplage entre la formation et la résorption.

### **1-b- Substance minérale :**

La phase inorganique de la matrice osseuse confère à l'os sa rigidité et sa résistance mécanique et représente aussi une importante réserve minérale.

En effet, environ 99 % du calcium de l'organisme, 85 % du phosphore, entre 40 et 60 % du sodium et du magnésium sont incorporés dans les cristaux qui constituent la substance minérale osseuse. Elle est essentiellement composée de phosphate de calcium cristallisé sous forme d'hydroxyapatite. Ces cristaux prennent forme lors des phases de minéralisation de l'os.

## 2- La Structure du tissu osseux



**Figure 4 : structure macroscopique et microscopique de l'os**

### 2-a- Texture de l'os

L'os tissé ou « woven bone » est un os immature, non lamellaire caractérisé par une disposition anarchique des fibres de collagène. Il est normalement présent chez l'embryon et chez l'enfant où il est progressivement remplacé par de l'os lamellaire, mais on le trouve également au niveau des cals de fractures, de certaines tumeurs osseuses primitives ou secondaires et la maladie osseuse de Paget. L'os adulte normal est constitué d'os lamellaire résultant de l'orientation différente des fibres de collagène dans deux lamelles contiguës. Cette texture lamellaire confère à l'os sa résistance mécanique.

## **2-b- Architecture de l'os :**

Elle s'organise en quatre compartiments. L'os compact et l'os trabéculaire diffèrent selon l'agencement des lamelles osseuses. La zone intermédiaire entre corticales et spongieux est l'endoste. L'enveloppe externe des os est le périoste.

Le remodelage osseux s'exerce dans ces quatre compartiments mais à des degrés différents.

### **2- b-1 – L'os compact :**

C'est l'os des corticales, quantitativement le plus important (80% du poids du squelette). Il est formé par la juxtaposition d'ostéons, unités structurales élémentaires de l'os cortical dans lesquels les lamelles osseuses sont disposées de façon concentrique autour d'un canal central appelé canal de Havers où circulent les vaisseaux. Les canaux de Havers sont reliés entre eux par des canaux transversaux, les canaux de Volkmann.

L'évolution de l'os cortical diffère selon le sexe ; chez l'homme on observe qu'il existe au cours du vieillissement une plus forte apposition périostée, une moindre résorption endocorticale, une moindre porosité corticale ; il en résulte une augmentation du diamètre des os longs et surtout une meilleure résistance à la flexion (alors que celle-ci décline de 3,3 % tous les 10 ans chez la femme, elle s'améliore de 2,1 % tous les 10 ans chez l'homme...)

### **2- b-2 – L'os trabéculaire**

Appelé également os spongieux, il est constitué d'un réseau tridimensionnel de travées osseuses faites d'unités structurales élémentaires en plaques ou en arches, à texture lamellaire régulière. Entre les travées osseuses se trouve la moelle hématopoïétique [32].

La microarchitecture de l'os trabéculaire peut être étudiée sur des coupes de biopsie osseuse trans iliaques, soit en 2 D, soit en 3 D. On peut ainsi calculer le

volume osseux, mesurer le nombre et l'épaisseur des travées ; la diminution du volume trabéculaire ou l'amincissement des travées constituent un facteur de risque important de fragilité osseuse. Cette approche montre que la fragilité osseuse chez l'homme, est très largement sous la dépendance de la microarchitecture trabéculaire ; à densité osseuse similaire la perforation des travées et la rupture de la connectivité du réseau multiplient par 2 le risque de fractures vertébrales.

### **3-Les Cellules osseuses (figure 5)**

A fin d'assurer à l'os un développement et une adaptation continue, il est nécessaire qu'il puisse avoir à disposition un certain nombre de cellules actives. Ces cellules sont présentes dans la moelle osseuse et sont recrutées à mesure de leur nécessité. Il existe cinq cellules principales servant au modelage et au remodelage osseux dont on peut décrire leurs fonctions, leurs origines et quelques-unes de leurs caractéristiques.

#### **3- a- Ostéoclastes**

Ce sont les cellules responsables de la résorption osseuse [33]

L'ostéoclaste est une grosse cellule multinuclée pouvant renfermer de 2 à 30 noyaux et riche en enzymes lysosomales telles la phosphatase acide tartrate résistante ou la catépsine et des collagénases. D'origine hématopoïétique, il appartient à la famille des monocytes/macrophages.

L'ostéoclaste est visible au fond des lacunes de résorption appelées lacunes de Howship, au contact de la matrice osseuse calcifiée. La zone de contact est caractérisée par la présence de nombreuses vacuoles intracytoplasmiques et une bordure plissée. À ce niveau, l'ostéoclaste est capable d'acidifier le milieu extracellulaire par la sécrétion de protons grâce à une pompe à protons, ce qui permet la solubilisation de la fraction minérale. La digestion de la trame organique

s'effectue ensuite sous l'action des enzymes protéolytiques contenues dans les lysosomes.

### **3-b- Ostéoblastes**

L'ostéoblaste est la cellule sécrétrice des constituants de la matrice organique, ne pouvant se reproduire. Son origine est mésenchymateuse et il dérive d'une cellule souche pluri potentielle commune aux chondrocytes, fibroblastes, myocytes et adipocytes. De forme allongée ou cuboïdale, les ostéoblastes tapissent la surface osseuse en cours de formation. Leur cytoplasme renferme un abondant réticulum endoplasmique granuleux, un appareil de Golgi très développé et de nombreuses mitochondries témoins d'une synthèse protéique importante. Leur fonction principale est la synthèse de la trame protéique de l'os (collagène et protéines non collagéniques). À l'issue de la période de formation, les ostéoblastes peuvent se transformer en cellules bordantes ou en ostéocytes.

### **3- c- Ostéocytes**

Ils proviennent de la transformation de certains ostéoblastes, emmurés dans le tissu osseux, à l'intérieur d'une lacune périostéocytaire. Au cours de cette transformation, les ostéoblastes perdent une grande quantité de leurs organites. Ils possèdent de nombreux et fins prolongements cytoplasmiques qui leur permettent d'établir des contacts avec les autres ostéocytes et les cellules bordantes qui recouvrent la surface osseuse. Le cytoplasme des ostéocytes renferme un abondant cytosquelette.

Les ostéocytes interviennent essentiellement dans la transmission des signaux mécano sensoriels et dans les échanges entre les cellules et le micro environnement. En effet, plusieurs études montrent que ces cellules sont sensibles au stress mécanique et aux mouvements de fluides. Elles sont également capables de synthétiser certaines molécules, notamment en réponse à un stimulus mécanique et de jouer un rôle dans les échanges calciques entre le tissu osseux et le sang.

Ces cellules pourraient exercer une influence importante sur la vitalité des autres cellules osseuses. Il est possible aussi que ce soit l'apoptose des ostéocytes qui constitue le facteur déclenchant l'ancrage des ostéoclastes sur les surfaces osseuses et la mise en place du processus de résorption et de remodelage.

### **3-d- Cellules bordantes**

Elles recouvrent les surfaces osseuses en phase quiescente. Ce sont des cellules aplaties, avec un cytoplasme pauvre dont la principale fonction serait d'assurer la communication entre la surface osseuse, l'environnement cellulaire et les ostéocytes emmurés dans la matrice osseuse. Elles jouent également un rôle durant la phase initiale du remodelage osseux. Sous l'effet de certains stimuli, elles libèrent la surface osseuse permettant ainsi l'attraction des ostéoclastes.



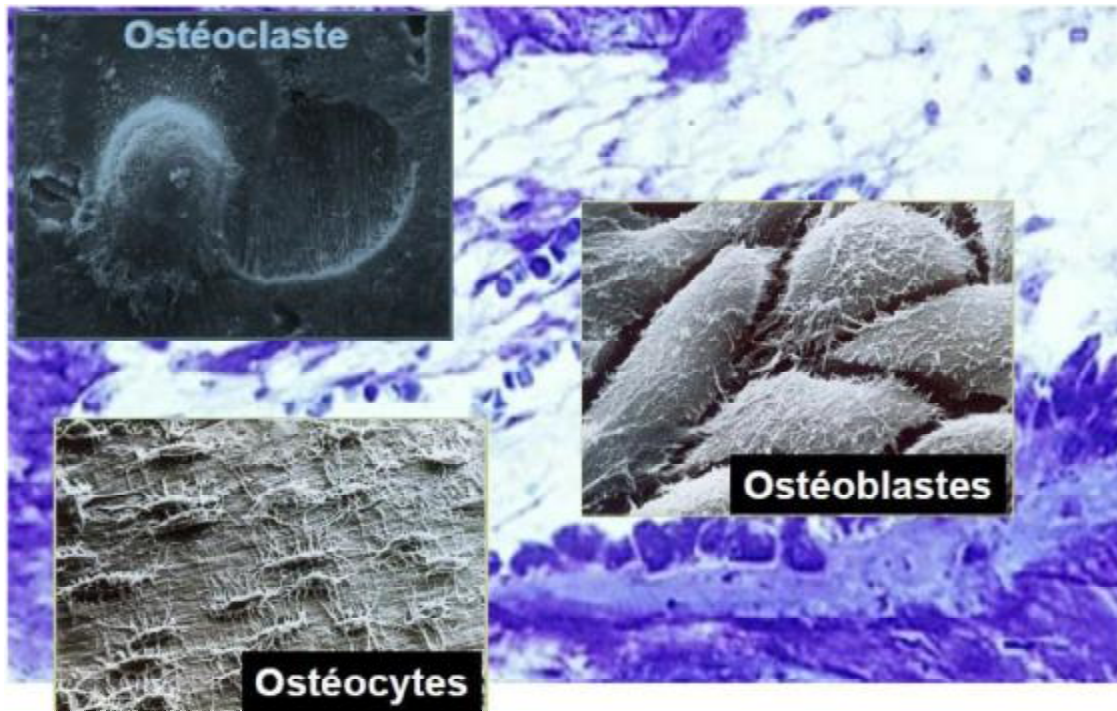


Figure 5 : les cellules osseuses

## **4- MODELAGE ET REMODELAGE OSSEUX**

Pendant l'enfance, le modelage et le remodelage osseux coexistent, alors que chez l'adulte seul le remodelage persiste.

### **4-a-Modelage osseux :**

Il assure la formation des os in utero et pendant l'enfance jusqu'à la maturité du squelette à l'adolescence.

Il résulte de deux mécanismes, l'ossification endochondrale et l'ossification de membrane. L'ossification endochondrale assure la formation des os longs chez l'embryon.

L'ossification de membrane siège au niveau des os plats et contrairement à l'ossification endochondrale, les cellules mésenchymateuses se différencient directement en ostéoblastes qui élaborent une matrice osseuse de texture tissée.

Plus tard, à l'issue d'une séquence classique de remodelage, cet os tissé est progressivement remplacé par un os mature lamellaire.

### **4-b- Remodelage osseux :**

L'os est le siège de remaniements permanents, tout au long de la vie. Ce processus permet de préserver les propriétés biomécaniques du tissu osseux et d'assurer l'homéostasie minérale. La séquence du remodelage osseux se déroule selon une chronologie bien précise en un même site résultant de l'activité d'une unité multicellulaire de base (basic multicellular unit ou BMU). Cette activité de remodelage donne naissance aux unités de base du tissu osseux appelées ostéons dans l'os cortical et unités structurales élémentaires (basic structure unit ou BSU) dans l'os spongieux. Le remodelage osseux, qui a lieu tout au long de la vie, permet de remplacer, via un "front de résorption", de l'os "ancien" aux propriétés (mécaniques notamment) dégradées par du nouveau tissu osseux. La matrice osseuse se renouvelle avec une périodicité de quelques années [34].

Elle débute par une phase d'activation des ostéoclastes qui conduit à la résorption osseuse suivie d'une phase de transition qui aboutit au recrutement des cellules ostéoprogénitrices (OMG), puis à la formation et à la minéralisation d'une nouvelle matrice osseuse. À chaque instant, environ 5 % des surfaces intra corticales et 20 % des surfaces trabéculaires sont le siège d'un remodelage.

Ce processus implique un couplage étroit entre la phase de résorption et la phase de formation. La durée moyenne d'une séquence de remodelage est de 4 à 6 mois.

Le déroulement du remodelage est contrôlé par les cellules osseuses, par un réseau complexe de facteurs hormonaux et locaux (cytokines et facteurs de croissance) présents au sein du microenvironnement médullaire, par des molécules supports et par des contraintes mécaniques. Le déséquilibre du remodelage physiologique peut, suivant sa sévérité, être responsable de fractures multiples avec ou sans traumatisme majeur. Les ostéopathies les plus fréquentes dérivent d'une balance négative entre résorption ostéoclastique et formation ostéoblastique ; c'est le cas des ostéoporoses et des ostéolyses tumorales (myélome, métastases osseuses du cancer du sein). D'autres pathologies présentent une balance positive entre résorption et formation : ostéopétroses et ostéocondensations tumorales (métastases du cancer prostatique).

#### ***4-c- Phases du remodelage osseux (figure 6)***

##### ***4-c-1 Phase d'activation :***

La séquence du remodelage débute en un point d'une surface osseuse quiescente recouverte par des cellules bordantes. Ces cellules seraient capables de percevoir un signal d'initiation dont la nature exacte est inconnue mais qui pourrait être de nature hormonale, transmis par des cytokines produites localement ou relever d'un stimulus mécanique. La captation de ce signal conduirait à la

dégradation de la fine couche de matrice non minéralisée située sous les cellules bordantes, exposant ainsi la matrice minéralisée à l'action des ostéoclastes. Cette phase dure deux à trois jours.

#### **4-c-2 Phase de résorption :**

Elle débute par l'activation des précurseurs ostéoclastiques présents dans la moelle osseuse au site de remodelage et conduit à leur différenciation en ostéoclastes matures et à leur attachement à la surface osseuse. Les mécanismes contrôlant l'ostéoclastogenèse sont encore mal connus.

Toutefois, des études récentes ont montré que la différenciation et l'activité ostéoclastiques sont modulées par des facteurs libérés par les cellules stromales de la lignée ostéoblastique. Leur synthèse varie avec l'âge et est modulée par certaines hormones telles les oestrogènes. Ainsi, la synthèse d'interleukine 6 (IL-6) est stimulée par la parathormone et la 1,25 dihydroxyvitamine D3.

Les cellules stromales ostéoblastiques synthétisent également le macrophage-colonystimulating factor (M-CSF) qui est un stimulateur de la résorption. D'autres cytokines de type TNF- $\alpha$  produites par les monocytes ont un effet mitogénique sur les précurseurs ostéoclastiques et régulent la production de M-CSF et IL-11 par les cellules stromales. Ces cytokines agissent par l'intermédiaire des voies de signalisation gp130. Les cellules stromales ostéoblastiques expriment également les activateurs des récepteurs de facteur nucléaire kappa ligand (RANKL) qui stimule l'ostéoclastogenèse en agissant sur RANK situé à la surface des précurseurs ostéoclastiques mononucléés. À l'inverse, l'ostéoprotégérine (OPG), facteur soluble également produit par les cellules ostéoblastiques agit comme un antagoniste de RANK ligand. La production de RANK ligand et de l'ostéoprotégérine par les cellules stromales ostéoblastiques est sous la dépendance des hormones et des cytokines qui contrôlent la résorption osseuse.

Une fois attaché à la matrice osseuse, l'ostéoclaste crée un Microenvironnement acide qui permet la dissolution de la phase inorganique qui précède la dégradation de la fraction protéique de la matrice osseuse grâce à l'équipement enzymatique de l'ostéoclaste. La lacune de résorption ainsi créée est appelée lacune de Howship. La phase de résorption dure environ 30 jours.

#### **4-c-3 Phase de réversion :**

C'est durant cette phase de transition qu'intervient le couplage entre résorption et formation. Il a été suggéré que les facteurs favorisant la formation osseuse soient intégrés dans la matrice osseuse et relargués durant la phase de résorption. Cela concernerait en particulier les insulin-like growthfactors (IGF), les fibroblast growth factors (FGF), le transforming growth factor- $\beta$  (TGF  $\beta$ ), les bone morphogenic proteins (BMP) et le platelet derived growth factor (PDGF).

La surface osseuse ainsi libérée par les ostéoclastes et correspondant au fond de la lacune de Howship, appelée ligne cémentante, est riche en éléments tels que l'ostéoponie qui activerait les ostéoblastes.

Après 1 à 2 semaines, cette phase aboutit au recrutement des cellules ostéoprogénitrices dans la moelle osseuse.

#### **4-c-4 Phase de formation :**

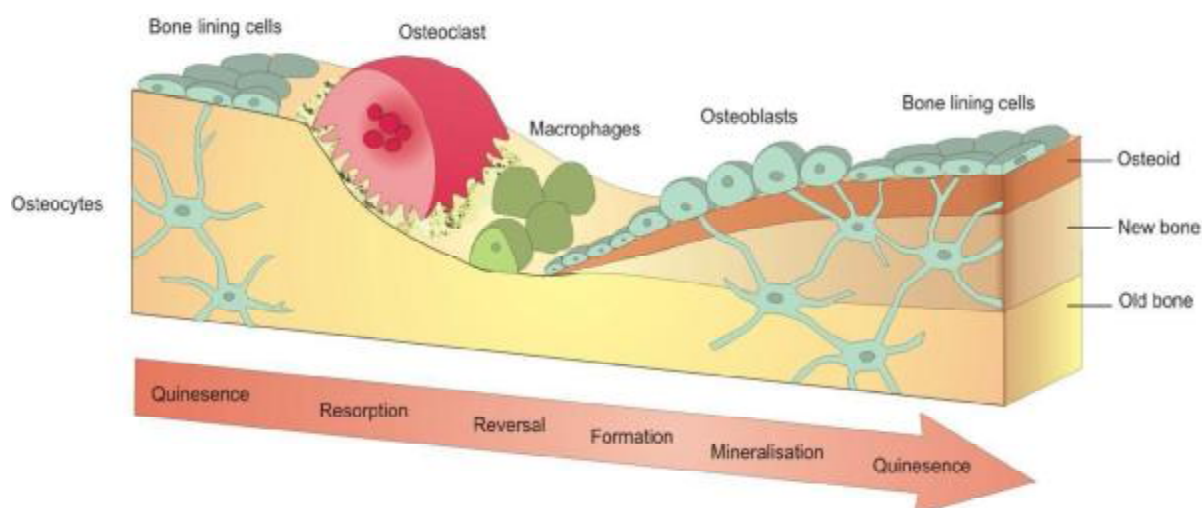
Elle débute par la prolifération des cellules ostéoprogénitrices qui vont ensuite tapisser le fond de la lacune de Howship, au niveau de la ligne cémentante. Les ostéoblastes vont alors synthétiser les constituants de la matrice protéique osseuse non encore minéralisée appelée ostéoïde. La vitesse d'apposition de la matrice par les ostéoblastes est de 2 à 3 $\mu$ m/j.

Puis après un délai de 10 à 15 jours, le tissu ostéoïde se minéralise par l'apposition de cristaux d'hydroxyapatite dans les espaces interfibrillaires du collagène. Cette étape de minéralisation comporte une phase rapide appelée

minéralisation primaire puis se poursuit plus lentement pendant une durée variable appelée minéralisation secondaire. La durée de la minéralisation secondaire est liée à la fréquence du remodelage. La durée de la phase d'ostéoformation est de 4 à 5 mois.

#### 4-c-5 Phase quiescente :

Une fois la phase de formation achevée, les ostéoblastes laissent la place aux cellules bordantes qui vont recouvrir la surface osseuse et demeurer quiescentes jusqu'à une prochaine activation focale des ostéoclastes.



**Figure 6 : Phases du remodelage osseux [35]**

#### 4-d- Contrôle du remodelage osseux :

Le remodelage osseux est sous différentes influences : hormonales, micro environnementales et mécaniques. Toutes les hormones et les facteurs locaux qui agissent sur les ostéoclastes et sur leur activité lytique ont également une action sur la triade RANK/RANKL/OPG qui régule le remaniement osseux.

##### 4- d-1 Mécanisme hormonal :

C'est le résultat du maintien de l'homéostasie par l'action de la

Parathormone (PTH) et de la calcitonine, sécrétée par les glandes parathyroïdes et la glande thyroïde respectivement.

L'hypocalcémie stimule la sécrétion de la PTH qui stimule à son tour l'activité des ostéoclastes, qui libèrent alors du calcium dans le sang en digérant la matrice osseuse et rétablissent la concentration ionique adéquate. La PTH inhibe la sécrétion de l'OPG et active l'expression de RANKL (Fu, et coll., 2002). L'hypercalcémie, stimule la sécrétion de calcitonine qui provoque une inactivation des ostéoclastes en les décollant des surfaces osseuses.

La 1,25(OH) 2D, à dose physiologique, inhibe la stimulation de l'expression de RANKL par la PTH et donc augmente la formation osseuse. A dose élevée, supra physiologique, le métabolite actif de la vitamineD, la 1,25(OH) 2D au contraire, augmente l'expression de RANKL en présence de PTH et accélère la résorption osseuse (Suda, et coll. ,2003). Les cytokines inflammatoires, IL-1 et TNF $\alpha$  augmentent la destruction osseuse en stimulant la synthèse de M-CSF et de RANKL par les précurseurs ostéoblastiques médullaires, ce qui renforce le nombre et l'activité des ostéoclastes (Khosla, 2001).

#### **4-d-2 Réponse aux sollicitations mécaniques :**

Il s'agit de l'application de la loi de Wolf qui avait montré que les travées osseuses sont alignées selon les lignes de contrainte et qu'une modification des contraintes entraîne des redistributions des trajets trabéculaires. L'absence totale de sollicitation expliquerait l'acquisition d'une perte osseuse massive (cas des paraplégiques).

#### **4-d-3 Marqueurs du remodelage osseux :**

Les marqueurs osseux sont traditionnellement classés en marqueurs de la formation ou en marqueurs de la résorption car ils représentent plus spécifiquement

l'une ou l'autre des deux activités cellulaires osseuses malgré le couplage étroit entre les deux phénomènes.

Les marqueurs les plus intéressants pour la formation osseuse sont l'ostéocalcine, la phosphatase alcaline osseuse et le pro peptide N-terminal du procollagène de type I (PINP). Ceux pour la résorption osseuse sont généralement les produits de dégradation du collagène de type I comme la désoxypyridinoline et les télépeptides associés (CTX et NTX).



#### 4-d-4 Vieillesse osseuse (figure 7)

Un juste équilibre entre les activités de résorption et de formation assure le maintien de la masse osseuse, mais cet équilibre n'est plus respecté au cours du vieillissement. Il se produit avec l'âge et dans les deux sexes, une diminution progressive de l'épaisseur des unités structurales élémentaires alors que la profondeur des lacunes de résorption ne diminue pas. Il en résulte un déficit de chaque unité structurale élémentaire.

En outre, chez la femme, au cours de la ménopause, la chute du taux des oestrogènes induit une accélération du remodelage osseux qui a pour conséquence une accentuation de la perte osseuse élémentaire. Ce processus conduit à un amincissement et à une perforation des travées osseuses et donc une détérioration de la microarchitecture osseuse. Il en résulte une fragilisation du squelette qui ne peut plus assurer ses fonctions de soutien, ce qui se traduit par la survenue de fractures le plus souvent vertébrales.

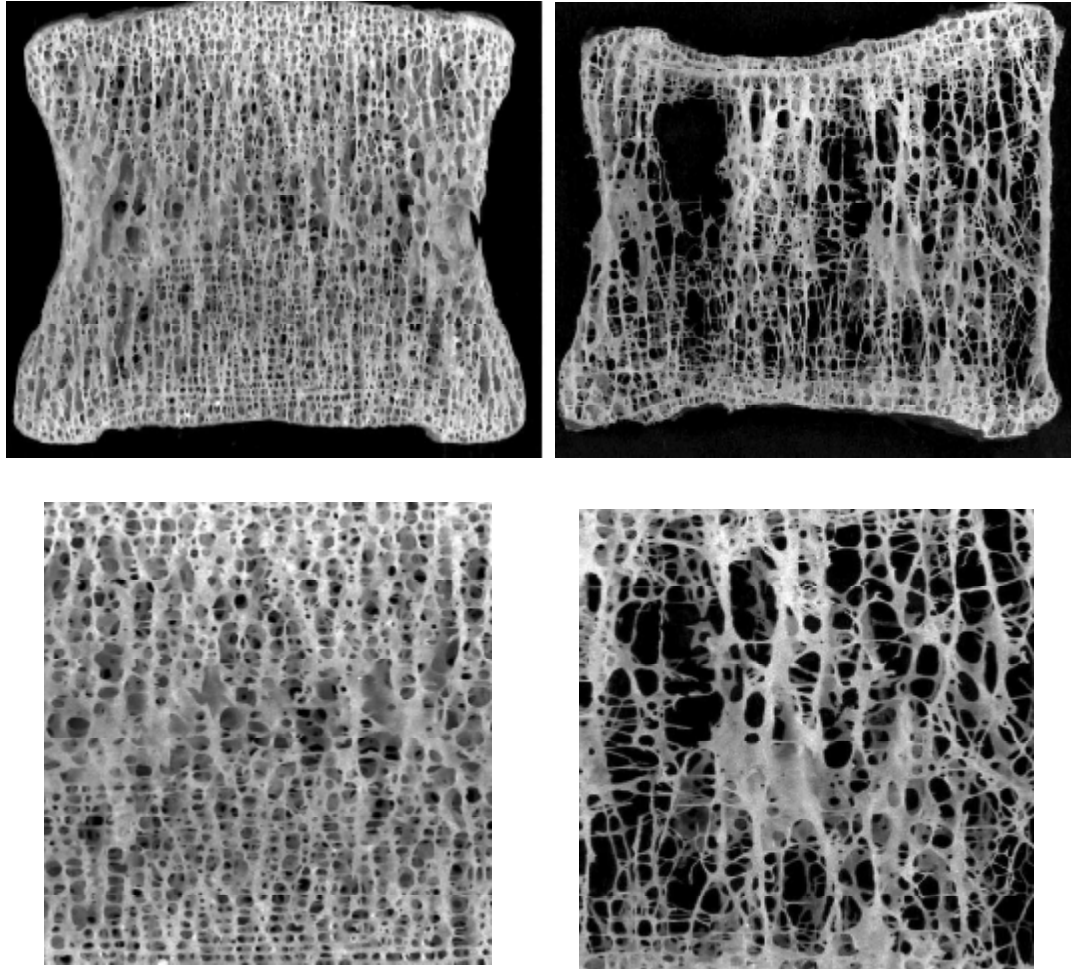


Figure 7 : vieillissement osseux

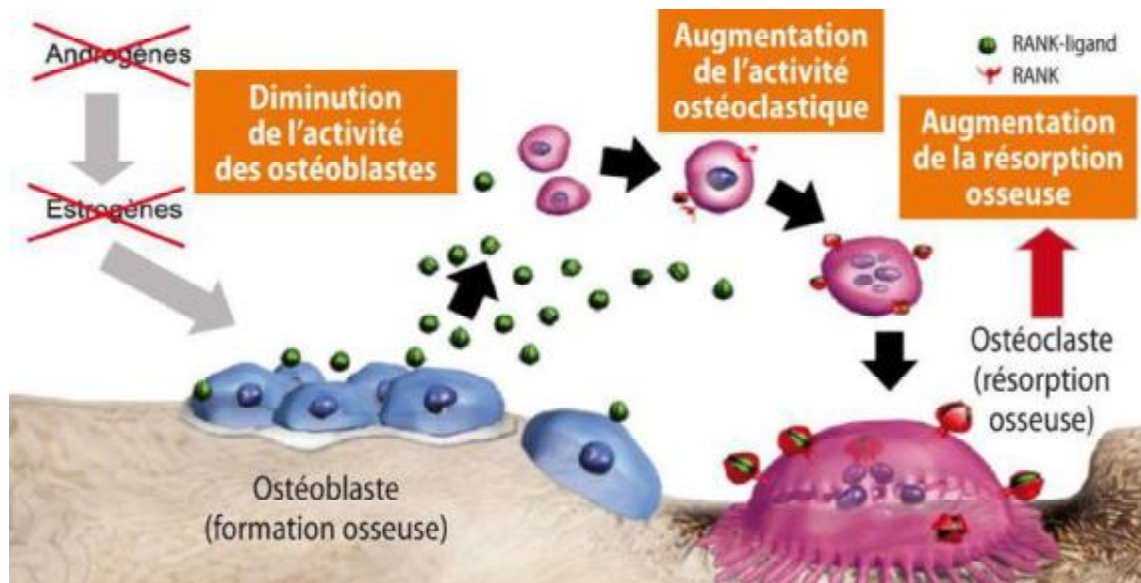


Figure 8: Remodelage osseux au cours de la ménopause [36]

Deux principaux mécanismes favorisent l'augmentation de l'ostéoclastogénèse et la résorption osseuse en l'absence d'œstrogène. Dans des conditions d'œstrogène déficient, les cellules T produisent des niveaux élevés de cytokines pro inflammatoires comprenant le TNF- $\alpha$ , IL-1 et IL-6. Ces cytokines favorisent l'augmentation de l'expression de RANK L sur les ostéoblastes et les cellules stromales, ce qui conduit à la différenciation des ostéoclastes en présence de M-CSF. En outre, l'expression de C-C chemokine receptor type 2 (CCR2) sur les cellules précurseurs d'ostéoclastes est régulée à la hausse en l'absence d'œstrogènes. La signalisation de CCR2 favorise l'expression de RANK sur ces cellules et augmente leur potentiel ostéoclastogénique. Ces deux mécanismes peuvent contribuer à la pathogénèse de l'ostéoporose post-ménopausique.

### **remodelage osseux physiologique**



### **vieillesse osseux "physiologique" : diminution de la formation et amincissement progressif des travées**



### **accélération post-ménopausique de la perte osseuse : excès de résorption par augmentation du nombre de sites de résorption actifs et perforation de travées amincies**



**Figure 9 : phase de vieillissement osseux**

### III. Ostéodensitométrie (DMO)

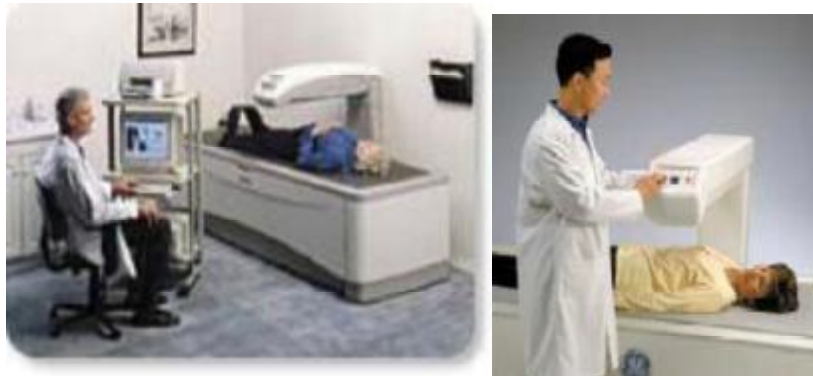
#### 1-Définition de l'ostéodensitométrie :

Actuellement, la méthode de référence reconnue au plan international est l'absorption bi photonique aux rayons X ou DXA (Dual energy X-ray absorptiometry) qui apprécie la densité minérale osseuse, constitue la plus sensible, la plus rapide et la plus précise des techniques pour une irradiation très faible [37,38].

Le diagnostic de la maladie peut être réalisé avant la première fracture grâce à la mesure de la DMO et à l'analyse des facteurs de risque. Les marqueurs du remodelage osseux s'avèrent efficaces pour le suivi des traitements de l'ostéoporose mais ne constituent pas une méthode de dépistage précoce de la maladie [39].

#### 2-Principe et technique de la DMO :

La mesure de l'ostéodensitométrie est basée sur l'atténuation d'un faisceau de photons par l'os [40]. Généralement, elle est réalisée au niveau de la hanche et de la colonne vertébrale (vertèbres L2 à L4). C'est au niveau du col fémoral que la composante corticale de l'os est la plus importante, alors qu'au niveau vertébral, la composante trabéculaire domine. C'est pourquoi il est nécessaire d'effectuer l'étude au niveau de deux sites au moins.[41]

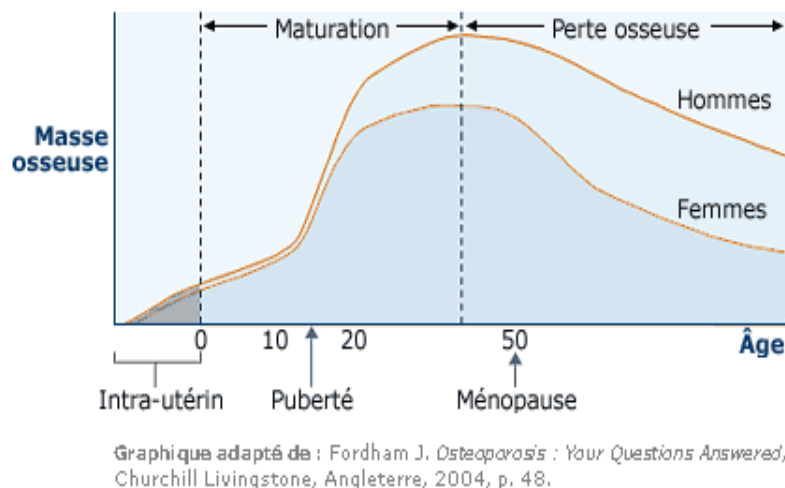


**Figure 10 : technique de réalisation de la DMO**

### 3-Evolution de la masse osseuse au cours de la vie :

Chez les deux sexes, la valeur maximale de la DMO est atteinte en fin de croissance et correspond au « pic de masse osseuse ». Chez la femme, la perte osseuse débute quelques années avant la ménopause mais s'accélère nettement lorsque débute la carence ostrogénique (**figure 11**). Cette perte osseuse rapide persiste 3 à 5 ans, puis diminue et reste stable jusqu'à la fin de la vie. La perte osseuse est plus importante pour les sites squelettiques riches en tissu spongieux.

Chez l'homme, la perte osseuse liée au vieillissement est linéaire [42].



**Figure 11 : Evolution de la masse osseuse au cours de la vie [43]**

Le graphique ci-dessus montre l'évolution moyenne de la masse osseuse au cours d'une vie. Jusqu'à la fin de l'adolescence, la masse osseuse se développe pour atteindre son maximum à l'âge adulte. Le graphique indique qu'à partir de 50 ans, la densité osseuse diminue considérablement, surtout chez la femme.

#### **4- Sites de mesure de la DXA :**

Autour de la ménopause, le site lombaire est particulièrement intéressant car la perte osseuse prédomine au rachis dans la période post ménopausique précoce. En revanche, la mesure peut être artificiellement augmentée par des lésions arthrosiques. C'est pourquoi, l'intérêt de la mesure de la DMO lombaire diminue après 65-70 ans, à partir de cet âge, c'est surtout la valeur de la DMO fémorale qui est analysée [42]. L'examen ne nécessite pas de préparation particulière, mais certaines conditions doivent être remplies pour une bonne interprétation des résultats :

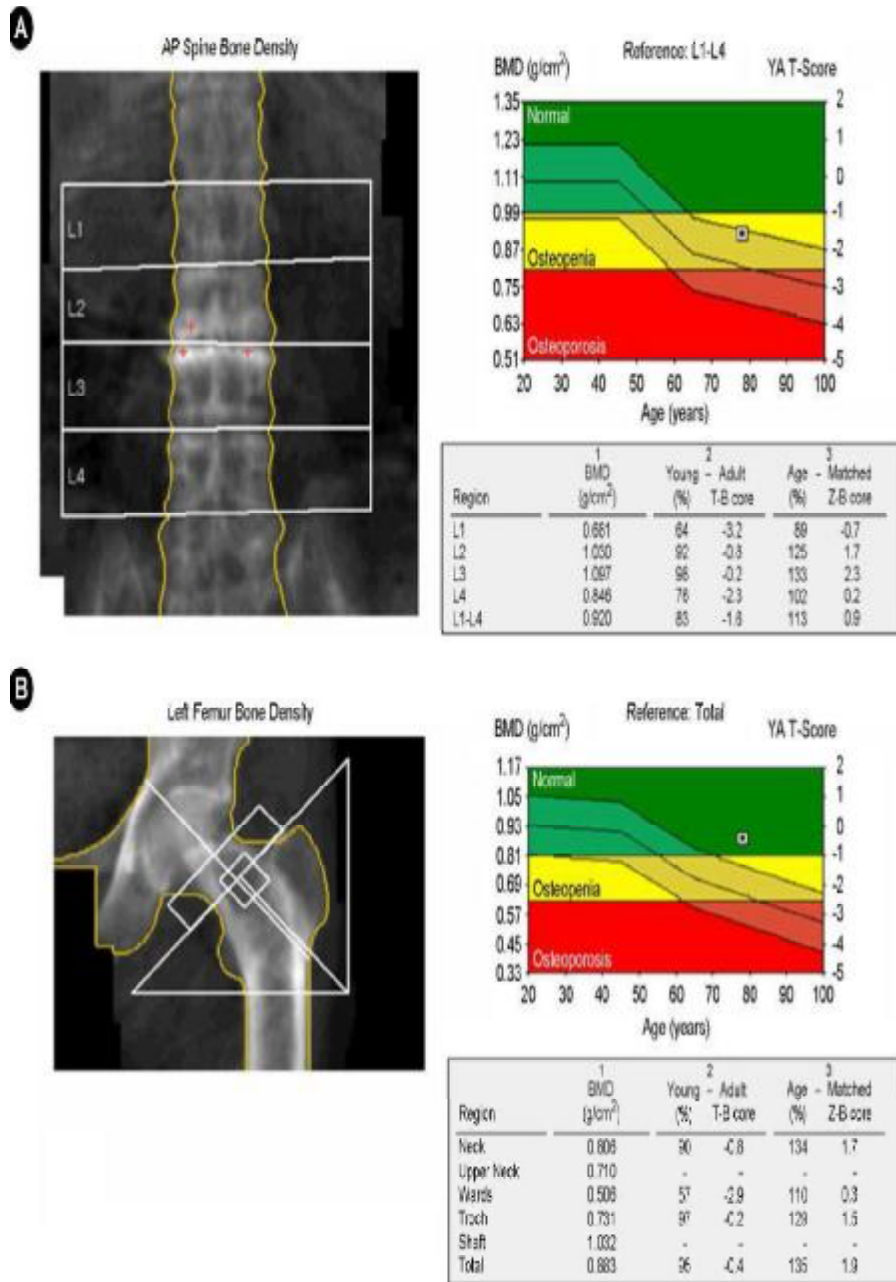
La scintigraphie ou tout examen nécessitant l'administration de produit de contraste devraient être évités avant la mesure de DMO, de même, l'existence d'un certain nombre de pathologies du squelette ou d'interventions effectuées à ce niveau peut perturber l'examen [44] .

#### **5- Interprétation des résultats :**

L'utilisation de la DXA a été validée par de nombreuses études épidémiologiques pour l'évaluation prospective du risque de fracture ostéoporotique et ont servi de base à l'établissement de critères densitométriques [42] pour le diagnostic de l'ostéoporose. Les résultats de la DXA sont :

- La densité minérale osseuse, également appelée BMD pour Bone Mineral Density, en  $\text{g}/\text{cm}^2$
- Le Z-score : nombre d'écart-types entre la valeur du sujet et la valeur moyenne des adultes de même sexe et même âge. La densité osseuse, comme toute variable biologique, a une répartition gaussienne. Par conséquent, 95 % des individus ont une valeur de densité située entre  $Z = +2$  et  $Z = -2$  ;

- Le T-score : nombre d'écart-types entre la valeur du sujet et la valeur moyenne des adultes jeunes de même sexe et même âge.



**Figure 12 : Absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) de la colonne lombaire (A) et du fémur (B). (BMD : Bone Mineral Density) [45] .**

## **6- Définition densitométrique de l'ostéoporose :**

Une définition de l'ostéoporose a été retenue selon un groupe d'experts de l'OMS à partir de résultats densitométriques (**tableau 3**), deux précautions s'imposent : elle s'applique seulement après avoir éliminé les autres causes d'ostéopathie, exclusivement aux femmes ménopausées caucasiennes. L'OMS a proposé de classer l'échelle des diminutions de la masse osseuse en quatre niveaux :

**Niveau 1** : masse osseuse « normale », la densité minérale osseuse (DMO) diffère de moins d'un écart-type de la moyenne de référence (T score supérieur à -1).

**Niveau 2** : masse osseuse faible (ostéopénie), T-score compris entre -1 et -2,5.

**Niveau 3** : ostéoporose, T-score inférieur à -2,5.

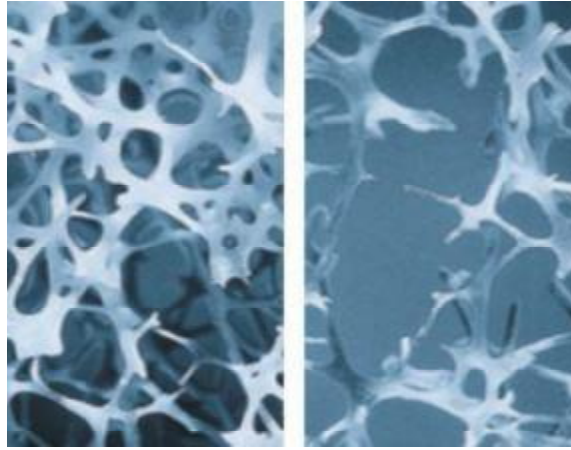
**Niveau 4** : ostéoporose grave.

L'ostéoporose est d'autant plus grave, et le risque fracturaire plus grand, que le T score diminue au-delà de -2,5. Il convient ici encore d'apprécier le risque avec discernement, en fonction des autres paramètres physiopathologiques, et de distinguer les résultats obtenus aux divers endroits de la mesure.

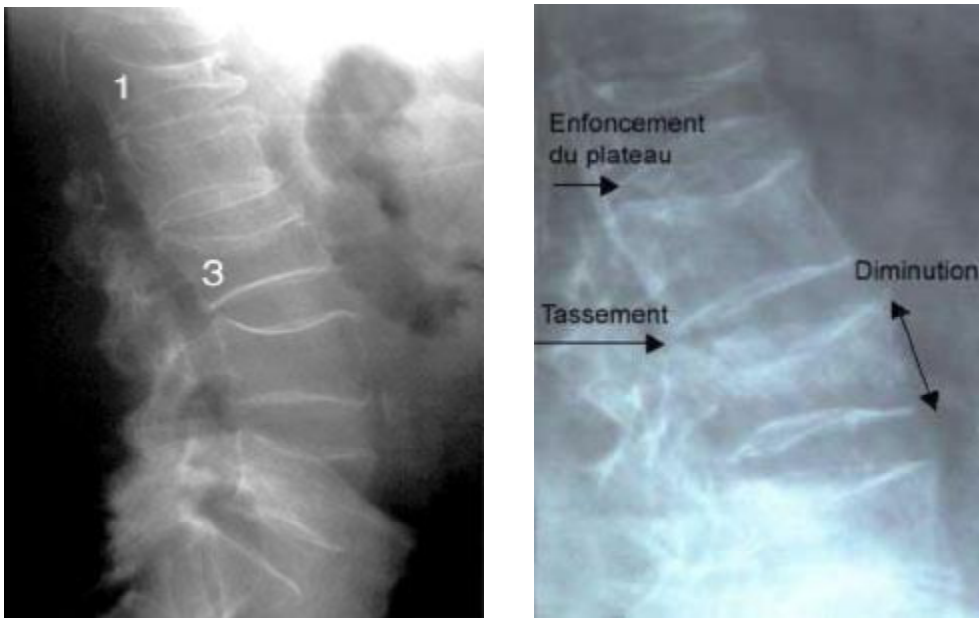
**Tableau 3: Définition ostéodensitométrique de l'ostéoporose, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO, Geneva 1994)**

Normalité	T-score $\geq -1$
Ostéopénie	$-1 > \text{T-score} > -2,5$
Ostéoporose	$\text{T-score} \leq -2,5$
Ostéoporose sévère Ou confirmée	$\text{T-score} \leq -2,5$ et présence d'une ou plusieurs fractures





**Figure13 : Gauche : os sain. Droite : os ostéoporotique [46].**



**Figure 14 : Gauche : Radiographie d'une colonne vertébrale ostéoporotique, montrant des fractures de compression au niveau des corps vertébraux L1 et L3. [47] Droite : Aspects de fractures-tassements vertébraux ostéoporotiques sur un rachis [48].**



**Figure 15 : Gauche : fracture ostéoporotique du col fémoral. Droite : fracture ostéoporotique du poignet.**

## **7-PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTEOPOROSE :**

La solidité de l'os dépend à la fois de la masse osseuse et de la qualité de l'os. Une fracture survient lors de l'altération de ces deux caractéristiques.

### **7-a Déterminants de la masse osseuse :**

La masse osseuse d'un individu à un instant donné dépend du pic d'acquisition osseuse à la fin de l'adolescence et de la quantité d'os perdue après l'âge de 30-35 ans. Cela dépend donc de facteurs génétiques (expliquant l'héritabilité du pic de masse osseuse), nutritionnels, hormonaux (avec un rôle important des œstrogènes) et environnementaux. Les facteurs de risque de densité minérale osseuse basse. En effet de nombreux gènes (IGF-1/IGF-1, VDR, ER- $\alpha$ , COL1A1, LRP5) impliqués dans la physiologie osseuse ont récemment été identifiés comme pouvant être associés à l'ostéoporose.

Cela vient conforter l'observation d'un risque relatif personnel de fracture de l'extrémité supérieure du fémur augmenté par 2 en cas d'antécédent familial de fracture ostéoporotique de l'extrémité supérieur du fémur chez la mère.

À l'échelle cellulaire, il est important aujourd'hui de connaître quelques mécanismes clés dans la biologie du remodelage osseux, car ils ont abouti au développement de nouvelles thérapeutiques. Le remodelage osseux repose sur un équilibre entre la résorption et la formation osseuse.

La résorption osseuse est assurée par les ostéoclastes, volumineuses cellules multinuclées, qui dérivent de cellules souches hématopoïétiques et sécrètent des enzymes, telles que les métallo protéases et la cathepsine K, ainsi que des ions H<sup>+</sup>, assurant ainsi la dégradation de la matrice osseuse.

La formation osseuse est, quant à elle, assurée par les ostéoblastes,

Cellules mononuclées qui dérivent de cellules souches mésenchymateuses, synthétisent les constituants de la matrice osseuse et assurent la minéralisation du tissu ostéoïde.

Runx-2 est un facteur de différenciation qui oriente les cellules souches vers la voie ostéoblastique plutôt que vers la voie chondrocytaire ou adipocytaire. Plus récemment, on a mis en évidence une voie de signalisation, la voie Wnt/ $\beta$ -caténine qui, lorsqu'elle est activée, entraîne la différenciation et l'activation des ostéoblastes, se traduisant ainsi par une augmentation de la formation osseuse.

Ses différents acteurs sont des cibles thérapeutiques actuellement en cours d'évaluation en phase d'études cliniques pour certains. Concernant la différenciation des ostéoclastes, agents de la résorption osseuse, il existe un autre système de régulation, le système RANK/RANKL/OPG. Les ostéoblastes et préostéoblastes présentent à leur membrane le RANK ligand (RANKL) qui peut également être sécrété sous forme soluble. RANKL se fixe à son récepteur présent sur la membrane cellulaire des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Cette liaison entraîne la différenciation des préostéoclastes en ostéoclastes matures et active leur fonction d'ostéorésorption.

Il existe un inhibiteur de cette voie, OPG, un récepteur soluble qui se fixe à RANKL et empêche sa liaison au RANK. L'OPG est principalement sécrétée par les ostéoblastes dont on comprend ainsi le rôle clé dans la régulation fine de la différenciation ostéoclastique par l'équilibre de la sécrétion de RANKL, activateur, et d'OPG, inhibiteur. Le remodelage osseux est donc en permanence régulé par plusieurs voies de signalisation qui assurent l'homéostasie du tissu osseux.

### **7-b Déterminants de la qualité osseuse :**

La qualité osseuse et donc sa capacité de résistance aux fractures ne dépendent pas seulement de sa masse, mais également de paramètres macro- et micro architecturaux de l'os cortical et de l'os trabéculaire, qui participent aux propriétés biomécaniques de résistance de l'os. Ainsi, des paramètres comme le nombre et l'épaisseur des travées osseuses pour l'os trabéculaire, l'épaisseur et la densité de l'os cortical, peuvent être très rapidement mesurés au poignet et au tibia par un microscanner. Cette technique, en cours de validation, pourrait être utilisée en routine clinique pour compléter et affiner l'évaluation de la fragilité et du risque de fracture des patients ostéoporotiques. Enfin, la qualité osseuse dépend également de sa minéralisation, c'est-à-dire de la synthèse et l'intégration de cristaux d'hydroxyapatites dans la matrice osseuse par les ostéoblastes, eux mêmes stimulés par la vitamine D.

En marge des grands mécanismes physiopathologiques de l'ostéoporose primitive, précédemment décrits, il existe un grand nombre de causes d'ostéoporose secondaire, qu'il est primordial de chercher dans la prise en charge initiale de la maladie. En effet, certaines peuvent relever de traitement spécifique, lequel peut avoir un impact favorable sur le risque osseux.

En dehors des causes endocriniennes et digestives qui modifient le métabolisme osseux, il a été récemment montré que l'inflammation chronique

associée aux maladies inflammatoires, comme la polyarthrite rhumatoïde ou les spondylarthropathies, ou aux cancers ou lymphomes, entraîne une perte osseuse responsable d'une augmentation du risque de fracture. Les causes médicamenteuses, et en particulier les corticoïdes, constituent la cause la plus fréquente d'ostéoporose secondaire. Dans le cas particulier de l'ostéoporose masculine, une cause est retrouvée dans près de 60 % des cas avec en tête de file les corticoïdes, l'hypogonadisme et la consommation alcoolique.

### **8-Types d'ostéoporose :**

Les ostéoporoses sont classiquement divisées en deux catégories :

- **L'ostéoporose primitive ou commune** : subdivisée chez la femme en ostéoporose post ménopausique (type I) et ostéoporose sénile (type II). Chez l'homme, par convention, on parle d'ostéoporose idiopathique avant 70 ans et d'ostéoporose liée à l'âge au-delà de 70 ans.
- **Les ostéoporoses secondaires** : qui peuvent relever d'étiologies multiples.

Les principales endocrinopathies entraînant un risque accru d'ostéoporose sont d'abord celles qui exposent à une diminution de la production des stéroïdes sexuels. Tout état d'hypogonadisme quel que soit son mécanisme représenterait donc un facteur de risque d'ostéoporose. Les hyperthyroïdies, l'hypercortisolisme et l'hyperparathyroïdie constituent les causes endocriniennes les plus fréquentes d'ostéoporose secondaire.

Devant une fracture d'allure ostéoporotique ou lors de la découverte d'une ostéoporose densitométrique, le diagnostic d'ostéoporose primitive, ou ostéoporose commune, ne peut être retenu qu'après avoir éliminé les autres ostéopathies fragilisantes et les ostéoporoses secondaires.

## **9- Autres examens de dépistage :**

Les examens complémentaires ont pour objectif d'affirmer la nature ostéoporotique de la fracture et d'éliminer les autres causes de fragilité osseuse.

## **10- Explorations par imagerie médicale**

Les radiographies standards de la fracture montrent l'existence d'une déminéralisation homogène sans signe d'ostéolyse. Au rachis, plusieurs arguments plaident en faveur de la nature ostéoporotique d'une fracture vertébrale.

- fracture située sous la 3<sup>e</sup> vertèbre dorsale ;
- absence d'ostéolyse « signe du puzzle » : bien que fracturée, la corticale de la vertèbre peut être suivie sur toute sa longueur ;
- respect du mur vertébral postérieur et de l'arc postérieur (en particulier les pédicules). Cependant, aucun des signes n'est totalement spécifique. En cas de doute, la réalisation d'un scanner ou, mieux, d'une IRM permettra de confirmer l'absence de signes évocateurs d'une autre origine, en particulier tumorale.

## **11- Explorations biologiques**

Il n'y a pas de consensus sur les examens biologiques initiaux à effectuer systématiquement.

On peut proposer de doser initialement :

- Hémogramme ;
- Electrophorèse des protéines sériques ;
- CRP ;
- Calcémie, phosphatémie, créatininémie
- 25(OH) D3 ;

- Calciurie, créatininurie : sur les urines de 24h.

Ces dosages ont pour but d'éliminer une ostéopathie maligne, au cours de l'ostéoporose ces examens sont le plus souvent normaux.

## **12- Principe de PEC et de suivi de l'ostéoporose :**

Le traitement de l'ostéoporose peut être préventif ou curatif. Il doit comporter des mesures hygiéno-diététiques (apport calcique alimentaire satisfaisant, activité physique régulière, suppression tabac...) et, selon les cas, la prescription de médicaments augmentant la densité minérale osseuse et réduisant le risque de fracture ostéoporotique (bisphosphonates, SERM, parathormone).

En cas d'ostéoporose densitométrique, outre les mesures générales, l'intérêt d'un traitement spécifique doit être discuté en tenant compte de l'âge du patient et de l'existence des facteurs de risque cliniques.

Le traitement est systématique en cas d'ostéoporose avec fractures. Le choix peut se faire selon les critères précédents.

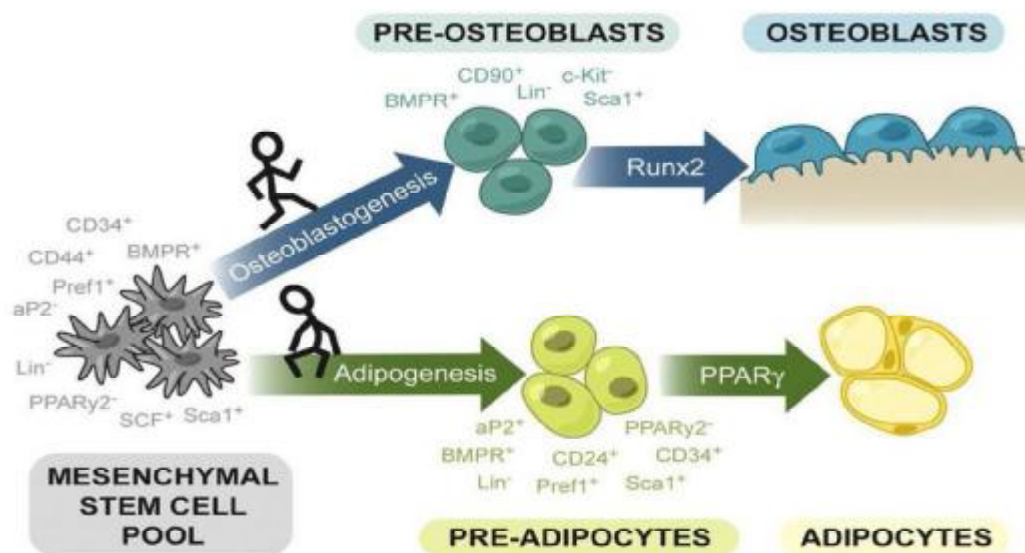
Le critère essentiel de jugement de l'efficacité du traitement de l'ostéoporose est l'absence de survenue, ou la non-récidive, des fractures.

L'ostéodensitométrie peut être contrôlée après deux ans de traitement afin de vérifier l'absence de diminution ou l'augmentation de la DMO. Une nouvelle ostéodensitométrie sera réalisée à la fin du traitement et servira de référence pour le suivi ultérieur.

#### IV. Lien entre les éléments du SM et l'ostéoporose :

Il est reconnu mondialement que les maladies endocriniennes sont parmi les causes d'ostéoporose secondaire [49,50]. Basée sur de nombreuses études, il a été établi la fréquence de l'ostéoporose au cours des dysthyroïdies, du diabète sucré, et de l'hypercorticisme. Le plus obscure de cette ligne est le syndrome métabolique.

La dyslipidémie et l'ostéoporose sont étiologiquement liées l'une à l'autre (figure 16). Les expériences montrent que les LDL oxydés suppriment la différenciation des cellules stromales de moelle osseuse pour les ostéoblastes, alors qu'ils la favorisent pour les adipocytes, ce qui peut entraîner la moelle grasseuse et la réduction de la masse osseuse. L'inactivation de LRP5 est liée à l'hypercholestérolémie ainsi que la réduction de la masse osseuse, indiquant l'implication dans les deux troubles.



**Figure 16 : Représentation schématique du développement des adipocytes et ostéoblastes, à partir d'une même lignée de cellules souche mésenchymateuses multipotentes (CSM) [51].**



Quelques études cliniques suggèrent que des niveaux élevés de triglycérides sériques peuvent réduire le risque de fractures vertébrales. Le syndrome métabolique, surtout l'accumulation de graisse viscérale, peut avoir un effet bénéfique sur l'os éventuellement par le stress mécanique de la pesanteur, aussi longtemps que les patients sont dépourvus de diabète de type 2 et sont moins affectés par l'hyperglycémie ou le stress oxydatif, l'obésité a été considérée comme prévention de l'ostéoporose.

L'effet protecteur de la masse grasse totale sur la densité minérale osseuse (DMO) a été contesté par des études montrant l'association nulle ou négative, après ajustement pour le poids. Plusieurs études ont évalué la relation de l'adiposité régionale avec la DMO et les résultats étaient incompatibles pour l'obésité centrale. Les progrès dans les techniques d'imageries nous permettent d'accéder directement et de façon non invasive à l'étude du rôle de l'adiposité sur la santé du squelette. L'adiposité viscérale mesurée par tomодensitométrie (TDM) a toujours été montrée pour avoir des effets négatifs sur l'os. La disponibilité de la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) nous permet également de quantifier de façon non invasive la graisse de moelle osseuse (BMF), qui a été connue pour être associée à l'ostéoporose à partir d'études histomorphométriques, des études ont rapporté un rôle néfaste du BMF sur la DMO.

Selon des résultats, publiés dans l'édition de la revue de la Federation of American Societies for Experimental Biology « FASEB », des chercheurs américains ont fait la découverte d'une protéine « Sprouty 1 » à la racine de la densité osseuse et de l'accumulation de graisses supplémentaires, elle serait un régulateur de la masse corporelle et de la masse osseuse.

L'expression de cette protéine s'associait à une diminution de l'IMC, sans Sprouty, la masse grasse corporelle augmente et la masse osseuse diminue.

Le développement du diabète est contemporain de l'installation de la maladie ostéoporotique. Les liens entre le diabète et la maladie ostéoporotique peuvent être abordés de façons différentes : sur le plan fondamental, les relations entre le métabolisme osseux, les facteurs de croissance et les hormones digestives ; l'impact des diabètes de type 1 et de type 2 sur la masse osseuse ; et sur le risque fracturaire.[52,53,54]

L'épidémiologie et les mécanismes pathogéniques de l'ostéoporose au cours du diabète restaient peu documentés jusqu'à récemment. L'ostéoporose associée au diabète de type I est rare, s'agissant davantage d'une diminution faible de la densité osseuse que d'une ostéoporose vraie. Néanmoins, le type I est associé à une réduction de la formation osseuse et le risque des fractures est élevé essentiellement lié aux chutes. Les patients atteints de diabète de type II sont peu à risque d'ostéoporose, le surpoids étant un facteur protecteur [55].

Des mécanismes physiopathogéniques communs entre diabète et métabolisme osseux ont été suggérés par l'augmentation de l'incidence des fractures périphériques et de la perte osseuse chez des femmes traitées par rosiglitazone (ADO).

Les thiazolidinediones (TDZ) réduisent la résistance à l'insuline en activant le facteur de transcription PPAR $\gamma$ . Les données in vitro et les observations in vivo ont montré que l'activation de PPAR $\gamma$  qui réduit la résistance à l'insuline conduit à une augmentation de la graisse médullaire et diminue le recrutement des ostéoblastes [55].

Les manifestations squelettiques du diabète, qu'il soit de type 1 ou de type 2, sont fréquentes et diverses, toutes en rapport direct ou indirect avec l'hyperglycémie chronique et leur prévalence est de ce fait, corrélée au mauvais équilibre glycémique et à la survenue d'autres complications du diabète.

L'augmentation du risque des fractures ostéoporotiques, ce qui reflète en partie la relation entre insuline, IGF1 et formation osseuse [56].

Le diabète sucré est, comme l'ostéoporose, un enjeu de santé publique. La prévalence de la maladie ostéoporotique dans les deux sexes pose la question de l'existence d'un lien entre les deux maladies, de sa causalité et de la mise en place d'une prévention croisée multidisciplinaire.

Le diabète de type 2 associe une surcharge métabolique, un hyperinsulinisme et une insulino-résistance. Il s'installe habituellement à partir de l'âge de 50 ans et glisse lentement vers l'insulinorequérance et les complications cardiovasculaires. Son développement est contemporain de l'installation de la maladie ostéoporotique. Les liens entre le diabète et la maladie ostéoporotique peuvent être abordés de façons différentes.



## **I- Objectif :**

Nous rapportons dans ce travail une étude dont l'objectif était de :

1. Déterminer la prévalence du syndrome métabolique (SM) chez les femmes ménopausées.
2. Evaluer l'association du syndrome métabolique avec la densité minérale osseuse (DMO) chez les femmes ménopausées.
3. Evaluer la relation entre chaque composant du syndrome métabolique et la DMO.

## **II- Patients et Méthodes :**

### **A-Patients :**

Il s'agit d'une étude transversale ayant porté sur des patientes ménopausées, colligées au sein du service de Rhumatologie du CHU Hassan II de Fès. Cette étude s'est étalée sur une période de 2 ans, entre Mars 2012 et Mars 2014.

1. **Critères d'inclusion** : La population étudiée était composée de femmes ménopausées qui avaient consulté au service de Rhumatologie du CHU Hassan II. L'état post-ménopausique a été défini comme la cessation des menstruations pendant au moins 1 an.

2. **Critères d'exclusion** : l'histoire personnelle de ménopause précoce ( < de 40ans ), la nulliparité, l'utilisation de l'alcool, l'utilisation de médicaments qui peuvent affecter le métabolisme osseux comme l'hormonothérapie, anticonvulsivants ou les corticostéroïdes, la prise de médicaments pour l'ostéoporose, l'hypertension, le diabète ou l'hypercholestérolémie, pathologie maligne, dysthyroïdie, activité physique limitée par ( paraplégie , accidents

vasculaires cérébraux , la démence ... ) , et infection aiguë ou une maladie inflammatoire chronique.

## **B- Méthodes :**

L'ensemble des données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation qui précisait les aspects sociodémographiques de la population étudiée, ainsi les données biologiques et radiologiques recueillies lors des examens complémentaires (Annexe 1).

### **1. Données sociodémographiques :**

Elles comportaient l'âge, l'âge de ménopause, le poids, la taille, le lieu de résidence (milieu urbain ou rural), les antécédents des patientes (diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, cardiopathie, fracture), l'indice de masse corporelle (IMC), l'activité physique (plus de trois fois par semaine), le niveau d'instruction (analphabète, primaire, secondaire, universitaire), et l'activité professionnelle (retraité, femme au foyer, autre).

### **2. Evaluation du syndrome métabolique :**

#### **a- Définition :**

Le syndrome métabolique (SM) a été retenu chez nos patientes selon la définition National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel

III 2005 (NCEP/ATP III 2005) qui est la plus utilisée. Cette définition se compose de cinq critères.

#### **b- Composants du SM :**

Les paramètres qui définissent le SM selon la NCEP/ATP III 2005 sont :

Tour de taille  $\geq$  à 80 cm chez la femme, Glycémie  $\geq$  à 100mg/dl (6,1mmol /L) ou sous traitement antidiabétique, HDL cholestérol  $\leq$  à 50 mg/dl (1,3mmol/L) chez la femme, Triglycérides  $\geq$  à 150 mg/dl (1,7mmol / L), et tension artérielle  $\geq$  130/85

mm Hg ou sous traitement antihypertenseur. le SM est retenu si présence au moins 3 critères, deux groupes ont été ainsi identifiés : femme sans SM et femme avec SM.

Pour chaque malade, nous avons également mesuré le cholestérol total, la lipoprotéine-cholestérol à basse densité (LDL-C), la calcémie, la phosphorémie, la phosphatase alcaline et la 25 OH vitamine D (valeur normale de vit D entre 30ng/ml et 70ng/ml, une valeur inférieure à 30ng/ml témoigne d'une insuffisance ou carence.)

### **3. Evaluation de la densité minérale osseuse :**

La densité minérale osseuse a été mesurée par absorptiomètre double énergie à rayons X à l'aide d'un Prodigy Lunaire (GE Medical, Madison, WI, USA), calibré quotidiennement en utilisant un fantôme standard fourni par le fabricant. Les sites explorés étaient le rachis lombaire entre L2 - L4 et la hanche totale. Les résultats sont exprimés en grammes par centimètre carré (g/cm<sup>2</sup>).

## **C- Analyse statistique**

Les données recueillies ont été saisies sur SPSS. Leur traitement a été fait grâce au logiciel d'analyse statistique SPSS version 18.

Dans un 1er temps, une analyse descriptive de la population étudiée et des différentes données recueillies a été effectuée. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et l'écart type, et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Les caractéristiques démographiques des sujets avec et sans syndrome métabolique ont été comparées en utilisant le test de Student ou test de Mann-Whitney pour les variables continues, et le test du chi-carré pour les variables catégorielles.

Dans un 2ème temps une analyse de covariance (ANCOVA) a été utilisée pour comparer les niveaux de la DMO des femmes avec et sans syndrome métabolique après ajustement pour les covariables de la DMO, à savoir l'âge, l'IMC, et l'exercice physique.

Une analyse par étapes de régression linéaire multiple a été utilisée pour identifier les facteurs prédictifs indépendants de la DMO au niveau de la colonne lombaire et de la hanche totale. Un  $p < 0,05$  a été considéré comme significatif.

Les résultats sont rapportés sous forme de tableaux commentés.

### **III- Résultats :**

#### **A- Etude descriptive de la population étudiée :**

##### **1-Données sociodémographiques :**

L'étude a inclus 170 femmes. L'âge moyen était de  $58,98 \pm 6,58$

[44-78] ans répartie en 2 groupes selon la présence ou non du syndrome métabolique.

##### **1-1- Age :**

L'âge moyen des patientes avec SM était de  $60 \pm 7,64$  [46-78] ans, tandis que l'âge moyen des patientes sans SM était de  $58 \pm 6,88$  [44-74] ans.

##### **1-2- Age de ménopause :**

L'âge moyen de la ménopause des patientes avec SM était de  $49,11 \pm 7,48$  [35-60] ans, tandis que l'âge moyen de la ménopause des patientes sans SM était de  $48,92 \pm 5,3$  [36-60] ans.

##### **1-3- Niveau d'instruction :**

Dans la population étudiée, 85 patientes (50 %) étaient analphabètes, et 85 patientes étaient instruites (50 %).



#### **1-4- Milieu de résidence :**

Le milieu urbain représentait le lieu d'habitat de 156 patientes (91,8 %), alors que le milieu rural représentait celui de 14 patientes (8,2 %).

#### **1-5- Le poids :**

Le poids moyen des patientes avec SM était de  $78,6 \pm 10,20$  [57-100] kg, alors que le poids moyen du groupe sans SM était de  $73,04 \pm 10,54$  [50-88] kg.

#### **1-6- L'index de masse corporelle (IMC) :**

L'IMC moyen des patientes avec SM était de  $30,73 \pm 4$  [23-42,72] kg/m<sup>2</sup> alors que l'IMC moyen des patientes sans SM était de  $23,80 \pm 3,98$  [23,2033,70] kg/m<sup>2</sup>.

#### **1-7- L'activité physique :**

Dans la population étudiée, seulement 47 patientes avec SM (soit 49,5 %), et 48 patientes sans SM (soit 50,5%) faisaient des exercices physiques.

### **2-caractéristique du syndrome métabolique :**

#### **2-1 La prévalence du SM**

Dans notre série, 81 patientes soit (48 %) avaient un SM selon la définition NCEP/ATP III 2005 et 89 patientes soit (52 %) n'avaient pas ce syndrome métabolique.

#### **2-2 Caractéristiques des différents paramètres du SM**

##### **2-2-1- Le tour de taille (TT):**

Le TT des patientes avec SM était de  $93,78 \pm 7$  [80-117] cm. Le TT moyenne des patientes sans SM était de  $88,79 \pm 8,6$  [75-114] cm.

L'obésité abdominale était observée dans 58% des cas dans le groupe avec SM et dans 42% chez le deuxième groupe.

##### **2-2-2- La glycémie :**

Dans le groupe des patientes avec SM la glycémie moyenne était de  $120,54 \pm 37$  [70-291] mg/dl. Une glycémie supérieure à 110 mg/dl était retrouvée dans 82 %

des cas. Dans le groupe des patientes sans SM la glycémie moyenne était de  $98 \pm 14,50$  [77–126] mg/dl et seulement 18% avaient une hyperglycémie.

### **2-2-3- Les triglycérides :**

La valeur moyenne des triglycérides chez les patientes avec SM était de  $165 \pm 62,39$  [64–422] mg/dl. Parmi ces patientes, 77 % avaient une hypertriglycéridémie.

Dans le groupe des patientes sans SM la valeur moyenne des triglycérides étaient de  $121,69 \pm 37,39$  [68–180] mg/dl et seulement 23% avaient une hypertriglycéridémie.

### **2-2-4- HDL-Cholestérol :**

Le taux de HDL-cholestérol moyen chez les patientes avec SM était de  $45 \pm 10,16$  [29–80] mg/dl. Dans ce groupe 68 patientes soit 86 % avaient un taux de HDL-cholestérol bas. Dans le groupe des patientes sans SM le taux moyen de HDL cholestérol était de  $59,32 \pm 11$  [36–85] mg/dl. Seulement 11 patientes de ce groupe soit 14% avaient un taux bas de HDL cholestérol.

### **2- 2-5- La tension artérielle**

Quarante trois patientes avec SM soit (84 %) avaient une tension artérielle élevée avec un chiffre systolique moyen de  $13,12 \pm 1,3$  mm Hg et un chiffre diastolique moyen de  $8 \pm 1$  mm Hg. Dans le groupe des patientes sans SM seulement 8 patientes étaient hypertendues soit 16 % avec un chiffre systolique moyen de  $12,66 \pm 0,74$  mm Hg et un chiffre diastolique moyen de  $7,82 \pm 0,61$  mm Hg.

### **3- Autres paramètres biologiques :**

#### **3-1- Cholestérol total**

Le taux moyen de cholestérol total des patientes avec SM était de  $195 \pm 49$  [91-293] mg/dl. Dans le groupe des patientes sans SM le taux de cholestérol total était de  $204 \pm 44$  [128-25] mg/dl.

#### **3-2- LDL cholestérol :**

Le taux moyen de cholestérol total des patientes avec SM était de  $119 \pm 4$  [45  $\pm$  21] mg/dl. Dans le groupe des patientes sans SM le taux de cholestérol total était de  $124 \pm 31$  [56  $\pm$  2] mg/dl.

#### **3-3- La calcémie :**

La valeur moyenne de la calcémie chez les patientes avec SM était de  $9,65 \pm 1,06$  [1,2-8,5] mg/dl . Dans le groupe des patientes sans SM la calcémie moyenne était de  $9,3 \pm 0,45$  [8,4  $\pm$  9,98] mg/dl.

#### **3-4- La phosphorémie :**

La valeur moyenne de la phosphorémie chez les patientes avec SM était de  $3,53 \pm 0,90$  [1,2-6,5] mg/dl. Dans le groupe des patientes sans SM la phosphorémie moyenne était de  $3,57 \pm 0,9$  [2,4-5,7] mg/l.

#### **3-5- La phosphatase alcaline (PAL) :**

Dans le groupe des patientes avec SM les PAL moyenne était de  $10 \pm 37$  [70 et 291] UI/ml. Dans le groupe des patientes sans SM les phosphatases alcalines moyennes étaient de  $128,37 \pm 56$  [43- 288] UI/ml.

#### **3-6- La 25 OH vitamine D :**

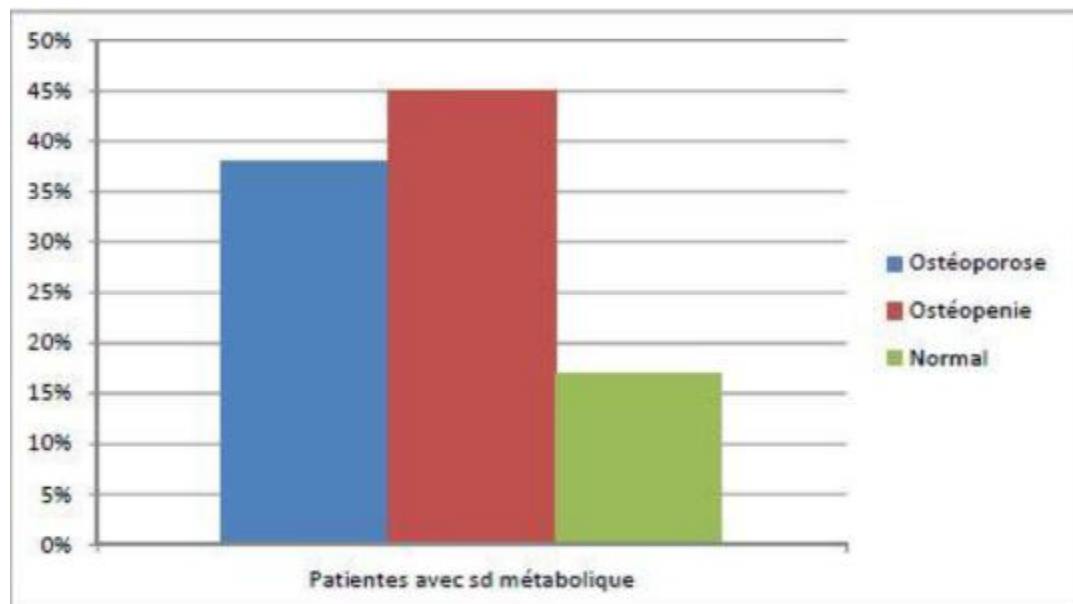
La valeur moyenne de la vitamine D chez les patientes avec SM était de  $17,6 \pm 11,9$  [12-65] ng/dl. Dans le groupe des patientes sans SM la moyenne de la vitamine D était de  $18,34 \pm 9,69$  [3-58] ng/dl. Dans notre série 107 patiente soit

63% avaient une insuffisance en vitamine D, et 41 patiente soit 21% avaient une carence.

#### 4- La densité minérale osseuse :

##### 4-1 - au niveau du rachis lombaire

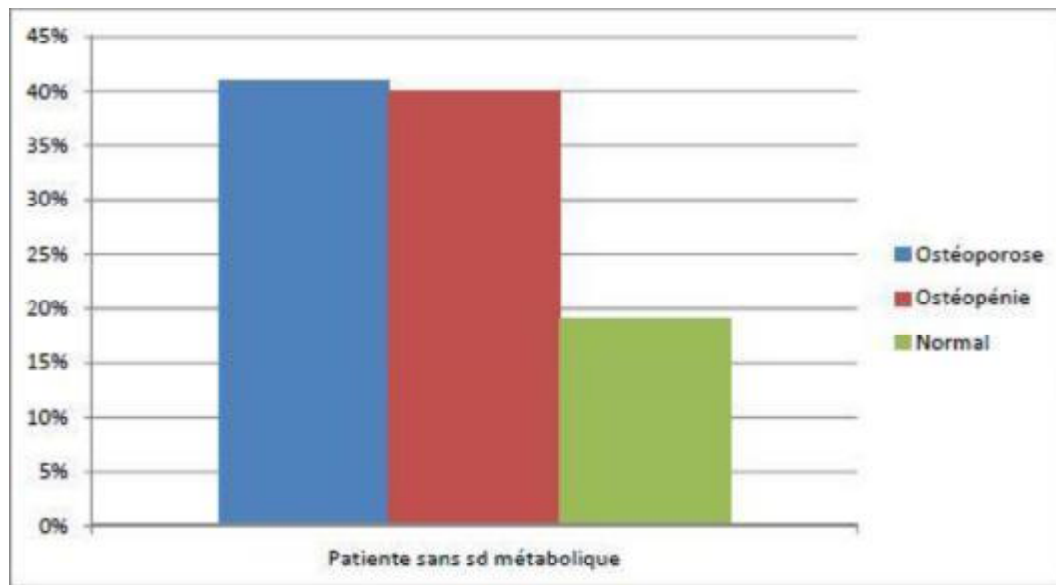
La valeur moyenne de la densité minérale osseuse au niveau du rachis lombaire chez les patientes avec SM était de  $0,915 \pm 0,159$  [0,592-1,380] g/cm<sup>2</sup>. Dans ce groupe 32 patientes soit 38% avaient une ostéoporose, alors que 38 patientes soit 45% avaient une ostéopénie (Figure 17).



**Figure17 : Profil de la DMO chez les patientes avec syndrome métabolique au niveau du rachis lombaire**

Dans le groupe des patientes sans SM la moyenne de la densité minérale osseuse au niveau de ce site était de  $0,928 \pm 0,160$  [0,578 -1,390] g/cm<sup>2</sup>.

35 soit 41% étaient ostéoporotiques, alors que 34 patientes soit 40% étaient ostéopéniques (Figure18).



**Figure 18 : Profil de la DMO chez les patientes sans syndrome métabolique au niveau du rachis lombaire**

#### 4-2 – Au niveau de la hanche totale :

La valeur moyenne de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche totale chez les patientes avec SM était de  $0,865 \pm 0,143$  [0,504-1,196] g/cm<sup>2</sup>. Dans ce groupe 36 patientes soit 42% avaient une ostéopénie, alors que 34 patientes soit 40% avaient une DMO normal.

Dans le groupe des patientes sans SM la moyenne de la densité minérale osseuse au niveau de ce site était de  $0,845 \pm 0,143$ [0,120 -1,196] g/cm<sup>2</sup>.

41 soit 48% étaient ostéopénique, alors que 36 patientes soit 42% avaient une DMO normale.

## **B-Etude analytique :**

### **1- Analyse des paramètres sociodémographiques :**

Les caractéristiques démographiques des deux groupes sont représentés sur le Tableau A. Le groupe des patientes sans SM était plus jeune que le groupe des patientes avec SM avec une différence statistiquement significative. L'âge de la ménopause était similaire entre les deux groupes. Le groupe des patientes avec SM avaient un poids et un IMC significativement plus importants que le groupe des patientes sans SM (Tableau A).

**Le Tableau A : les caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée selon la présence ou non du SM.**

	Patientes avec SM (n= 81)	Patientes sans SM (n =89)	P
Age (an)	60 ± 7,64	58 ± 6,88	0,05
Age de ménopause	49,11 ± 7,48	48,92 ± 5,3	0,84
Tabagisme (n, %)	0	0	-
Alcoolisme (n, %)	0	0	
Taille (cm)	159,7 ± 5,03	159,7 ± 4,9	0,980
Poids (kg)	78,6 ± 10,20	73,04 ± 10,54	<0,001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	30,73 ± 4	23,80 ± 3,98	<b>0,002</b>
Exercice physique (>3/sem.) (n,%)	47 (49,5)	48 (50,5)	0,351

### **2- Analyse du syndrome métabolique :**

Le groupe des patientes avec SM avaient une TA, un taux de glycémie, un TT, un taux de triglycéride plus élevés que le groupe des patientes sans SM et un taux

de HDL cholestérol plus bas. Cette différence était statistiquement significative avec un  $p < 0,001$  (Tableau B). Les autres paramètres biologiques ont été également comparés et représentés sur le tableau B.

**Tableau B : Paramètres biologiques chez les patientes avec et sans syndrome Métabolique**

	Patientes avec SM (n= 81)	Patientes sans SM (n =89)	P
Composants du SM :			
Tour de taille (cm)	93,78 ± 7	88,79 ± 8,6	<0,001
Glycémie (mg/dL)	120,54 ± 37	98 ± 14,5	<0,001
Triglycéride (mg/dL)	165 ± 62,39	121,69 ± 37,39	<0,001
HDLc (mg/dL)	45 ± 10,16	59,32 ± 11	<0,001
PAS (mm Hg)	13,12 ± 1,3	12,66 ± 0,74	0,004
PAD (mmHg)	8 ± 1	7,82 ± 0,61	0,21
Calcium (mg/dL)	9,65 ± 1,06	9,3 ± 0,45	0,005
Phosphate (mg/dL)	3,55 ± 0,9	3,57 ± 0,9	0,72
Phosphatase alcaline (UI/L)	137,10 ± 37	128,37 ± 56	0,455
25(OH) vitamin D (ng/mL)	17,6 ± 11,9	18,34 ± 9,69	0,378
LDLc (mg/dL)	119 ± 40	124 ± 31	0,31
La prévalence des composants du SM :			
Obésité abdominale (n, %)	77 (58)	56 (42,1)	<0,001
Hyperglycémie (n, %)	45 (81,8)	10 (18,2)	<0,001
Hypertriglycéridémie (n, %)	49 (76,6)	15 (23,4)	<0,001
HDLc basse (n, %)	68 (86,1)	11 (14)	<0,001
Hypertension artérielle (n, %)	43 (84,3)	8 (15,7)	<0,001

SM : syndrome métabolique PAS : pression artérielle systolique

PAD : pression artérielle diastolique

### 3-Analyse de la densité minérale osseuse :

La densité minérale au niveau de la hanche totale et du rachis lombaire était similaire entre les deux groupes avec et sans SM avec un p non significatif, respectivement. (Tableau C)

Ces résultats sont demeurés inchangés après ajustement pour l'âge, l'IMC et l'exercice.

**Tableau C : Résultats de la DMO en fonction de la présence ou non du SM**

	Présence de SM (n=81)	Absence de SM (n=89)	P
<u>Rachis lombaire</u>			
Non ajusté	0,915 ± 0,159	0,928 ± 0,160	0,61
Ajusté à l'âge	0,916 ± 0,135	0,934 ± 0,150	0,44
Age + IMC	0,911 ± 0,153	0,939 ± 0,160	0,24
Autres covariables	0,912 ± 0,153	0,938 ± 0,150	0,29
<u>Hanche total</u>			
Non ajusté	0,865 ± 0,143	0,845 ± 0,143	0,29
Ajusté à l'âge	0,867 ± 0,135	0,836 ± 0,141	0,42
Age + BMI	0,860 ± 0,135	0,843 ± 0,141	0,41
Autres covariables	0,861 ± 0,135	0,842 ± 0,141	0,40

### 4- Corrélation entre DMO et les paramètres cliniques:

L'analyse de corrélation effectuée entre la DMO du rachis lombaire et de la hanche totale, avec les variables pouvant influencer la DMO avait montré que l'âge avait une corrélation négative, et le poids une corrélation positive avec la DMO dans les deux sites. La taille et l'IMC avaient une corrélation positive respectivement avec la DMO du rachis lombaire et la hanche totale (Tableau D).



**Tableau D : Corrélation entre DMO et les paramètres cliniques**

	Pearson corrélation			
	p		p	
	Rachis lombaire	Hanche totale	Rachis lombaire	Hanche Totale
Age (y)	-0,250	-0,248	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Age de ménopause (y)	-0,125	-0,065	0,105	0,399
Taille (cm)	0,158	0,060	<b>0,04</b>	0,436
Poids (kg)	0,189	0,221	<b>0,013</b>	<b>0,004</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,121	0,212	0,116	<b>0,005</b>
Exercice physique	-0,13	0,04	0,08	0,60

Covariables : Age +IMC+ Exercice

L'analyse par régression multiple a été effectuée pour examiner l'effet de chaque composant du syndrome métabolique sur la DMO du rachis lombaire et de la hanche totale après ajustement pour les variables confondantes (TableauF).

Dans la colonne lombaire, le tour de taille avait un effet négatif sur la DMO après ajustement pour les covariables, alors que les triglycérides avaient un effet protecteur sur la DMO à la base, mais cette constatation a disparu après ajustement pour les covariables. Dans la hanche totale, seuls les triglycérides avaient un effet protecteur sur la DMO. Cet effet est resté inchangé après ajustement pour toutes les variables.

**Tableau F : L'analyse de régression multiple pour déterminer les effets indépendants de chaque composant du syndrome métabolique sur la densité minérale osseuse**

	Non ajusté		Age ajusté		Age + BMI		Tous les covariables	
	r	p	R	P	r	p	r	p
<u>Rachis lombaire</u>								
Tour de taille	-0,013	0,740	-0,043	0,137	-0,004	<b>0,05</b>	-0,005	<b>0,003</b>
glycémie	0,026	0,443	0,010	0,686	0,004	0,869	0,001	0,3
Triglycerides	0,070	<b>0,05</b>	0,008	0,757	-0,001	0,978	0,001	0,16
HDL cholesterol	-0,020	0,607	-0,023	0,340	-0,033	0,176	0,001	0,29
PAS	-0,003	0,921	0,013	0,245	0,011	0,316	0,009	0,43
<u>Hanche totale</u>								
Tour de taille	-0,024	0,504	0,003	0,911	-0,029	0,300	-0,002	0,152
glycémie	0,027	0,377	0,024	0,295	0,014	0,536	0,001	0,70
Triglycerides	0,089	<b>0,007</b>	0,057	<b>0,01</b>	0,046	<b>0,042</b>	0,001	<b>0,05</b>
HDL cholesterol	0,017	0,629	0,005	0,815	-0,009	0,663	0,001	0,11
PAS	-0,008	0,757	0,011	0,292	0,008	0,447	0,008	0,45

Les covariables: Age +IMC+ Exercice



Dans cette étude, nous n'avons pas trouvé de différence de la DMO au niveau des deux sites rachis lombaire et la hanche totale chez les femmes ménopausées en fonction de la présence ou de l'absence de syndrome métabolique. Les données de la littérature sur cette association ne sont pas concluantes. Une DMO élevée [4–6] et basse [7,57–58] ont été rapportées chez les femmes avec syndrome métabolique en comparaison avec les femmes sans syndrome métabolique. Yoldemir et Al ont rapporté que le T score moyen de la région lombaire pour les femmes avec ou sans syndrome métabolique selon les critères NCEP / ATP III était comparable [59], ce qui concorde avec nos résultats. Ces résultats controversés peuvent être expliqués par le fait que le syndrome métabolique est composé de plusieurs éléments, et chacun pourrait avoir un effet négatif ou un effet protecteur sur la DMO. Le concept de syndrome métabolique n'est pas significatif dans le contexte de la densité minérale osseuse, et l'analyse de la variation de la DMO selon les critères du SM peut masquer les liens physiopathologiques de la DMO avec ses composants individuels. Ainsi, les résultats discordants des études analysant l'association entre le syndrome métabolique et la DMO peuvent refléter le caractère hétérogène du syndrome métabolique et dépendra en partie des différents taux de prévalence des composants individuels du syndrome métabolique dans diverses cohortes.

Nous avons effectué une analyse de régression multiple pour examiner l'effet de chaque composant du syndrome métabolique sur la DMO dans les deux sites, après ajustement pour les variables confondantes. Lorsque nous avons étudié chaque composant du syndrome métabolique comme une variable indépendante, un tour de taille élevé était associé à plus une DMO basse au niveau du rachis lombaire. Cela signifie que les sujets souffrant d'obésité abdominale sont plus susceptibles d'avoir une DMO basse au niveau du rachis lombaire. Aucune différence liée à l'obésité abdominale n'a été retrouvée au niveau de la hanche totale. La raison de la

différence entre les deux sites n'est pas défini, mais comme indiqué dans les analyses de régression multiple progressive, il semble que la corrélation positive entre l'IMC et la DMO de la hanche totale ( $\beta = 0,007$ ,  $p = 0,007$ ) pourrait exercer un effet important sur l'association entre le tour de taille et la DMO de la hanche totale. En effet, l'obésité générale et le poids corporel sont les plus importants facteurs protecteurs contre la perte osseuse par une plus grande charge sur les membres inférieurs et le tronc [60]. D'autres mécanismes liés à l'obésité peuvent aussi expliquer son effet protecteur comme les niveaux élevés de  $17\beta$ -estradiol [61–62] et de l'insuline [63], et certaines adipokines en particulier le taux bas d'adiponectine et le taux élevé de leptine [64–65].

En outre, il semble que l'obésité viscérale influence l'os trabéculaire principalement [66]. L'association négative entre le tour de taille et la DMO a été rapporté dans la littérature ce qui concorde avec nos résultats [67,68]. La graisse viscérale est non seulement spécialisée dans le stockage et la mobilisation des lipides, mais c'est également un organe endocrine qui libère des cytokines pro inflammatoires de stimulation de la résorption osseuse, tels que le TNF alpha, l'interleukine 6, et l'interleukine 18 [69–70].

Par conséquent, il est possible que l'inflammation de bas grade obtenue, qui est connue pour être impliquée dans les mécanismes physiopathologiques sous-jacents de l'ostéoporose [10], puis secondaire à la perte osseuse malgré les effets protecteurs de l'obésité en général.

Dans d'autres études, l'obésité abdominale a été trouvée comme un facteur protecteur de la DMO du rachis lombaire [5], la hanche totale [5,57], et le col fémoral [5]. Actuellement, le mécanisme de l'effet de la graisse sur l'os n'est pas clair. Un certain nombre de mécanismes existent pour l'explication de la relation entre la masse graisseuse et l'os, ils comprennent l'effet de masse de tissus mous

exposant le squelette aux charges mécaniques, l'association de la masse grasse à la sécrétion d'hormones osseuse actives de la cellule bêta du pancréas (dont l'insuline, l'amyline, et preptine), et la sécrétion d'hormones à effet osseux par l'adipocyte (par exemple, les oestrogènes et la leptine). Ces seuls facteurs probablement n'expliquent pas entièrement les associations cliniques observées, et l'étude des actions sur l'os de nouveaux facteurs est un domaine important de recherche.

Dans notre étude, le niveau de triglycérides était en corrélation positive avec la DMO de la hanche totale. Des données similaires ont été signalées dans la littérature. En effet, un niveau plus élevé de triglycérides était associé à une perte osseuse plus basse [6,57,45], et à un moindre risque de fractures vertébrales et non vertébrales [67,46,48]. Cette relation était significative après ajustement pour les facteurs confondants de la DMO. Son mécanisme reste incertain. Des données expérimentales suggèrent que les lipides apolaires, notamment TG, forment une couche entre les fibres de collagène et les cristaux minéraux [49]. Les triglycérides pourraient médier l'interaction entre la matrice protéique et la matrice minérale osseuse et permettraient de contribuer à l'amélioration des propriétés qualitatives des os [67].

Les données sur le lien entre les autres composantes du syndrome métabolique la pression artérielle, la concentration sérique de glucose et de cholestérol HDL et la DMO sont contradictoires. Comparativement à nos résultats, la DMO n'était pas associée dans la littérature avec la glycémie à jeun [5,57,58], HDLc [5, 7, 57,71], et avec la pression artérielle systolique [57,71].

Plusieurs potentielles limites devraient être prises en compte dans l'interprétation de nos données. Premièrement, notre recrutement a été basé sur des patientes qui ont subi un examen clinique dans notre hôpital universitaire. Ces sujets peuvent ne pas être représentatifs de la population générale. Deuxièmement,

il s'agissait d'une étude transversale, ce qui limite notre capacité à déterminer le lien de causalité entre le syndrome métabolique et chacun de ses composants et la DMO. D'autres études prospectives devraient être effectuées pour déterminer un lien de causalité entre ces variables. Troisièmement, nous n'avons pas vérifié le niveau de parathormone ( PTH ) intacte, des marqueurs du remodelage osseux, et l'oestradiol. Ces mesures biochimiques pourraient contribuer à une meilleure analyse des résultats. Enfin, la prévalence de fractures et le risque de fractures n'ont pas été évalués dans notre étude. Bien que le syndrome métabolique n'affecte pas la DMO quantitativement, la qualité de l'os pourrait être détériorée.





En résumé, nos résultats montrent que même si la présence du syndrome métabolique comme une entité globale n'a aucun impact sur l'ostéodensitométrie chez les femmes ménopausées marocaines, l'association entre les composants individuels du syndrome métabolique et une faible DMO n'est pas exclue. En effet, l'obésité abdominale chez les femmes ménopausées marocaines est associée à la perte osseuse, en particulier au niveau du rachis lombaire. Ces résultats soulignent le rôle de l'inflammation dans la physiopathologie de l'ostéoporose et de la perte osseuse.



## **RESUME**

### **Introduction :**

Le syndrome métabolique (SM) est caractérisé par un statut hormonal et humoral dont les éléments peuvent avoir un effet protecteur ou un effet néfaste sur l'os. La prédominance des différents composants individuels des patients peut contribuer à des résultats contradictoires en ce qui concerne ses relations avec la densité minérale osseuse comme le montrent plusieurs études. Ainsi, nous avons analysé le lien entre le syndrome métabolique et chacun de ses composants, et la densité minérale osseuse (DMO) chez les femmes ménopausées.

### **Méthodes :**

Nous avons mené une étude transversale, sur des femmes ménopausées avec et sans syndrome métabolique selon les critères Education Program Adult Treatment Panel III du National Cholesterol. Les femmes atteintes d'une maladie ou qui prennent un traitement qui peut affecter la DMO ont été exclues. La DMO du rachis lombaire et de la hanche totale a été mesurée par absorptiométrie double énergie à rayons X. Les deux groupes ont été comparés pour la DMO après ajustement pour les covariables importants de la DMO. Une analyse par étapes de régression linéaire multiple a été utilisée pour identifier les facteurs prédictifs indépendants de la DMO du rachis lombaire et de la hanche totale.

### **Résultats :**

Cent soixante-dix femmes étaient incluses, 81 avec le syndrome métabolique et 89 sans syndrome métabolique. L'âge moyen était de  $58,98 \pm 6,58$  [44–78] ans, et l'IMC moyen était  $29,72 \pm 4,09$  [18,4–42,7] kg/m<sup>2</sup>. Selon la définition NCEP / ATP III, la prévalence du syndrome métabolique était de 48%. Les femmes avec et sans syndrome métabolique avaient une DMO similaire dans les deux sites. Les facteurs indépendants influant la DMO de la colonne lombaire et de la hanche totale étaient

l'âge ( $p = 0,001$ ) et l'exercice ( $p = 0,005$ ) pour le rachis lombaire et l'âge ( $p = 0,001$ ) et l'IMC ( $p = 0,007$ ) pour la hanche totale. Une analyse par régression multiple a été effectuée pour examiner l'effet de chaque composant du syndrome métabolique sur la DMO après ajustement pour les variables confondantes. Dans le rachis lombaire, le tour de taille a eu un effet négatif sur la DMO ( $p = 0,003$ ). Dans la hanche totale, le taux de triglycérides avait un effet protecteur sur la DMO ( $p = 0,05$ ).

### **Conclusion :**

La DMO chez les femmes ménopausées marocaines avec et sans syndrome métabolique est similaire. L'obésité abdominale peut être un facteur prédictif de perte osseuse, tandis qu'un niveau de triglycérides plus élevé semble avoir un effet protecteur.

## **SUMMARY**

### **Introduction:**

The metabolic syndrome (MS) is characterized by hormonal status and humoral elements of which may have a protective effect or a negative effect on the bone. The predominance of individual components of patients may contribute to conflicting results regarding its relationship with bone mineral density as shown by several studies, and we analyzed the link between metabolic syndrome and its individual components, and density bone mineral (BMD) in postmenopausal women.

### **Methods :**

We conducted a cross-sectional study of postmenopausal women with and without metabolic syndrome according to the criteria Education Program Adult Treatment Panel 1 National Cholesterol. Women with a disease or are taking a treatment that can affect BMD were excluded. BMD of the lumbar spine and total hip was measured by dual energy absorptiometry ray X. The two groups were compared for BMD after adjustment for important covariates of BMD. Multiple linear regression stepwise analysis was used to identify independent predictors of BMD of the lumbar spine and total hip.

### **Results :**

One hundred and seventy women were included, 81 with 89 metabolic syndrome without metabolic syndrome. The mean age was  $58.98 \pm 6.58$  [44–78] years and the mean BMI was  $29.72 \pm 4.09$  [18.4 to 42.7] kg / m<sup>2</sup>. According to the definition NCEP / ATP III, the prevalence of metabolic syndrome was 48%. Women with and without metabolic syndrome had similar BMD at both sites. Independent factors influencing BMD of the lumbar spine and total hip were age ( $p = 0.001$ ) and exercise ( $p = 0.005$ ); for the lumbar spine was age ( $p = 0.001$ ) and BMI ( $p = 0.007$ ) for the total hip. Multiple regression analysis was performed to examine the effect of

each component of the metabolic syndrome on BMD after adjustment for confounding variables. In the lumbar spine, waist circumference had a negative effect on BMD ( $p = 0.003$ ). In total hip, triglyceride levels had a protective effect on BMD ( $p = 0.05$ ).

**Conclusion :**

BMD in Moroccan postmenopausal women with and without metabolic syndrome is similar. Abdominal obesity can be a predictor of bone loss, while a higher triglyceride level seems to have a protective effect.

## ملخص

### مقدمة :

تتميز متلازمة الاستقلاب بحالة هرمونية و خلطية قد يكون لها تأثير وقائي أو تأثير سلبي على العظام. أغلبية المكونات الفردية للمرضى يمكن أن تساهم في تضارب النتائج بشأن علاقتها مع كثافة المعادن في العظام كما هو مبين من خلال العديد من الدراسات. و هكذا قمنا بتحليل العلاقة بين متلازمة الاستقلاب ومكوناتها، وكثافة المعادن في العظام عند النساء بعد سن اليأس.....

أجرينا دراسة مستعرضة عند النساء بعد سن اليأس مع وبدون المتلازمة الاستقلابية وفقا لمعايير برنامج التعليم الثالث للمجلس الوطني لنسبة الكوليسترول في الدم Adult Treatment Panel III استبعدت النساء اللواتي يعانين من مرض أو يأخذن علاجاً يمكن أن يؤثر على نتائج دراستنا . وقد تم قياس كثافة العظام في عظام العمود الفقري أسفل الظهر والورك عن طريق قياس امتصاص الطاقة المزدوجة للأشعة السينية وتمت مقارنة قياس كثافة العظام للمجموعتين بعد تعديل المتغيرات الهامة. وقد تم استخدام طريقة تحليل الانحدار الخطي المتعدد لتحديد عوامل التنبؤ المستقلة لقياس كثافة العظام في العمود الفقري أسفل الظهر والورك الكلي.

### النتائج :

تم إدراج مائة و سبعين امرأة ، 81 مع و 89 بدون متلازمة الاستقلاب . كان متوسط العمر  $6.58 \pm 58.98$  [78-44] سنة ، و متوسط مؤشر كتلة الجسم  $4.09 \pm 29.72$  [42،7-18،4] كغم /م<sup>2</sup>. وفقا لتعريف NCEP / ATPIII، كان انتشار متلازمة الاستقلاب بنسبة 48%. وكانت النساء مع وبدون متلازمة الاستقلاب متماثلات بالنسبة لقياس كثافة العظام في كلا الموقعين. ومن العوامل المستقلة المؤثرة لقياس كثافة العظام في العمود أسفل الظهر والورك العمر (ع = 0.001) والتمارين (ع = 0.005). بالنسبة للعمود الفقري أسفل الظهر العمر ع = 0,001 و متوسط مؤشر كتلة الجسم ع=0.007 ) بالنسبة للورك . أجري تحليل الانحدار المتعدد لدراسة تأثير كل عنصر من عناصر متلازمة الاستقلاب لقياس كثافة العظام بعد التعديل للمتغيرات التباس. في الفقرات القطنية، وكان محيط الخصر ذا تأثير سلبي على لقياس كثافة العظام (ع = 0.003). في مجموع الورك، كانت مستويات الدهون الثلاثية ذا تأثير وقائي (ع = 0.05).

### خلاصة:

لقياس كثافة العظام النساء بعد سن اليأس المغربية مع وبدون متلازمة الاستقلاب هو مماثل. البدانة في منطقة البطن يمكن أن تكون مؤشرا لفقدان العظام، في حين يبدو مستوى الدهون الثلاثية العالي أن له تأثير وقائي.





## ANNEXE 1 : FICHE D'EXPLOITATION

### L'impact osseux du syndrome métabolique chez les femmes ménopausées

-Nom :

-Prénom :

-Sexe : Femme

-N° de tel :

-Age (ans) :

- Date de Ménopause :

-Profession : Retraité  Femme au foyer  Autre

-Niveau d'instruction :  Analphabète  Primaire  Secondaire

Universitaire

-Etat matrimonial : célibataire  marié(e)  divorcé(e)  veuve

-Lieu d'habitat :  Urbain  Rural

- ATCD :

\* HTA :  Oui  Non

\* Diabète :  Oui  Non

\* Cardiopathie  Oui  Non

\* Dyslipidémie  Oui  Non

\*Fractures  Oui  Non

Site :

\*Autres tares associées :

- Activité physique : 30 min / Sem : Oui  Non

- Examen clinique :

Poids (kg) : Taille (m): IMC (kg/m<sup>2</sup>) :

**Syndrome métabolique (SM) :**

– Paramètres étudiés:

\* TA: diastol  $\geq 85$  mmHg, systol  $\geq 130$  mmHg ou malade sous traitement. Oui  Non

\* Tour de taille :  $\geq 88$  cm Oui  Non

\* Glycémie :  $\geq 110$  mg/dl Oui  Non  ou malade sous traitement.

\* HDLc :  $\leq 50$  mg/dl Oui  Non

\* TG :  $\geq 150$  mg/dl Oui  Non

– Autre bilan biologique :

\*Cholesterol total :

\* LDLc :

\*calcémie :

\*Phosphorémie :

\*Calciurie 24h :

\*PAL :

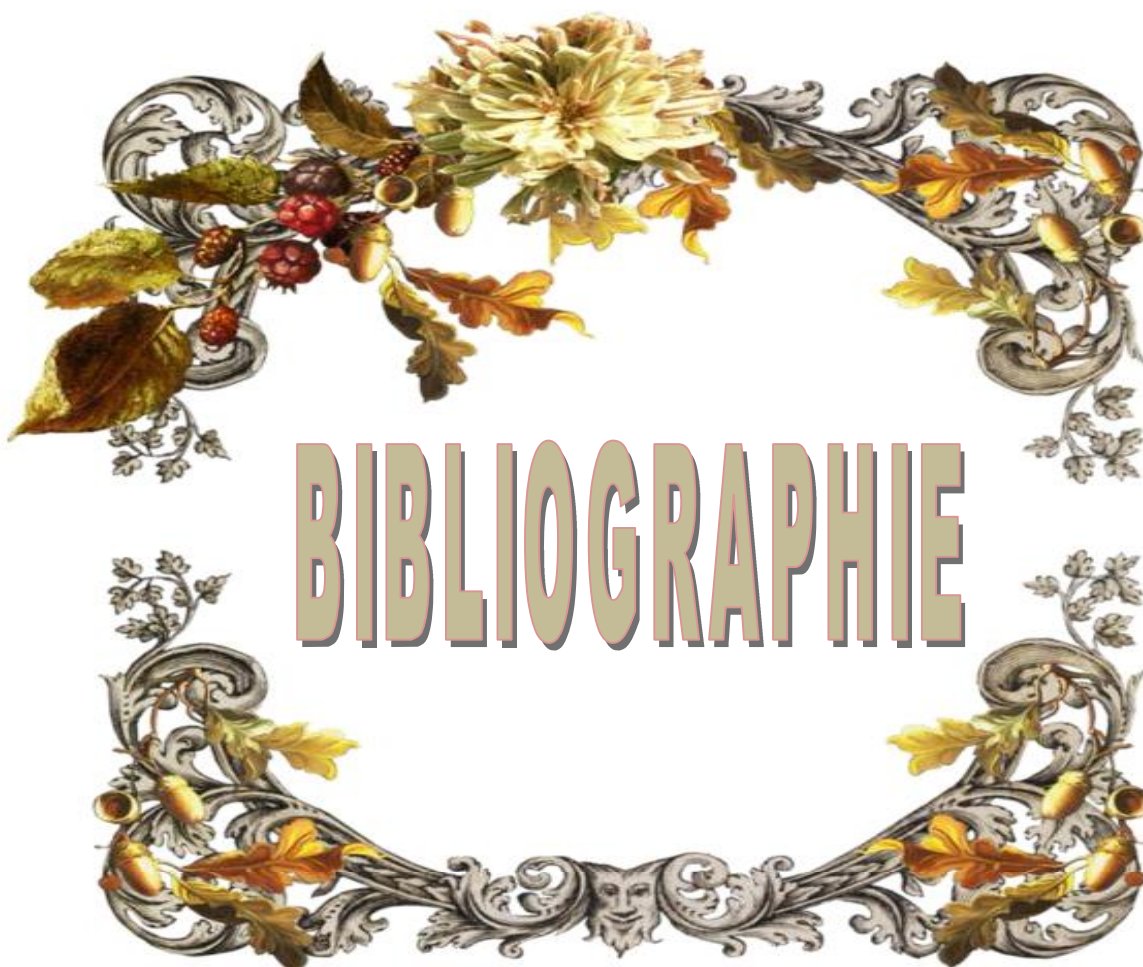
\* 25 OH VIT D :

DMO en gramme/cm<sup>2</sup>:

– Col femoral :

– Rachis lombaire :

– Avant-bras :



- [1] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (2001) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285: 785–795.
- [2] Rostom S, Allali F, Bennani L, Abouqal R, Hajjaj–Hassouni N. The prevalence of vertebral fractures and health–related quality of life in postmenopausal women. *Rheumatol Int.* 2012;32(4):971–80.
- [3] Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, et al. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005; 149(1):33–45.
- [4] Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH (2007) Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: analysis in a population based U.S. sample. *J ClinEndocrinolMetab* 92:4161–4164.
- [5] Hernandez JL, Olmos JM, Pariente E, Martinez J, Valero C, Garcia–Velasco P, Nan D, Llorca J, Gonzalez–Macias J (2010) Metabolic syndrome and bone metabolism: the Camargo Cohort study. *Menopause* 17:955–961.
- [6] von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svartberg J, Barrett–Connor E (2007) Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *OsteoporosInt* 18:1337–1344.
- [7] Hwang DK, Choi HJ (2010) The relationship between low bone mass and metabolic syndrome in Korean women. *Osteoporos Int* 21:425–431.
- [8] Szulc P, Garnero P, Claustrat B, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD (2002) Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J ClinEndocrinolMetab* 87:666–674.

- [9] Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Taylor BC, Cauley JA, Orwoll ES (2006) Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men  
J Clin Endocrinol Metab 91:3908–3915.
- [10] Koh JM, Khang YH, Jung CH, Bae S, Kim DJ, Chung YE, Kim GS (2005) Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis. Osteoporos Int 16:1263–1271.
- [11] Almeida M, Han L, Martin-Millan M et al (2007) Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids.  
J Biol Chem 282:27285–27297.
- [12] Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR (2000) Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. J Bone Miner Res 15:1974–1980.
- [13] Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C (1999) The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality  
Am J Med 106:273–278.
- [14] Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR (2005) Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. J Bone Miner Res 20:1912–1920.
- [15] Lee WY, Park JS, Noh SY, Rhee EJ, Sung KC, Kim BS, et al. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report. Int J Cardiol 2004; 97:101–6.

- [16] Ganesan K, Teklehaimanot S, Tran TH, Asuncion M, Norris K (2005) Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in communitydwelling elderly females. *J Natl Med Assoc*97: 329–333.
- [17] Koh JM, Khang YH, Jung CH, Bae S, Kim DJ, Chung YE, Kim GS (2005) Higher circulating hs CRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: Evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis. *OsteoporosInt*16: 1263–1271.
- [18] Jones DH, Kong YY, Penninger JM (2002) Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis* 61 Suppl 2: ii32–9.
- [19] Hofbauer LC, Schoppet M (2004) Clinical implications of the Osteoprotegerin / RANKL / RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 292: 490–495.
- [20] Smith BJ, Lerner MR, Bu SY, Lucas EA, Hanas JS, Lightfoot SA, Postier RG, Bronze MS, Brackett DJ (2006) Systemic bone loss and induction of coronary vessel disease in a rat model of chronic inflammation. *Bone* 38:378–386.
- [21] Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D (1996) Does hyperinsulinemiapreserve bone? *Diabetes Care* 19:1388–1392.
- [22] Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, WasnichRD, McClung M, Hosking D, Yates AJ, Christiansen C (1999)Low body mass index is an important risk factor for low bone massand increased bone loss in early postmenopausal women. EarlyPostmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J BoneMiner Res* 14:1622–1627.

- [23] Smith BJ, Lerner MR, Bu SY, Lucas EA, Hanas JS, Lightfoot SA, Postier RG, Bronze MS, Brackett DJ (2006) Systemic bone loss and induction of coronary vessel disease in a rat model of chronic inflammation. *Bone* 38:378–386.
- [24] Kim BJ, Yu YM, Kim EN, Chung YE, Koh JM, Kim GS (2007) Relationship between serum hs CRP concentration and biochemical bone turnover markers in healthy pre- and postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:152–158.
- [25] Xue P, Gao P, Li Y. The association between metabolic syndrome and bone mineral density: a meta-analysis. *Endocrine* 2012;42: 546–54.
- [26] Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report on the National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults.
- [27] B. Hansel, J.-P. Bastard, E. Bruckert *Syndrome métabolique 2011* ELSEVIER MASSON SAS France.
- [28] Balkau B, Vernay Mn, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, VoIs, et al . the incidence and persistence of NCEP METABOLIC SYNDROME . the french D.S.I.R study *diabetes metabolic* 2003;29;526–32.
- [29] Dallongeville, *EPIDEMIOLOGIE DU SYNDROME METABOLIQUE en france* *Med Nutr* 2003;39;89–94.
- [30] Jacqueline Capeau, Jean-Philippe Bastard, Corinne Vigouroux  
INSERM U680, Faculté Pierre et Marie Curie, Université Paris 6 ;  
UMPC, Service de biochimie et hormonologie, Hôpital Tenon, AP-HP,  
4 rue de Chine, 75020 Paris

- [31] Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289–304.
- [32] Jee WSS. Integrated bone tissue physiology: anatomy and physiology. *Bone Mechanics Hand book* 2001; 1–68.
- [33] Teitelbaum S. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000 ; 289:1504–8.
- [34] I. Cour et. Biologie du remodelage osseux. *MedecineNucleaire Imagerie Fonctionnelle et Metabolique*, 28 :57{65, 2004.
- [35] Biomedical Tissue Research, University of York.
- [36] Adapté de Boyle et al. *Nature* 2003; 423:337–42. Lewiecki, *Exper Opin Biol Ther* 2006; 6:1041–50. McClung et al., *New Engl J Med* 2006; 354:821–31).
- [37] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Les indications des mesures quantitatives du tissu osseux : actualisation. Saint-Denis: ANAES; 2000.
- [38] ] Report of a World health organisation (WHO) Scientific Group. Prevention and Management of osteoporosis. Genova: WHO, Technical report series, n°921; 2003.
- [39] GARNERO P. et al.– Marqueurs biochimiques du remodelage osseux.Introduction. *Ann. Biol. Clin.*, 2001, 59, 298–316.



- [40] Les méthodes de mesure de la densité minérale osseuse (DMO) et des marqueurs du remodelage osseux dans le dépistage de l'ostéoporose; Claude DREUX et Pierre D. DELMAS ; Bull. Acad. Natle Méd., 2001, 185, n° 8, novembre 2001.
- [41] HAS (Haute autorité de Santé). Prévention, diagnostic, et traitement de l'ostéoporose ; 2006.
- [42] COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie.
- [43] Graphique adapté de Fordham J. Osteoporosis : Your questions Answered, Churchill Livingstone, Angleterre, 2004, évolution de la masse osseuse au cours de la vie.
- [44] ] Académie nationale de médecine, méthodes de mesure de la densité minérale osseuse (DMO) et examens biologiques dans la prise en charge de l'ostéoporose. Claude DREUX et Charles Joël MENKÈS .
- [45] Korean J Bone Metab. 2012 May; 19(1):53–58.  
<http://dx.doi.org/10.11005/kjbm.2012.19.1.53>.
- [46] National osteoporosis society, United Kingdom.
- [47] Radiographie d'une colonne vertébrale ostéoporotique, montrant des fractures de compression au niveau des corps vertébraux L1 et L3.  
Lutwak L, Whedon GD. Osteoporosis. DM April 1963, page 1.
- [48] Aspects de fractures-tassements vertébraux ostéoporotiques sur un rachis, disponible sur la référence [www.arthrolink.com](http://www.arthrolink.com).
- [49] Marcus, Feldman, Nelson, and Rosen. Osteoporosis. Third Edition, Vol2, Elsevier 2008, 2016p, p1437–1445. ISBN–10: 0123705444.

- [50] Marcocci C, Cetani F, Viganli E and Pinchera A. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. Genezzani AR, Post Menopausal Osteoporosis, EdTaylor and Francis 2006, 320p. ISBN-10: 1842143115.
- [51] IBMS BoneKEy (2009) 6,132-149 (2009) doi: 10.1138/20090371. Published online April 2009.
- [52] Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC & Hu FB 2007 Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. Am J Epidemiol 166 495-505.
- [53] Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK & Dobnig H 2007 Osteoporosis inpatients with diabetes mellitus. J Bone Miner Res 22 1317-1328.
- [54] de Liefde, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman a & Pols HA 2005 Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. OsteoporosInt 16 1713-1720.
- [55] M. Cohen-Solal (Inserm U606, centre Viggo-Petersen, hôpital Lariboisière, université Paris-Diderot-Paris-7, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France), M.-C. de Vernejoul, P. Orcel.
- [56] Musculoskeletal manifestations associated with diabetes mellitus Doi:10.1016/j.monrhu.2011.07.001 Bruno Fautrel.
- [57] Kim BJ, Ahn SH, Bae SJ, Kim EH, Kim TH, Lee SH, Kim HK, Choe JW, Kim SY, Koh JM, Kim GS (2013) Association between metabolic syndrome and bone loss at various skeletal sites in postmenopausal women: a 3-year retrospective longitudinal study. OsteoporosInt 24:2243-2252.
- [58] Jeon YK, Lee JG, Kim SS, Kim BH, Kim SJ, Kim YK, Kim IJ (2011) Association between bone mineral density and metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. Endocrine Journal 58(2):87-93.52.

- [59] Yoldemir T, Erenus M (2012) The impact of metabolic syndrome on bone mineral density in post-menopausal women. *Gynecological Endocrinology* 28(5):391–395.
- [60] Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK, Fønnebo V, Joakimsen RM (2006) Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporos Int* 17:426–432.
- [61] Nelson LR, Bulun SE (2001) Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol* 45:S116–S124.
- [62] Ohta H, Ikeda T, Masuzawa T, Makita K, Suda Y, Nozawa S (1993) Differences in axial bone mineral density, serum levels of sex steroids, and bone metabolism between postmenopausal and age- and body size matched premenopausal subjects. *Bone* 14:111–116.
- [63] Stolker RP, VanDaele PL, Pols HA, Burger H, Hofman A, Birkenhager JC, Lamberts SW, Grobbee DE (1996) Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population: the Rotterdam Study. *Bone* 18:545–549.
- [64] Reid I, Richards JB (2009) Adipokine effects on bone. *Clin Rev Bone Miner Metab* 7:240–248.
- [65] De Albuquerque Maia L, Lisboa PC, de Oliveira E, da Silva Lima N, Lima IC, Lopes RT, Ruffoni LD, Nonaka KO, de Moura EG (2014) Bone metabolism in obese rats programmed by early weaning. *Metabolism* 63(3):352–364.

- [66] Jankowska EA, Rogucka E, Medras ´ M. Are general obesity and visceral adiposity in men linked to reduced bone mineral content resulting from normal ageing? A population based study. *Andrologia* 2001;33:384–389.
- [67] Kim HY, Choe JW, Kim HK, Bae SJ, Kim BJ, Lee SH, Koh JM, Han KO, Park HM, Kim GS (2010) Negative association between metabolic syndrome and bone mineral density in Koreans, Especially in men. *Calcif Tissue Int* 86:350–358.
- [68] Szulc P, Varennes A, Delmas PD, Goudable J, Chapurlat R (2010) Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk—the MINOS study. *J Bone Miner Res* 25(6):1446–1454.
- [69] Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G (2001) Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin–6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280:E745–E751.
- [70] Hung J, Mc Quillan BM, Chapman CML, Thompson PL, Beilby JP. Elevated inteleukin–18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Artheriscl ThrombVasc Biol.*2005;25:1268–1273.
- [71] Kim HY, Choe JW, Kim HK, Bae SJ, Kim BJ, Lee SH, Koh JM, Han KO, Park HM, Kim GS (2010) Negative association between metabolic syndrome and bone mineral density in Koreans, Especially in men. *Calcif Tissue Int* 86:350–358.