

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 156

**OSTEOPOROSE, SYNDROME METABOLIQUE (SMET)
ET FRACTURES VERTEBRALES (FV)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Salwa El MRAHI
Née le 30 Novembre 1986 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Syndrome métabolique – L'évaluation des fractures vertébrales (VFA) –
Absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) – L'ostéoporose – Femmes.

JURY

Mr. A. EL MAGHRAOUI
Professeur de Rhumatologie

**PRESIDENT &
RAPPORTEUR**

Mr. L. ACHEMLAL
Professeur de Rhumatologie

Mr. R. BAHIRI
Professeur de Rhumatologie

Mr. A. BEZZA
Professeur de Rhumatologie

Mr. Y. SEKKACH
Professeur de Médecine Interne

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبَّنَا وَسِعْتَ كُلَّ شَيْءٍ

رَحْمَةً وَعِلْمًا

سورة خافر

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale

Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed
Décembre 1988
Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

Neurologie

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation



Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. EL OTMANY Azzedine
 Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BELMEKKI Mohammed
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouada
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*

Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale



Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloibah*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie



Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique



Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*

Microbiologie
Cardiologie (mise en disposition)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie



Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale



Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie



PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique



Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTÉROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines

DEDICACES



Je dédie ce travail à mes chers parents,

*Tous deux vous avez toujours su faire face aux tracas de l'existence
tout en gardant à l'esprit la nécessité de faire partager ces qualités de
volonté, de détermination et de motivation à chacun de vos trois enfants,
en complément de toute l'affection que vous m'avez portée, ces valeurs
m'ont mené jusqu'ici.*

Soyez en remerciés.



REMERCIEMENTS



*A mon maitre président et rapporteur de thèse,
Monsieur le Professeur Abdellah EL MAGHRAOUI
Chef du Service de Rhumatologie
H.M.I. Med V*

*Vous m'avez accordé un grand honneur en me confiant ce sujet de
thèse et en acceptant de diriger et d'encadrer ce travail.*

*J'ai eu la chance et le privilège d'effectuer ce travail sous votre
direction et de profiter de votre culture scientifique, vos compétences
professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous
valent l'admiration et le respect.*

*Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils précieux et votre
soutien pendant la réalisation de cette thèse.*

*Veillez, Cher Maitre, trouver dans ce modeste travail
l'expression de ma haute considération et de mon
profond respect pour avoir guidé
les premiers pas de ma carrière.*



*A mon maitre et juge de thèse,
Monsieur Le Professeur Lahsen ACHEMLAL
Professeur de Rhumatologie au CHU
H.M.I. Med V*

*Je vous remercie de la spontanéité et de la simplicité avec lesquelles
vous avez bien voulu accepter de siéger à mon jury de thèse, j'en suis
d'autant plus honorée que je sais vos nombreuses obligations hospitalières
et universitaires.*

Je vous prie de croire en l'expression de mon profond respect.



*A mon maitre et juge de thèse,
Monsieur Le Professeur Rachid BAHIRI
Professeur de Rhumatologie*

*Je vous remercie de la spontanéité et de la simplicité avec lesquelles
vous avez bien voulu accepter de siéger à mon jury de thèse, j'en suis
d'autant plus honorée que je sais vos nombreuses obligations hospitalières
et universitaires.*

Je vous prie de croire en l'expression de mon profond respect.



*A mon maitre et juge de thèse,
Monsieur Le Professeur Ahmed BEZZA
Professeur de Rhumatologie
H.M.I.Med V*

*Je vous remercie de la spontanéité et de la simplicité avec lesquelles
vous avez bien voulu accepter de siéger à mon jury de thèse, j'en suis
d'autant plus honorée que je sais vos nombreuses obligations hospitalières
et universitaires.*

Je vous prie de croire en l'expression de mon profond respect.



*A mon maitre et juge de thèse,
Monsieur Le Professeur Youssef SEKKACH
Professeur agrégé au Service de Médecine Interne B
H.M.I Med V*

*Je vous remercie de la spontanéité et de la simplicité avec lesquelles
vous avez bien voulu accepter de siéger à mon jury de thèse, j'en suis
d'autant plus honorée que je sais vos nombreuses obligations hospitalières
et universitaires.*

Je vous prie de croire en l'expression de mon profond respect.



Au personnel du Service Rhumatologie,

Je voudrais placer ici un mot de reconnaissance et de remerciements à toutes les personnes que j'ai pu croiser au Service de Rhumatologie en particulier Dr Asmaa REZKI et Dr Siham SADNI.

Je suis particulièrement touchée par la gentillesse de l'ensemble du Personnel.

Recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde admiration pour vos qualités précieuses.

A toutes les patientes qui m'ont permis d'apprendre.



*LISTE DES
ILLUSTRATIONS*



ABREVIATIONS

ADO	: Antidiabétique Oral
AGL	: Acides Gras Libres
AMPc	: Adénosine Monophosphate cyclique
ApoB	: Apo lipoprotéine B
ARA II	: Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
BMD	: Bone Mineral Density
BMF	: Bone Marrow Fibroblast
CRP	: C-Reactive Proteine
CF	: Col Fémoral
DMO	: Densité Minérale Osseuse
DS	: Déviation Standard
DT2	: Diabète de Type 2
DXA	: Dual-energy X-ray Absorptiometry
ESF	: Extrémité supérieure du fémur
FV	: Fracture Vertébrale
GLUT	: Glucose Transporter
HDL	: High Density Lipoprotein
HMV	: Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V
HTA	: Hypertension artérielle

IDF	: International Diabetes Foundation
IDL	: Intermediate Density Lipoprotein
IGF1	: Insulin-Like Growth Factor-1
IL1	: Interleukine 1
IL6	: Interleukine 6
IMC	: Indice de Masse Corporelle
IR	: Insulinorésistance
LDL	: Low Density Lipoprotein
LRP5	: Low-density lipoprotein receptor-related protein 5
MG	: Masse Grasse
NASH	: Non Alcoholic Steato-Hepatitis) ou hépatite stéatosique non alcoolique)
NCEP ATP III	: National Cholesterol Education Program <i>Adult Treatment Panel III</i>
NO	: Monoxyde d'azote
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OP	: Ostéoporose
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PPARγ	: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma
PTH	: Parathormone
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand

RL	: Rachis Lombaire
SERM	: Selective Estrogen Receptor Modulator
SDI	: Spine Deformity Index
Smet	: Syndrome métabolique
SNA	: Système Nerveux Autonome
SNS	: Système Nerveux Sympathique
SRAA	: Système Rénine Angiotensine Aldostérone
TA	: Tissu adipeux
TDM	: Tomodensitométrie
TDZ	: Thiazolidinediones
TG	: Triglycérides
TNF	: Tumor Necrosis Factor
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein
VFA	: Vertebral Fractures Assessment
WHO	: World Health Organization

Liste des figures :

Figure 1 : Gauche : os sain. Droite : os ostéoporotique.

Figure 2 :

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 3 : Evolution de la masse osseuse au cours de la vie.

Figure 4 : Absorptiométrie bi photonique à rayons X (DXA), de la colonne lombaire (A) et du fémur (B).

Figure 5 : Définition ostéodensitométrique de l'ostéoporose selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Figure 6 : Modulation phénotypique du tissu adipeux.

Figure 7 : Représentation schématique du développement des adipocytes et ostéoblastes, à partir d'une même lignée de cellules souches mésenchymateuses multipotentes (CSM).

Figure 8 : Physiopathologie du Syndrome métabolique.

Figure 9 : Phases du remodelage osseux.

Figure 10 : Remodelage osseux au cours de la ménopause.

Figure 11 : Classification des fractures vertébrales selon Genant.

Liste des tableaux :

Tableau A : Différentes classifications du syndrome métabolique (a/h=cf abdomen/cf hanches).

Tableau 1 : Caractéristiques descriptives de la population étudiée (N=270).

Tableau 2 : Comparaison entre les patientes avec syndrome métabolique et celles sans syndrome métabolique.

Tableau 3 : Comparaison entre les patientes avec ostéoporose et celles sans ostéoporose.

Tableau 4 : Caractéristiques des patientes selon la présence ou non de fractures vertébrales.

Tableau 5 : Analyse de régression logistique, avec présence d'ostéoporose comme variable dépendante. Les rapports de cotes (OR) sont ajustés pour l'âge, l'IMC, les années depuis la ménopause et le nombre de grossesses.

SOMMAIRE



CHAPITRE I : INTRODUCTION	1
CHAPITRE II : CADRE THÉORIQUE	4
II.1/ L'OSTÉOPOROSE	5
II.1.1/Définition de l'ostéoporose	5
II.1.2/ Diagnostic de l'ostéoporose	7
II.1.2.1/ Ostéodensitométrie	7
II.1.2.1.a/ Définition de l'ostéodensitométrie	7
II.1.2.1.b/ Principe et technique de la DMO	8
II.1.2.1.c/ Evolution de la masse osseuse au cours de la vie	8
II.1.2.1.d/ Sites de mesure de la DXA	9
II.1.2.1.e/ Interprétation des résultats	9
II.1.3/ Définition densitométrique de l'ostéoporose	11
II.1.4/ Types d'ostéoporose	12
II.1.5/ Autres examens de dépistage	12
II.1.5.1/ Explorations par imagerie médicale	12
II.1.5.2/ Explorations biologiques.....	13
II.1.6/ Principe de PEC et de suivi de l'ostéoporose	14
II.2/ LE SYNDROME METABOLIQUE	14
II.2.1/ Définition OMS du Smet	14
II.2.2/ Autres définitions du Smet	15
II.2.3/ Etiopathogénie du Syndrome métabolique	16
II.2.4/ Prise en charge du Smet	18
II.2.5/ Lien entre les éléments du Smet et l'ostéoporose	19
II.2.6/ Les éléments fondamentaux	23

II.2.7/ PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME METABOLIQUE	24
II.2.7.1/ L'OBESITE	26
II.2.7.1.a/ Définition et épidémiologie	26
II.2.7.1.b/ Indices d'évaluation de l'obésité	27
II.2.7.1.c/ TISSU ADIPEUX ET ADIPOKINES	29
II.2.7.2/ L'insulinorésistance	31
II.2.7.2.a) Effets de l'insulinorésistance	33
II.2.7.2.b) Obésité et insulinorésistance	34
II.2.7.3/ LA DYSLIPIDÉMIE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE	35
II.2.7.4/ HTA ET OBESITE : Physiopathologie de l'HTA de l'obèse	37
II.2.7.4.a) Obésité et système nerveux autonome	39
II.2.4.7.b) Effet rénal sur l'HTA	40
II.2.4.7.c) Hyperleptinémie et résistance à la leptine	41
II.2.4.7.d) Adiponectine et HTA	42
II.2.4.7.e) Stress oxydatif.....	42
II.2.4.7.f) Dysfonction endothéliale	43
II.2.4.7.g) Rôle des peptides natriurétiques	43
II.3/ LIENS ENTRE SYNDROME METABOLIQUE ET OSTEOPOROSE	44
II.3.1/ OBESITE ET OSTEOPOROSE	44
II.3.2/ Effets osseux des adipokines	46
II.3.2.a) Leptine et tissu osseux	46
II.3.2.b) Adiponectine et TO	48
II.3.2.c) Résistine	48
II.3.2.d) Visfatine	48
II.3.2.e) Autres adipokines	49
II.3.3/ Insuline et paramètres osseux	49

II.4/ PHYSIOLOGIE DU TISSU OSSEUX	50
II.4.1/ Composition du tissu osseux	51
II.4.1.a) Trame protéique	51
II.4.1.b) Substance minérale	52
II.4.2/ Structure du tissu osseux	53
II.4.2.a) Texture de l'os.....	53
II.4.2.b) Architecture de l'os	53
II.4.2.b.1) L'os compact	53
II.4.2.b.2) L'os trabéculaire	54
II.4.3/ Cellules osseuses	55
II.4.3.a) Ostéoclastes.....	55
II.4.3.b) Ostéoblastes	55
II.4.3.c) Ostéocytes	56
II.4.3.d) Cellules bordantes	57
II.5/ MODELAGE ET REMODELAGE OSSEUX	57
II.5.1/ Modelage osseux	57
II.5.2/ Remodelage osseux	58
II.5.2.1/ Phases du remodelage osseux	59
II.5.2.1.a) Phase d'activation	60
II.5.2.1.b) Phase de résorption	60
II.5.2.1.c) Phase de réversion	61
II.5.2.1.d) Phase de formation	62
II.5.2.1.e) Phase quiescente	62
II.5.2.2/ Contrôle du remodelage osseux	63
II.5.2.2.a) Mécanisme hormonal	63
II.5.2.2.b) Réponse aux sollicitations mécaniques	64

II.5.2.2.c) Marqueurs du remodelage osseux	64
II.5.2.2.d) Vieillessement osseux	64
II.6/ PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTEOPOROSE	66
II.6.1) Déterminants de la masse osseuse	66
II.6.2) Déterminants de la qualité osseuse	68
CHAPITRE III : MATÉRIEL ET MÉTHODES	70
III.1/ BUT DE L'ETUDE	71
III.2/ METHODE	71
III.2.1/ Type d'étude	71
III.2.2/ Population d'étude	71
III.2.3/ Outils de l'étude	72
III.2.3.1/ Données cliniques	73
III.2.3.2/ Données anthropométriques	75
III.2.3.3/ Paramètres densitométriques dans le cadre de l'évaluation clinique	76
III.2.3.3.a) Densité minérale osseuse	76
III.2.3.3.b) Évaluation des fractures vertébrales	77
III.3/ LE SYNDROME METABOLIQUE	79
III.4/ ANALYSE STATISTIQUE	79
CHAPITRE IV : RÉSULTATS	81
IV.1/ PARTICIPANTS	82
IV.2/ DENSITE MINERALE OSSEUSE	83
IV.3/ VISUALISATION VERTEBRALE ET IDENTIFICATION DES FRACTURES VERTEBRALES PAR VFA	83
IV.4/ ANALYSE DES DONNEES	84
CHAPITRE V : DISCUSSION	91

V.1) -L'OBESITE ET DMO	101
V.1.1) IMC et densité osseuse	104
V.1.2) Répartition de la graisse et DMO	105
V.1.3) La charge mécanique et métabolisme osseux	106
V.1.4) Tissu adipeux et métabolisme osseux	107
V.1.4.a) Cytokines pro-inflammatoires et l'os	108
V.1.4.b) Effets de leptine sur la masse osseuse	110
V.1.4.c) Effets de l'adiponectine sur la DMO	111
V.2) METABOLISME OSSEUX LORS DE LA MENOPAUSE	112
V.3) DYSLIPIDEMIE ET DMO	114
V.4) CHANGEMENTS ENDOCRINIENS ET DMO	115
V.4.1) Diabète et DMO	116
V.4.1.a) Rôle de l'insuline dans le métabolisme osseux	117
V.4.1.b) Rôle d'hormones cosecrétées avec l'insuline	119
V.4.2) L'hypertension artérielle et DMO	120
V.4.2.a) Métabolisme calcique et DMO	121
V.4.2.b) Implication du SRA	122
V.4.2.c) Physiopathologie de l'ostéoporose liée à l'hypertension	123
V.5/ RISQUE DE FRACTURES LORS DU SMET	126
V.6/ LIMITE DE L'ETUDE	129
CONCLUSION	130
RESUME	133
ANNEXES	137
BIBLIOGRAPHIE	139

CHAPITRE I :
INTRODUCTION



L'ostéoporose reconnue comme un problème de santé publique, est selon la définition de l'OMS « une maladie généralisée du squelette caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsables d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture ».

La relation établie entre la baisse de la densité minérale osseuse (DMO) et l'augmentation du risque de fracture, a conduit en 1994 à une définition « densitométrique » de l'ostéoporose, sur la base d'un T-score inférieur à $-2,5$ écarts-typé de la valeur moyenne de l'adulte jeune.

Deux mécanismes essentiels s'associent plus ou moins chez un individu pour expliquer la survenue d'une ostéoporose : l'acquisition d'un pic de masse osseuse faible au cours de la croissance et une perte osseuse accrue à l'âge adulte.

Le syndrome métabolique (Smet) se définit par la présence de facteurs de risque cardiovasculaire dont une obésité abdominale, une dyslipidémie (augmentation du LDL cholestérol, baisse du HDL), une hypertension artérielle et une hyperglycémie, qu'il a été suggéré d'avoir un effet possible sur la masse osseuse.

L'association de tous ces facteurs à des degrés divers à la DMO a fait l'objet d'études dont les résultats étaient inconsistants voir même contradictoires.

Un travail issu de la cohorte de Rancho Bernardo aux USA a étudié la relation entre syndrome métabolique, DMO et fractures, il existait une association positive entre le nombre de facteurs de risque et la DMO. Pour les

auteurs de cette étude, le (Smet) pourrait être un facteur de risque de fracture ostéoporotique et cela malgré une augmentation de la DMO en rapport avec le surpoids des patients.

L'équipe de Sculz en 2010 s'est penchée sur cette association en suivant 762 patients de sexe masculin et d'âge avancé sur une durée de 10 ans. Leur étude conclut que les hommes avec un syndrome métabolique ont de basses densités minérales osseuses mais un risque de fracture encore plus bas.

A l'opposé, une autre étude de cohorte (Tromso Study) publiée en 2006, avait conclu à un effet protecteur du (Smet).

Kyong-Chol et al, a conclu, chez une population féminine en post ménopause, que la masse graisseuse et le tour de taille sont corrélés à la baisse de la DMO et à un risque de fracture plus important. Les autres paramètres du syndrome métabolique se sont révélés protecteurs par rapport à la DMO.

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 (Smet) le risque d'ostéoporose dans notre contexte.

*CHAPITRE II :
CADRE THÉORIQUE*



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.

II.1/ L'OSTÉOPOROSE :

II.1.1/Définition de l'ostéoporose :

La définition actuelle de l'ostéoporose est purement osseuse. Elle repose sur la notion d'une altération de la quantité et de la qualité osseuse responsables d'une fragilité de l'os et d'une augmentation du risque de fracture (WHO 1994) [1], dont la probabilité augmentant avec l'âge [2] (**figure1**).

Deux mécanismes essentiels s'associent plus ou moins chez un individu pour expliquer la survenue d'une ostéoporose : l'acquisition d'un pic de masse osseuse faible au cours de la croissance et une perte osseuse accrue à l'âge adulte.

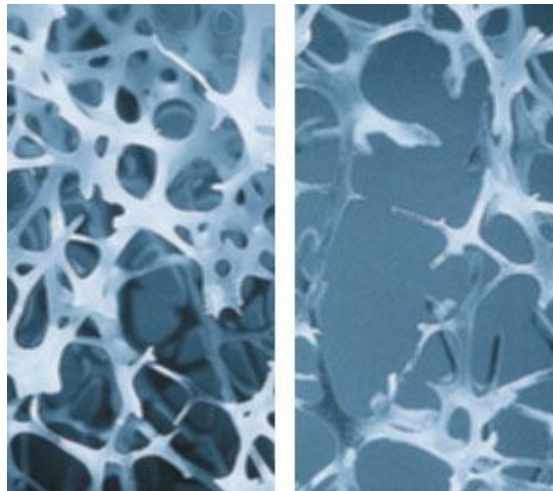


Figure1 : Gauche : os sain. Droite : os ostéoporotique (3).

Elle constitue, à l'heure actuelle, un problème de santé publique considérable tant par la proportion croissante de femmes qui en est atteinte que par ses répercussions sur la qualité de vie des patients » (avant-propos de l'expertise collective de l'INSERM réalisée en 1996) (4)

La fracture est le stade ultime de gravité de cette maladie qui touche quasiment l'ensemble du squelette (5). Les fractures ostéoporotiques résultent d'une diminution des capacités de résistance mécanique du squelette et sont classées à ce titre, dans le groupe des fractures par insuffisance osseuse. Le paradoxe de cette maladie était selon S. de Seze et A. Ryckewaert, il y a plus de 30 ans, "qu'on n'était pas en droit de diagnostiquer la veille de la fracture, alors que le degré d'ostéoporose était identique". Les fractures vertébrales (figure 2) sont la conséquence la plus fréquente de l'ostéoporose, et sont un important facteur de risque pour les fractures ultérieures, surviennent généralement à un âge moins avancé que les fractures de la hanche [6], et constituent dès lors un important indice précoce prédictif du stade de la maladie. Néanmoins, il est difficile de déterminer l'incidence exacte des fractures vertébrales ostéoporotiques, étant donné qu'une proportion substantielle de celles-ci n'attire pas l'attention au plan clinique [7].

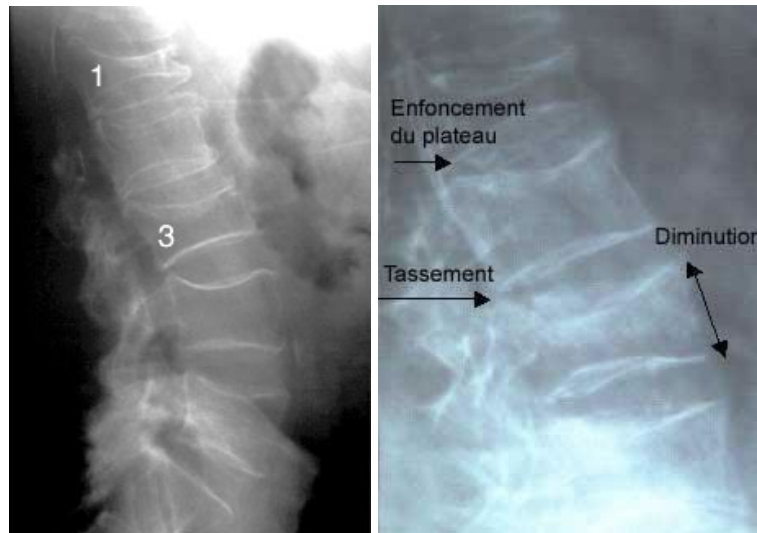


Figure 2 : Gauche : Radiographie d'une colonne vertébrale ostéoporotique, montrant des fractures de compression au niveau des corps vertébraux L1 et L3. (8) Droite : Aspects de fractures-tassements vertébraux ostéoporotiques sur un rachis (9)

II.1.2/ Diagnostic de l'ostéoporose :

II.1.2.1/ Ostéodensitométrie :

II.1.2.1.a/ Définition de l'ostéodensitométrie :

Actuellement, la méthode de référence reconnue au plan international est l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X qui apprécie la densité minérale osseuse, constitue la plus sensible, la plus rapide et la plus précise des techniques pour une irradiation très faible (10,11).

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 (12).

II.1.2.1.b/ Principe et technique de la DMO :

La mesure de l'ostéodensitométrie est basée sur l'atténuation d'un faisceau de photons par l'os (13). 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 (14).

II.1.2.1.c/ 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 œstrogénique (**figure 3**). 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 (15).

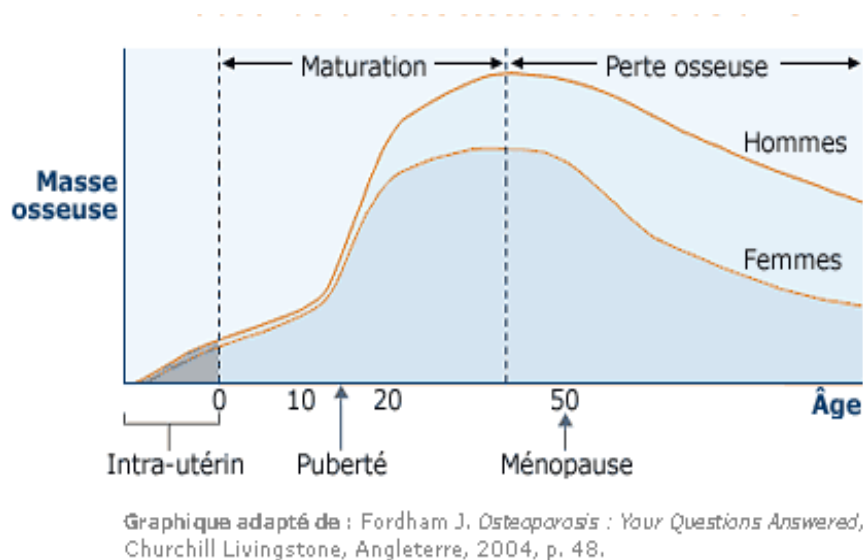


Figure 3 : Evolution de la masse osseuse au cours de la vie (16)

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.

II.1.2.1.d/ Sites de mesure de la DXA : (figure 4)

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 (15). 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 (17).

II.1.2.1.e/ Interprétation des résultats :(figure 4)

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 (15) pour le diagnostic de l'ostéoporose. Les résultats de la DXA sont :

- La densité minérale osseuse, également appelée BMD pour *Bone Mineral Density*, en g/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.

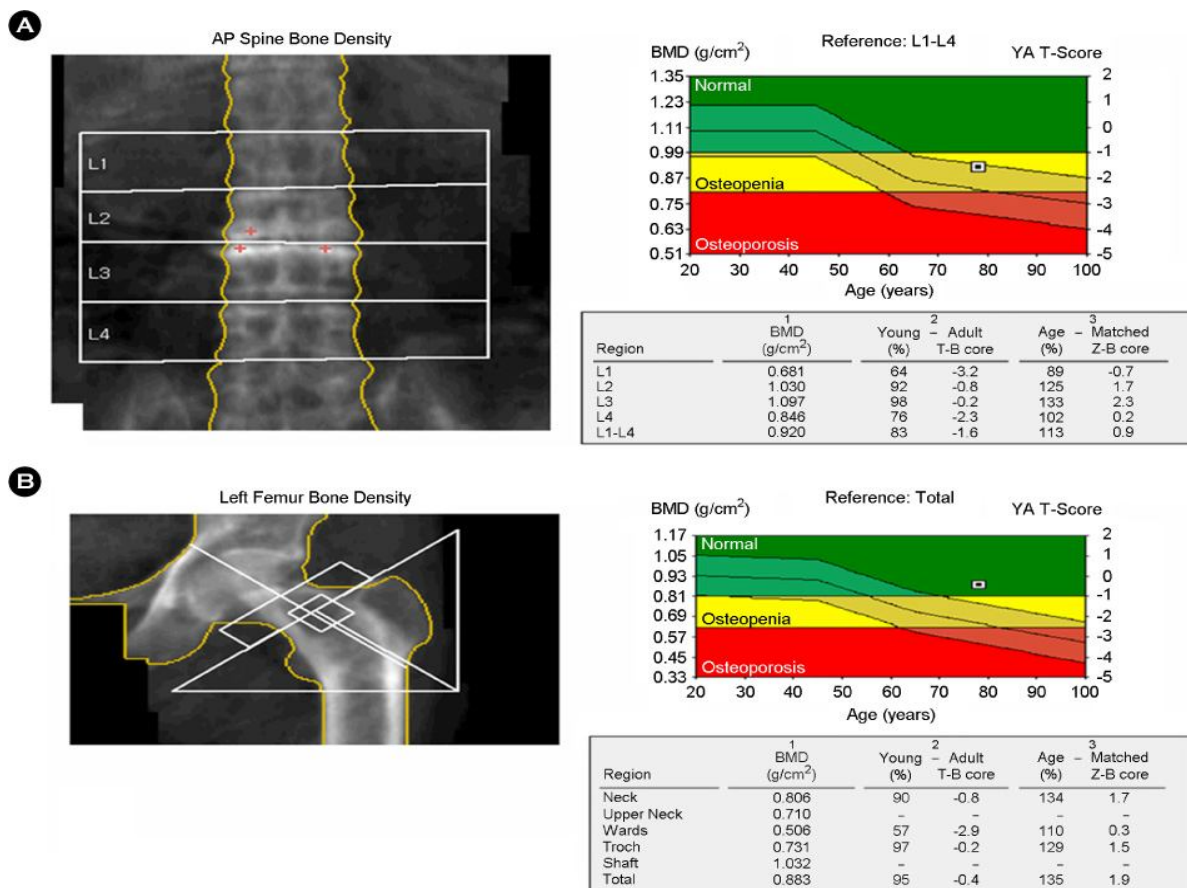


Figure 4 : Absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) de la colonne lombaire (A) et du fémur (B). (BMD : Bone Mineral Density) (18).

II.1.3/ 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 (**figure 5**), 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 (19) :

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.

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

Figure 5 : Définition ostéodensitométrique de l'ostéoporose, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO, Geneva 1994).

II.1.4/ Types d'ostéoporose :

Les ostéoporoses sont classiquement divisées en deux catégories :
(C.Ribot, F.Tremollieres)

-**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.

II.1.5/ 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.

II.1.5.1/ 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^e 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.

II.1.5.2/ 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.

II.1.6/ 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 de 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.

II.2/ LE SYNDROME METABOLIQUE :

II.2.1/ Définition OMS du Smet :

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).

Au niveau clinique, il est associé à une inflation du tissu adipeux viscéral pouvant se traduire par une obésité de type androïde.

Au niveau biologique, il regroupe un ensemble de troubles métaboliques incluant une résistance à l'insuline, un hyperinsulinisme, une intolérance au glucose ou un diabète, une hypertension artérielle et des anomalies du métabolisme lipidique et de la fibrinolyse (20).

II.2.2/ Autres définitions du Smet : (Tableau A)

Parmi les nombreuses définitions proposées, deux, très différentes, font référence, celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) revue en 1999 (96) et celle du *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) (21).

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 Smet semble moins importante selon les critères de l'OMS.

Une nouvelle définition a récemment été proposée par l'IDF (*International Diabetes Federation*), correspondant à une adaptation de l'ATP III (22) : focalisée sur l'obésité centrale, elle inclut des points de coupure spécifiques de l'ethnie pour certains facteurs de risque.

L'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique chez les adolescents a conduit l'ATP III à adapter sa définition : les critères sont, chez les adolescents, dépendants de l'âge et du sexe pour la pression artérielle, l'obésité abdominale.

		OMS	ATP III	IDF
Obésité abdominale	H	a/h > 0,90	> 102 cm	> 94 cm
	F	> 0,85	> 88 cm	> 80 cm
TA (mmHg)		> 140/90	> 130/85	> 130/85
Glucose		> 7 mmol, IGT, IFG	> 5,6 mmol/l	> 5,6 mmol/l
Triglycérides		> 1,7 mmol/l	> 1,7 mmol/l	> 1,7 mmol/l
HDL-cholestérol	H	< 0,9 mmol/l	< 1,03 mmol/l	< 1,03 mmol/l
	F	< 1 mmol/l	< 1,29 mmol/l	< 1,29 mmol/l
Microalbuminurie		> 20 µg/ml	–	–

cf: circonférence; IGT: intolérance au glucose; IFG: anomalie de la glycémie à jeun.
ATP: Adult treatment panel; IDF: International diabetes federation.

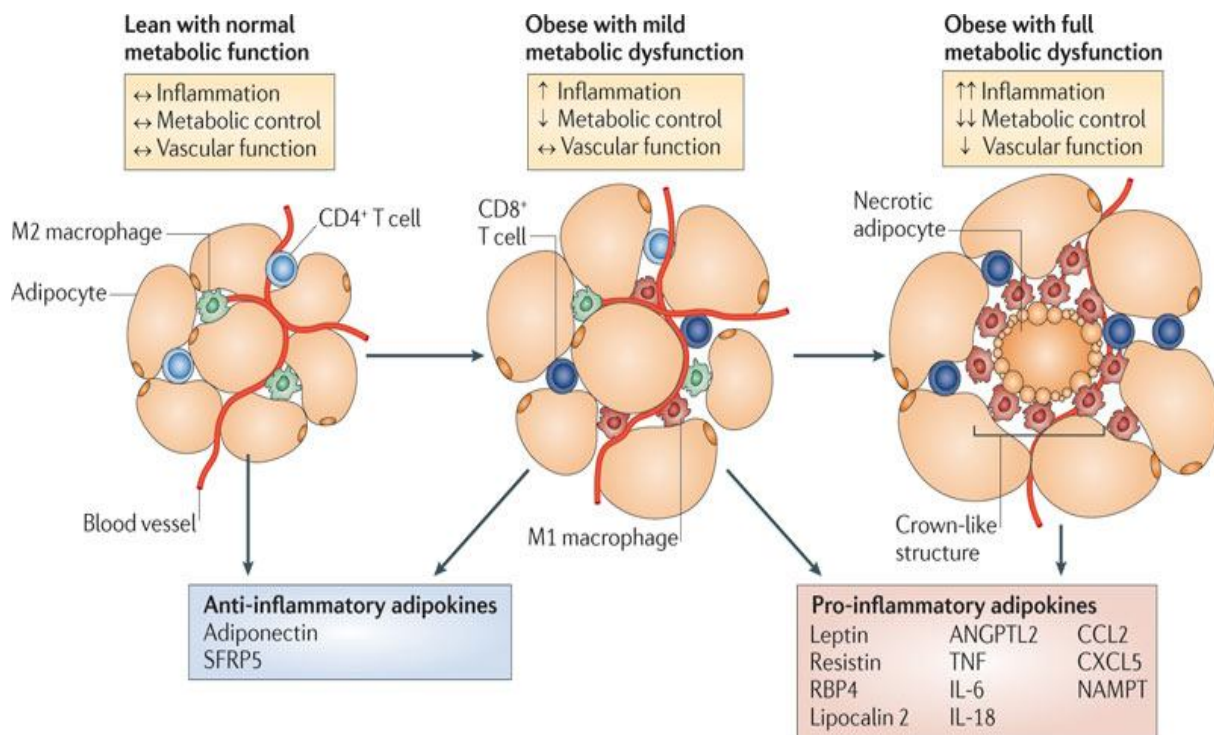
Tableau A : Différentes classifications du syndrome métabolique (a/h=cf abdomen/cf hanches) ²³

II.2.3/ Etiopathogénie du Syndrome métabolique : (figure 6)

Actuellement, aucun argument décisif en faveur d'une cause unique responsable de l'ensemble des anomalies du Smet n'existe. Le mécanisme commun n'a toujours pas été élucidé. L'obésité abdominale et l'insulinorésistance font partie intégrante des mécanismes incriminés dans la genèse et l'évolution du Smet vers les complications cardiovasculaires et le DT2.

La résistance à l'insuline, longtemps considérée comme le dénominateur commun, laisse progressivement l'obésité viscérale ou centrale occuper une place prépondérante.

Si l'insulinorésistance semble au cœur des anomalies parce qu'elle prédispose au diabète de type 2, aux dyslipidémies qui lui sont associées et à un état pro-inflammatoire, elle n'est toutefois pas directement corrélée à l'hypertension.



Nature Reviews | Immunology

Figure 6 : Modulation phénotypique du tissu adipeux.

Adipokines dans l'inflammation et les maladies métaboliques (37)

En revanche, l'obésité représente le facteur important dans l'étiologie du Smet, contribuant à l'hyperglycémie, l'hypertension et l'hypercholestérolémie (24).

Les troubles du métabolisme des lipides sont, quant à eux, à l'origine de l'accumulation de graisse viscérale associée à un excès d'acides gras libres provenant d'une lipolyse élevée dans le tissu adipeux ; la recapture et le stockage d'acides gras libres au niveau hépatique entretient l'évolution du syndrome métabolique en favorisant la résistance périphérique à l'insuline, la production de VLDL et la néoglucogenèse. Ces perturbations du métabolisme des acides gras provoquent également un dysfonctionnement endothélial à l'origine du processus d'athérogenèse : un tel lien pourrait être à l'origine de nouvelles cibles thérapeutiques (25).

II.2.4/ Prise en charge du Smet :

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'insulinorésistance.

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 Smet. La plupart des patients présentant un Smet 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.

II.2.5/ Lien entre les éléments du Smet et l'ostéoporose :

Il est reconnu mondialement que les maladies endocriniennes sont parmi les causes d'ostéoporose secondaire (26,27). 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 7**). 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.

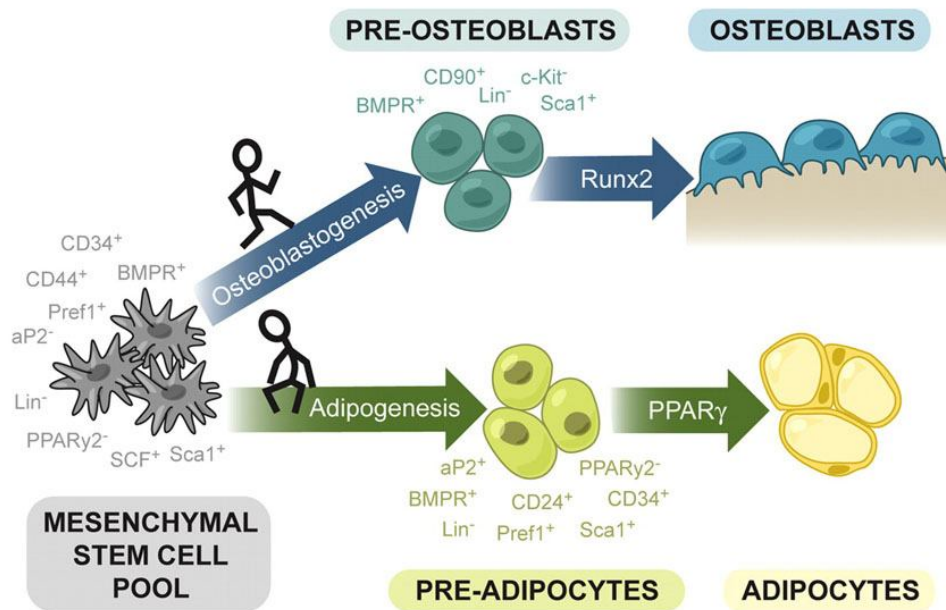


Figure 7 : Représentation schématique du développement des adipocytes et ostéoblastes, à partir d'une même lignée de cellules souche mésenchymateuses multipotentes (CSM). (28)

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'imagerie 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 tomodensitométrie (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 (29, 30,31).

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 de 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 (32).

Des mécanismes physiopathogéniques communs entre diabète et métabolisme osseux ont été suggérés par l'augmentation de l'incidence de 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 γ . Les données in vitro et les observations in vivo ont montré que l'activation de PPAR γ qui réduit la résistance à l'insuline conduit à une augmentation de la graisse médullaire et diminue le recrutement des ostéoblastes(32).

Les manifestations squelettiques du diabète, qu'il soit de type 1 ou de type II, 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 de fractures ostéoporotiques, ce qui reflète en partie la relation entre insuline, IGF1 et formation osseuse(33).

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.

II.2.6/ Les éléments fondamentaux :

La carence en insuline et en amyline d'origine pancréatique est associée à une diminution du métabolisme osseux. Les modèles expérimentaux mettent en évidence une diminution de la densité minérale osseuse moyenne qui s'installe rapidement après induction d'un diabète expérimental. L'inhibition chronique de l'axe somatotrope est responsable d'une baisse du taux circulant d'IGF-1. Il en résulte une diminution de l'anabolisme osseux et une diminution de la synergie entre l'IGF-1 et les stéroïdes sexuels masculins ou féminins.

Au cours du diabète de type 2, la surcharge pondérale modifie le métabolisme de la leptine et des autres hormones digestives. Mais, l'impact de ces altérations physiopathologiques reste purement théorique.

Plusieurs études épidémiologiques confortent l'idée qu'il existe un lien entre une faible masse osseuse et l'hypertension artérielle. Le lien physiopathologique supposé entre l'HTA et l'ostéoporose est une augmentation

de la parathormone (PTH) liée à la fuite urinaire de calcium rapportée chez les sujets hypertendus.

On sait également que des apports faibles en calcium augmentent les résistances vasculaires périphériques(34) du fait d'une augmentation de l'influx du calcium dans les cellules musculaires lisses induit par des taux élevés de PTH et de 1,25(OH)₂ vitamine D.

A l'inverse, d'autres études ont conclu que la présence de l'hypertension est un facteur prédictif indépendant de la densité osseuse vertébrale basse chez des femmes après la ménopause.

II.2.7/ PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME METABOLIQUE :

La physiopathologie du syndrome métabolique (Smet) privilégie 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 est 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 8)** 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- α , IL-6, IL-1 β en particulier).

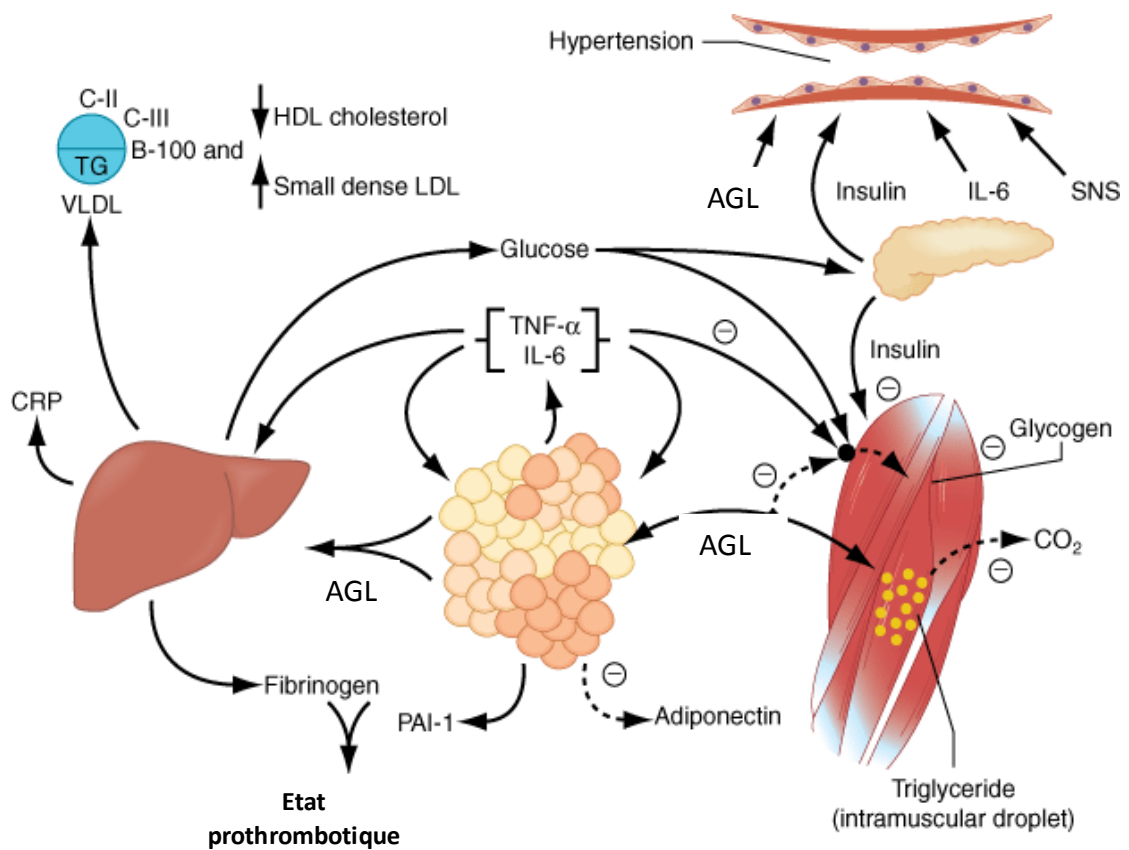


Figure 8 : Physiopathologie du Syndrome métabolique.¹⁹³

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 intramyocytaire de triglycérides et une résistance à l'insuline (figure 8).

Ces modifications favorisent également une hyperproduction hépatique de VLDL, des modifications du HDL- et LDL-cholestérol dans le cadre d'une dyslipidémie athérogène. Dans la paroi artérielle, les anomalies lipidiques et des cytokines, soit circulantes, soit produites localement par le tissu adipeux péri vasculaire, 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 (35).

Différents facteurs sont impliqués dans la survenue du Smet, dont beaucoup sont acquis et reliés au mode de vie, avec un impact majeur de l'alimentation et de la sédentarité. Récemment, une controverse (36) a vu le jour sur l'intérêt de porter un diagnostic de syndrome métabolique plutôt que d'identifier chacune de ses composantes individuellement.

- Dernièrement, l'obésité abdominale semble être l'hypothèse la plus retenue puisqu'elle apparaît selon plusieurs études comme l'élément central du Smet et comme la meilleure prédictrice de la dégradation d'un ou plusieurs autres composants du Smet (Maison et 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 Smet.

II.2.7.1/ L'OBESITE :

II.2.7.1.a/ Définition et épidémiologie :

L'obésité a été reconnue comme une maladie en 1997 par l'organisation mondiale de la santé (OMS) (*Rapport d'une Consultation de l'OMS Aux États-Unis, l'obésité fut reconnue dès 1985 comme maladie par le National Institute of*

Diabetes and Digestive and Kidney Diseases et par le National Heart, Lung, and Blood Institute). Cette organisation définit « le surpoids et l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé ».

Elle est notamment un facteur de risque pour le développement du syndrome métabolique (Smet) comme démontre un grand nombre d'études épidémiologiques.

Pouvant avoir des répercussions importantes sur la santé de l'individu. Cette maladie multifactorielle est considérée aujourd'hui par abus de langage comme une pandémie, bien qu'il ne s'agisse pas d'une maladie infectieuse, dont la prévention est un problème de santé publique dans les pays développés.

Les critères de l'OMS (38) définissent l'obésité et la surcharge pondérale comme un excès de masse grasse se traduisant par une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC), rapport du poids sur la taille au carré (exprimé en kg/m^2). La surcharge pondérale est ainsi définie par un IMC supérieur ou égal à $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ et l'obésité par un IMC supérieur ou égal à $30 \text{ kg}/\text{m}^2$.

II.2.7.1.b/ Indices d'évaluation de l'obésité :

L'utilisation de l'IMC pour définir l'obésité a néanmoins des limites, car elle ne tient pas compte de la composition corporelle qui peut être différente pour un même IMC, notamment en fonction de l'âge, du sexe et de l'activité physique. De plus, cet indice est «artificiellement » diminué chez les gens de grande taille pour lesquels les seuils de cette classification ne sont probablement pas adaptés.

L'OMS a défini des seuils d'indice de masse corporelle (IMC) pour classer les individus :

$IMC < 17\text{kg/m}^2$: maigreur modeste ou sévère, $IMC \geq 40\text{kg/m}^2$: obésité classe III (obésité sévère) [WHO 1995].

L'évaluation actuelle de l'obésité repose sur l'analyse de deux paramètres qui jouent un rôle indépendant vis-à-vis des complications de la maladie : l'excès de masse grasse (en surpoids, obésité modeste, obésité sévère) et la répartition du tissu adipeux (région sous-cutanée, abdominale), les deux paramètres étant dépendants des rôles des molécules sécrétées par ce tissu. Il semble que déjà en état de surpoids, des mécanismes pré-pathologiques commencent à s'installer, surtout dans le cas d'une accumulation de masse grasse à la région viscérale.

Dans cet état, dit pré-pathologique, les manifestations cliniques résultant des effets délétères d'une accumulation de masse grasse ne sont pas toujours apparentes. Cependant, une augmentation faible du poids pourrait déjà altérer l'équilibre des mécanismes biologiques et le fonctionnement physiologique des organes et ceci, via les actions des adipokines.

L'utilisation de l'indice de tour de taille ou du rapport taille/hanches dans les définitions du Smet, introduit la notion de l'accumulation viscérale de la masse grasse. Pour tout niveau d'adiposité, les individus avec une distribution sélective de la masse grasse viscérale ont un risque plus élevé de développer une IR que les sujets avec une distribution de la masse grasse 'périphérique' (Despres et al. 1990 ; Despres 2006].

En parlant de l'utilité du tour de taille, il y a un point à discuter. Un tour de taille élevé peut être dû à une augmentation de l'accumulation de la masse grasse abdominale aux niveaux sous-cutané ou viscéral.

II.2.7.1.c/ TISSU ADIPEUX ET ADIPOKINES :

Le tissu adipeux, longtemps considéré comme un tissu inerte de stockage énergétique, est maintenant reconnu comme un organe actif, jouant un rôle dans de nombreux processus comme la régulation de l'appétit, la dépense énergétique, la reproduction, la sensibilité à l'insuline, certaines fonctions endocrines, le métabolisme osseux mais aussi la régulation de la réponse immunitaire et/ou produisant et sécrétant de très nombreux facteurs appelés adipokines. Au cours de l'obésité, l'augmentation de la masse adipeuse modifie la production de la plupart des adipokines (39).

Par ces sécrétions bioactives, le TA blanc participe ainsi aux altérations métaboliques et aux pathologies associées à l'obésité comme le diabète de type 2. Les adipokines, qui jouent un rôle dans le développement du TA et le métabolisme énergétique. Ainsi, l'étude des propriétés de ces adipokines devrait permettre d'envisager de nouvelles cibles pharmacologiques et de proposer des stratégies thérapeutiques innovantes.

Les principales adipokines produites par le tissu adipeux sont la leptine, l'adiponectine, la visfatine et la résistine.

- La leptine :

Hormone polypeptidique, découverte en 1994 par Zhang *et al* (40), sécrétée principalement par les adipocytes et intervenant dans le contrôle du poids corporel, la leptine inhibe la formation de l'os via un relais hypothalamique.

Codée par le gène LEP (ou gène *ob*), la leptine est principalement produite par le tissu adipeux. Son taux circulant est proportionnel à la masse adipeuse ou l'indice de masse corporel (IMC). Il est plus élevé chez la femme du fait d'une adiposité plus importante. La leptine joue un rôle principal dans la régulation de l'appétit. Un taux élevé en leptine est à l'origine d'un signal dirigé vers l'hypothalamus freinant l'appétit.

A côté de ses fonctions physiologiques, la leptine influence la réaction inflammatoire (41,42) et jouerait un rôle pro-inflammatoire, bien que des données un peu contradictoires aient été publiées sur cette question.

- L'adiponectine :

L'adiponectine est une autre adipokines caractérisée par ses effets protecteurs puisqu'elle améliore l'insulinosensibilité et stabilise la progression de l'athérosclérose en inhibant l'expression des molécules d'adhésion vasculaire.

Les taux d'adiponectine circulante sont inversement corrélés au degré d'adiposité. La baisse des concentrations de ce peptide s'accompagne d'une augmentation de l'expression de divers médiateurs de l'inflammation dont la CRP, l'IL-18 ou le TNF α . Une équipe a pu montrer que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les ARA2 augmentent les taux circulants de ce peptide avec une amélioration de la sensibilité à l'insuline, dévoilant ainsi un autre effet intéressant du blocage du SRAA au cours de l'obésité (43,44).

L'adiponectine est organisée en trimères, oligomères et polymères d'une chaîne polypeptidique de 244 acides aminés. Sa synthèse est stimulée par l'insuline et le facteur IGF-I. Chez l'obèse, le taux d'adiponectine est abaissé, contrastant avec des taux élevés en leptine. La concentration en adiponectine est

d'ailleurs négativement corrélée avec la masse grasse chez l'homme et la femme. Son rôle principal est la régulation de la sensibilité à l'insuline, comme l'illustre la diminution des taux d'adiponectine chez les diabétiques de type II (41,45).

- La résistine :

Essentiellement produite par les macrophages et à un moindre degré par les adipocytes. Elle contribue au phénomène d'insulinorésistance (41), notamment en cas de sepsis ou dans les pathologies inflammatoires. Les taux circulants de résistine sont élevés chez le sujet obèse.

- La visfatine :

La visfatine est sécrétée par les adipocytes et sa concentration circulante augmente avec la quantité de masse grasse. Elle est capable de se lier au récepteur à l'insuline, mais de façon différente de l'insuline elle-même dont elle mime les effets. Egalement produite par le foie, le muscle et la moelle osseuse, elle exerce des effets pléiotropiques et participe à la régulation de la réponse inflammatoire (41).

II.2.7.2/ L'insulinorésistance :

L'IR semble avoir un rôle central dans le développement du Smet et dans l'aggravation des autres composants du Smet.

On désigne par le terme insulinorésistance une réponse biologique à l'insuline diminuée ou défectueuse *in vivo*. Elle est caractéristique du diabète non insulino-dépendant, et concerne la majorité des tissus cibles tel que le foie, qui va augmenter sa production de glucose, les muscles squelettiques et le tissu adipeux.

Les mécanismes responsables de la perte progressive de la sensibilité à l'insuline peuvent se situer à différents niveaux du métabolisme insulinique, y compris au niveau du récepteur à l'insuline des cellules cibles. L'activité de ces derniers est extrêmement sensible aux taux circulants d'insuline, de glucose mais également de lipides. Outre les modulations de l'expression génétique, il existe quatre phénomènes provoquant une déplétion du nombre de récepteurs actifs à la surface d'une cellule :

- une endocytose destructrice où la densité des récepteurs insuliniques peut fortement diminuer suite à une insulinémie trop élevée. Si la stimulation insulinique est continue et intense, 10% des récepteurs insuliniques sont donc perdus à chaque cycle du récepteur : leur nombre total en est réduit de façon importante. Cette régulation négative liée à l'hyperinsulinémie explique pour une part l'installation de l'insulinorésistance. Ainsi, des adipocytes incubés dans un milieu riche en insuline perdent leur sensibilité à cette hormone qui dès lors n'exerce plus ni d'effets stimulant la lipogenèse ou bien la synthèse de glycogène.
- une endocytose conservatrice où les récepteurs sont séquestrés dans des vésicules intracytoplasmiques
- une modification moléculaire des récepteurs les rend inaptes à fixer leur ligand.
- le ligand se fixe sur un récepteur mais cet ensemble ne produit pas d'effet au niveau intracellulaire.

L'insulino résistance possède une genèse complexe. Elle est provoquée par l'insuline elle-même ainsi que par un taux circulant élevé de glucose et semble liée, chez des modèles animaux tout comme chez l'Homme, à **une leptino-résistance impliquée dans l'obésité**. Son origine peut ainsi mettre en jeu différents dysfonctionnements prenant leur source dans plusieurs catégories cellulaires, et qui peuvent différer selon ces catégories.

II.2.7.2.a) Effets de l'insulinorésistance :

Au niveau des cellules adipeuses, l'IR conduit à l'augmentation de la lipolyse des TGL stockés dans ces cellules et par conséquent à l'augmentation des taux des TGL dans le sang. Au niveau des cellules musculaires, l'IR diminue l'entrée du glucose dans ces cellules (et par conséquent le stockage sous forme de glycogène) et la formation de glycogène dans les hépatocytes. Ces deux situations conduisent à l'augmentation des taux sanguins du glucose.

Une situation hyperglycémique augmente l'insulinorésistance musculaire et adipeuse. Cet effet est dû à une diminution de la translocation des transporteurs du glucose GLUT4 et GLUT1 entre les microsomes de faible densité du compartiment intracellulaire et la membrane.

Au cours de l'insulinorésistance périphérique. Les sujets atteints ont encore une glycémie normale car bien que l'insulinorésistance devrait entraîner une hyperglycémie, une sécrétion accrue d'insuline maintient l'euglycémie. Ceci conduit donc à une situation hyper insulinémique transitoire (un sujet est hyper insulinique si son sang contient plus de 20 μ U d'insuline/ml) qui exacerbe les effets délétères de cette hormone sur l'ensemble de l'organisme.

En particulier, elle est à l'origine de dyslipidémie, d'une hyper-agrégation plaquettaire et d'une inhibition de la fibrinolyse qui conduit au développement de conditions pro-thrombotiques, faisant le lit des complications vasculaires accompagnant l'état diabétique.

L'insuline en excès perturbe également la thermogénèse (déficiente chez le diabétique) et est à l'origine d'une formation de radicaux libres oxygénés très réactifs impliqués dans la dégradation des protéines, entre autres celles de la membrane basale. L'insulinorésistance se trouve donc ici associée à l'hyperinsulinisme, aux maladies coronariennes et à l'hypertension.

L'insulinorésistance se révèle donc être un phénomène extrêmement commun, lié dans une certaine mesure à l'âge et qui est utilisé physiologiquement pour réguler l'efficacité des récepteurs insuliniques.

Les différents indices recueillis indiquent que l'insulinorésistance se développe bien en aval de l'état diabétique dont il constitue un excellent prédicteur.

II.2.7.2.b) Obésité et insulinorésistance :

L'IR semble avoir un rôle central dans le développement du Smet et dans l'aggravation des autres composants du Smet. Cependant, l'importance cruciale de l'obésité et en général de l'adiposité dans le modèle du Smet est également soutenue [Despres et Lemieux 2006]. Ceci dit, il existe des sujets avec une IR qui ne sont pas obèses [Ruderman et al. 1998].

L'évolution parallèle de l'obésité et du diabète de type 2 a conduit à la conception du terme 'diabesity' pour fortifier le lien entre ces deux états.

Pourtant, tout individu étant obèse n'est pas susceptible de développer de l'IR ou du diabète. Astrup et Finer 2000 ; Pincock 2006 ; Zimmet et al. 2001 (46).

L'utilisation de l'indice de tour de taille ou du rapport taille/hanches dans les définitions du Smet, introduit la notion de l'accumulation viscérale de la masse grasse. Pour tout niveau d'adiposité, les individus avec une distribution sélective de la masse grasse viscérale ont un risque plus élevé de développer une IR que les sujets avec une distribution de la masse grasse 'périphérique' (Despres 2006).

En parlant de l'utilité du tour de taille, il y a un point à discuter. Un tour de taille élevé peut être dû à une augmentation de l'accumulation de la masse grasse abdominale aux niveaux sous-cutané ou viscéral. Cette distinction se réalise par des méthodes d'imagerie [Lee et al.2004]

II.2.7.3/ LA DYSLIPIDÉMIE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE

La dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2 est caractérisée par la présence d'anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines, toutes potentiellement athérogènes.

Les principales anomalies quantitatives sont représentées par l'hypertriglycéridémie, secondaire à une augmentation de la production hépatique des VLDL et à un ralentissement du catabolisme des VLDL et IDL (dans le diabète de type 2), et la diminution du taux plasmatique de HDL-cholestérol, liée à l'augmentation du catabolisme des HDL (47).

Les principales anomalies qualitatives comprennent la présence de VLDL de grande taille (VLDL) (48), relativement riches en triglycérides, de LDL petites et denses et un enrichissement en triglycérides des LDL et HDL. Par ailleurs, il est observé, au cours du diabète de type 2, une glycation des apolipoprotéines et une augmentation de l'oxydation des LDL. En outre, bien que le niveau de LDL-cholestérol plasmatique soit en règle normal, chez les patients diabétiques de Type 2, il est observé des modifications significatives de la cinétique des LDL, en particulier un ralentissement de leur turn over, potentiellement délétère. La physiopathologie précise de cette dyslipidémie n'est pas encore parfaitement connue.

Cependant, l'insulinorésistance et la carence « relative » en insuline, observée dans le diabète de type 2, apparaissent jouer un rôle important puisque l'insuline exerce des fonctions essentielles dans le contrôle du métabolisme lipidique. En outre, les résultats de travaux récents suggèrent un rôle probable des adipocytokines, et en particulier de l'adiponectine, dans la physiopathologie des anomalies lipidiques observées dans le syndrome métabolique et le du diabète de type 2(B Vergès).

Elle est associée à un état pro-coagulant Parallèlement aux grands essais cliniques, il est utile de revisiter la thérapeutique de cette dyslipidémie sur une base physiopathologique, notamment le transport du cholestérol centrifuge (vers les parois vasculaires) et centripète (notamment des dépôts ectopiques (macrophages, hépatocytes, plaques athéromateuses) vers les organes cataboliques). La résistance à l'insuline (RI), particulièrement aux effets anti-lipolytiques de l'hormone, et l'hépatocyte. Au niveau adipocytaire, la RI entraîne une hydrolyse intracellulaire accrue des TG, combinée à une diminution

de captation des acides gras libres (AGL) circulants. Cette anomalie de stockage périphérique entraîne une élévation soutenue des AGL circulants, constituant un apport énergétique excessif pour l'hépatocyte qui assemble et sécrète cet excès sous forme de particules VLDL riches en triglycérides (TG) et en apoB. Cet apport excessif contribue également à la déposition ectopique de lipides hépatiques qui prédispose à l'installation d'un NASH (Non-Alcoholic Steato-Hepatitis), notamment chez des sujets prédisposés à un dysfonctionnement mitochondrial [Ailhaud 2007].

II.2.7.4/ HTA ET OBESITE : Physiopathologie de l'HTA de l'obèse

La progression de l'obésité dans le monde est en grande partie responsable de l'hypertension artérielle (HTA) plus fréquemment associée à cette condition. Cette association morbide conduit à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire.

Les mécanismes responsables de cette hypertension artérielle sont multiples mais tous concourent à augmenter soit directement le débit cardiaque, soit les résistances vasculaires périphériques.

La découverte des capacités sécrétoires de l'adipocyte souligne le rôle actif du tissu adipeux viscéral dans la genèse de l'HTA. La leptine mais également l'adiponectine jouent un rôle dans ce sens. D'autres mécanismes sont impliqués, comme l'activation du système sympathique, les phénomènes inflammatoires, l'activation du système rénine angiotensine-aldostérone (SRAA), la dysfonction endothéliale ou la présence d'un syndrome d'apnées du sommeil.

La prise en charge de cette HTA repose sur des mesures non pharmacologiques, comme la perte de poids, mais peu ou pas d'essais cliniques permettent de choisir le traitement le plus adapté dans cette indication (49).

La plupart des patients hypertendus sont en surcharge pondérale et l'HTA est 6 fois plus fréquente chez le sujet obèse (50). La relation entre IMC et pression artérielle est linéaire et existe quel que soit le niveau de poids des patients. On estime que la prise de poids de 10 kg s'associe à une augmentation de 3 mm de la pression artérielle systolique et de 2,3 mm de la pression artérielle diastolique (51). Ce lien entre obésité et HTA est largement influencé par le type de tissu adipeux et sa distribution.

Il existe une grande variabilité dans l'augmentation de la pression artérielle chez les sujets obèses. L'amplitude de l'augmentation est proportionnelle à l'augmentation de poids mais des prises de poids même modestes augmentent les chiffres tensionnels.

Schématiquement, les facteurs responsables de l'augmentation de la pression artérielle au cours de l'obésité sont des facteurs qui augmentent la fréquence cardiaque et donc le débit ou les résistances vasculaires périphériques (52).

Ces déterminants sont soit l'effet direct de l'obésité sur l'hémodynamique, soit les effets vasoconstricteurs de différents mécanismes mis en jeu au cours de l'obésité.

Chez l'homme, on observe d'ailleurs une corrélation positive entre l'IMC, les taux d'angiotensinogène ou d'aldostérone circulants, l'activité de la rénine plasmatique et de l'enzyme de conversion. Cette production semble d'autant

plus importante que la quantité de tissu adipeux viscéral est importante. La surexpression sélective de l'angiotensinogène dans le tissu adipeux entraîne une augmentation de la pression artérielle et de la réabsorption de sodium. Cet effet passe par la production d'angiotensine II, qui possède au-delà de ses effets cardiovasculaires la capacité de réguler la différenciation adipocytaire et les capacités de stockage de l'adipocyte. Ces effets sont sous l'influence de l'insuline dont des sites de réponse ont été mis en évidence sur le promoteur du gène codant pour l'angiotensine II d'origine adipocytaire. Enfin, certains ARA2 sont capables de moduler la différenciation adipocytaire.

II.2.7.4.a) Obésité et système nerveux autonome :

Les anomalies du système nerveux autonome (SNA) sont souvent associées à l'obésité ; on parle de dysautonomie cardiovasculaire, qui se traduit schématiquement par une diminution du tonus parasympathique et une augmentation du tonus sympathique (53). La régulation du récepteur muscarinique cardiaque est sensible aux concentrations des facteurs circulants augmentées au cours de l'obésité. Les voies de régulation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle sont sensibles aux facteurs adipocytaires (54).

L'hypothèse la plus séduisante reste l'hyperactivité du système sympathique observée fréquemment chez les sujets obèses : quelle que soit la technique utilisée pour mesurer le tonus sympathique on observe une augmentation du tonus orthosympathique qui détermine une augmentation de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque, des résistances vasculaires périphériques et de la réabsorption tubulaire du sodium, tout ceci concourant à une augmentation de la pression artérielle (55).

Les déterminants de cette activation sympathique sont multiples, avec entre autre : l'élévation des taux plasmatique d'insuline et l'insulinorésistance, activation des afférences rénales sous l'influence de l'augmentation de la pression intra rénale, la circulation des acides gras libres et de l'angiotensine II ou de la leptine, la potentialisation de l'activité des chémorécepteurs centraux et les anomalies de fonctionnement de l'arc baroréflexe.

Mais un certain nombre d'études animales et expérimentales montrent que les marqueurs globaux d'étude du système sympathique ne sont pas toujours majorés (56).

Les études les plus anciennes n'ont pas ou peu tenu compte de la distribution du tissu adipeux. C'est le tissu adipeux viscéral qui est le plus fréquemment associé à l'augmentation de l'activité sympathique. Au-delà de la simple prise de poids, c'est davantage le type de tissu adipeux et sa distribution qui influence l'activation sympathique.

L'activation sympathique rénale semble être l'un des déterminants de la rétention hydrosodée responsable de l'HTA du sujet obèse.

Un grand nombre de mécanismes font le lien entre obésité et HTA. La rétention sodée, l'activation des systèmes sympathiques et rénine angiotensine aldostérone, la compression rénale sont autant de mécanismes qui vont promouvoir la progression de l'HTA de l'obèse.

II.2.4.7.b) Effet rénal sur l'HTA :

Le rein représente un organe largement acteur dans l'HTA du sujet obèse. La rétention hydrosodée et l'expansion volémique contribuent à l'augmentation de la pression artérielle (57). Ces mécanismes s'expliquent par une réabsorption

tubulaire inappropriée de sodium et une diminution de la natriurèse, pression-dépendante. C'est l'activation des systèmes sympathique et rénine/angiotensine/aldostérone (SRAA) qui semble la plus impliquée dans la genèse de ce type d'anomalies (57), *via* l'infiltration de tissu adipeux sous la capsule rénale directement dans le hile et son association à la prolifération de la matrice extracellulaire rénale.

II.2.4.7.c) Hyperleptinémie et résistance à la leptine :

La découverte de la leptine a révolutionné la compréhension de la physiopathologie de l'obésité et de ses complications. Ainsi, ce peptide sécrété par l'adipocyte montre que le tissu adipeux n'est pas seulement un tissu de stockage, mais aussi un tissu fonctionnel actif doté de propriétés sécrétrices avec des fonctions autocrines, paracrines et hormonales. La leptine participe à la régulation du métabolisme du tissu adipeux en modulant sa quantité mais aussi ses fonctions énergétiques et métaboliques.

Des données expérimentales suggèrent un rôle de la leptine dans la genèse de l'HTA par l'intermédiaire d'une activation sympathique. Chez l'homme, les taux plasmatiques de leptine augmentent proportionnellement avec le degré d'adiposité. Certaines études montrent que les taux de leptine sont élevés chez des sujets hypertendus et l'association de ces taux à une fréquence cardiaque accrue, à un hyperinsulinisme, à une augmentation de l'activité rénine plasmatique ou à des taux circulants d'angiotensinogène.

L'effet prédominant de l'augmentation chronique de leptine est un effet presseur et l'élévation des taux de leptine au cours de l'obésité peut en partie expliquer l'apparition d'une HTA (58).

L'observation des taux élevés de leptine circulante chez le sujet obèse suggère donc l'existence probable d'une résistance à la leptine qui serait sélective : elle porterait sur le versant métabolique, expliquant la prise de poids, mais ne toucherait pas le système cardiovasculaire, laissant la possibilité de voir apparaître ses effets presseurs (59,60).

II.2.4.7.d) Adiponectine et HTA :

Les taux d'adiponectine circulante sont inversement corrélés au degré d'adiposité. La baisse des concentrations de ce peptide s'accompagne d'une augmentation de l'expression de divers médiateurs de l'inflammation dont la CRP, l'IL-18 ou le TNF α . Une équipe a pu montrer que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les ARA2 augmentent les taux circulants de ce peptide avec une amélioration de la sensibilité à l'insuline, dévoilant ainsi un autre effet intéressant du blocage du SRAA au cours de l'obésité.

II.2.4.7.e) Stress oxydatif

Des études récentes (61) soulignent le rôle prépondérant du stress oxydatif rénal et vasculaire dans la physiopathologie de l'HTA. Le stress oxydatif, en bloquant la NOS ou en inactivant le NO, en stimulant la production d'angiotensine II et la voie des thromboxanes, en majorant la production d'endothéline, contribue à potentialiser la toxicité du peroxyde d'hydrogène et de l'anion superoxyde sur la paroi vasculaire et les cellules musculaires lisses. Des données expérimentales suggèrent que la dysfonction endothéliale et l'HTA pourraient être des conséquences du stress oxydatif induit par l'obésité.

II.2.4.7.f) Dysfonction endothéliale :

Elle se traduit par un tonus vasoconstricteur et une diminution de la capacité de réponse vasodilatatrice de l'endothélium (62). La plupart des facteurs énumérés peuvent contribuer à la progression de cette dysfonction endothéliale qui favorise l'HTA.

II.2.4.7.g) Rôle des peptides natriurétiques :

Ces peptides (ANP, BNP, CNP) sont synthétisés par le cœur, le cerveau et le rein et se caractérisent par leurs effets natriurétiques, vasodilatateurs directs et par réduction du tonus sympathique.

. Les taux bas de peptides natriurétiques chez l'obèse expliquent sa sensibilité accrue à développer une HTA et le déterminant majeur de cette modification reste l'expression abondante dans le tissu adipeux du récepteur de clairance de ces peptides (63). D'autres effets centraux de la leptine expliquent aussi la survenue d'une HTA.

À ce jour, les recommandations des sociétés savantes ne font pas état d'une prise en charge spécifique de cette HTA, si ce n'est l'objectif de réduction pondérale et de mise en route d'un traitement antihypertenseur. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette association morbide sont multiples et il semble que la cible du blocage du SRAA soit une cible privilégiée (62).

II.3/ LIENS ENTRE SYNDROME METABOLIQUE ET OSTÉOPOROSE :

II.3.1/ OBESITE ET OSTÉOPOROSE :

Les liens entre l'obésité et l'ostéoporose sont restés longtemps méconnus. Les études récentes ont cependant montré que ces deux problèmes majeurs de santé publique semblent mutuellement exclusifs. Le poids du corps, et plus particulièrement la masse grasse, est l'un des paramètres cliniques le mieux corrélé à la densité minérale osseuse (65).

Les mécanismes physiopathologiques contrôlant cette étroite relation entre le poids, le tissu adipeux et le tissu osseux sont de mieux en mieux connus, notamment grâce aux modèles animaux. Deux théories, l'une biomécanique et l'autre métabolique, ont été proposées pour expliquer cette relation entre ostéoporose et obésité.

En particulier, la leptine apparaît comme l'un des médiateurs des effets protecteurs de la masse grasse exercés sur le squelette. Elle semble exercer des effets complexes sur le métabolisme osseux par le biais d'un équilibre entre des effets centraux inhibiteurs et périphériques stimulateurs de la fonction ostéoblastique. Gageons que les récentes découvertes expliquant les liens entre ces diverses pathologies ouvriront prochainement de nouvelles voies thérapeutiques pour les patients (64).

Ainsi, l'obésité est associée à l'existence d'effets protecteurs exercés sur le squelette, qui pourraient résulter, au moins en partie, de l'augmentation de masse grasse (65).

De fait, certains auteurs ont mis en évidence une relation significative et positive entre masse grasse et densité minérale osseuse (DMO) chez la femme, et l'IMC est apparu associé à une vitesse de perte osseuse plus lente après la ménopause (65).

Chez la personne âgée, il a même été montré qu'une diminution d'1 déviation standard de la masse grasse s'accompagnait d'une augmentation de 30% du risque de fracture de hanche sur 2 ans (66).

Une méta-analyse multicentrique de 12 études longitudinales de cohorte a conclu qu'un IMC élevé avait un effet protecteur dans les 2 sexes sur les fractures ostéoporotiques, y compris de la hanche, avec pour ces dernières un effet partiellement indépendant de la DMO (67).

Un effet similaire (68) a été objectivé dans une étude européenne dans laquelle la prévalence des fractures vertébrales radiographiques était inversement corrélée à l'IMC moyen de la population.

L'ostéoporose semble donc moins fréquente chez les sujets obèses. De nombreuses études expérimentales ont permis de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant les relations entre graisse et os.

Ces associations positives entre masse osseuse et masse grasse, peuvent être au moins partiellement expliquées par une combinaison de facteurs mécaniques et systémiques : contraintes mécaniques exercées sur les sites osseux porteurs, l'association entre la masse grasse et la sécrétion par les cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques d'hormones actives sur le métabolisme osseux (insuline, amyline et preptine), et sécrétion par les

adipocytes de facteurs influençant le tissu osseux (production d'estrogènes par aromatisation des androgènes dans le tissu adipeux et adipokines (69.70.71.72).

La découverte de la leptine a révolutionné la compréhension de la physiopathologie de l'obésité et de ses complications. Ainsi, ce peptide sécrété par l'adipocyte montre que le tissu adipeux n'est pas seulement un tissu de stockage, mais aussi un tissu fonctionnel actif doté de propriétés sécrétrices avec des fonctions autocrines, paracrines et hormonales. La leptine participe à la régulation du métabolisme du tissu adipeux en modulant sa quantité mais aussi ses fonctions énergétiques et métaboliques.

II.3.2/ Effets osseux des adipokines :

II.3.2.a) Leptine et tissu osseux :

Récemment, l'implication de la leptine de manière directe ou indirecte dans le fonctionnement du système squelettique a été fortement suggérée.

La découverte du rôle de la leptine dans le métabolisme osseux est née de deux faits cliniques caractéristiques de l'ostéoporose : l'obésité protège de l'ostéoporose et l'hypogonadisme entraîne invariablement une perte osseuse.

Ces constatations cliniques suggéraient donc une régulation commune du poids, de la masse osseuse et de la fonction gonadique (73).

La leptine stimule *in vitro* la différenciation des cellules stromales en ostéoblastes aux dépens du lignage adipocytaire (74).

En revanche, *in vivo*, les souris ob/ob déficientes en leptine sont obèses et ont une masse osseuse plus élevée que les souris non mutées, malgré un hypogonadisme et un hypercortisolisme. Ces résultats laissent suggérer que la leptine inhibe la formation osseuse. De plus, l'administration

intracérébroventriculaire de leptine diminue la masse osseuse des souris ob/ob qui devient alors identique à celle des souris sauvages (75).

Il semble donc que la leptine exerce des effets complexes sur le métabolisme osseux par le biais d'un équilibre entre des effets centraux (inhibiteurs) et périphériques (stimulateurs) de la fonction ostéoblastique.

La leptine exercerait un rôle positif sur la formation osseuse pendant l'enfance, ceci est d'ailleurs confirmé par une étude menée chez des enfants prépubères et qui montre une relation positive entre la leptinémie et la DMO lombaire (76).

Après la puberté, ce rôle deviendrait négatif en diminuant alors le remodelage osseux des os adultes.

Les études *in vitro* démontrent que la leptine stimule l'angiogenèse, améliore l'activité des ostéoblastes et inhibe leur apoptose (77).

Par contre, la leptine est également capable d'exercer une action négative sur le tissu osseux par l'intermédiaire du système nerveux central.

Ainsi, elle peut stimuler la formation ou la résorption osseuse selon des effets centraux ou périphériques.

Il a pu être montré chez le rat, une augmentation des catécholamines suite à l'injection intracérébroventriculaire (ICV) de leptine associée à une altération de la masse osseuse (78).

Chez l'être humain, il semblerait que la relation entre la concentration sérique de leptine et la DMO soit dépendante du sexe, de l'âge, du statut pondéral, de la race, du niveau d'entraînement mis à part d'autres paramètres non identifiables jusqu'à présent.

II.3.2.b) Adiponectine et TO :

Effet négatif sur la formation osseuse par une stimulation indirecte de l'ostéoclastogenèse via une augmentation de la production de RANK-L et une inhibition de celle d'ostéoprotégérine. Cependant, une suppression des ostéoclastes et une stimulation des ostéoblastes ont aussi été décrites. Chez l'homme, la plupart des études montrent un effet régulateur négatif sur la masse osseuse dans les 2 sexes.

II.3.2.c) Résistine :

Stimule l'ostéoclastogenèse et la prolifération des ostéoblastes. Quelques études montrent un effet délétère sur la DMO au rachis.

Chez l'homme, sécrétée par les monocytes/macrophages en particulier par le tissu adipeux inflammatoire des sujets obèses. Elle est actuellement considérée comme une cytokine pro-inflammatoire [79]. Son rôle est mal compris, même si son taux circulant chez l'homme a été corrélé au risque cardio-vasculaire mais non à la résistance à l'insuline [80].

II.3.2.d) Visfatine :

Stimule la prolifération et la production de collagène de type I par les ostéoblastes (effet insuline-like). Pas de relation démontrée sur la DMO.

Elle apparaît actuellement plutôt comme une cytokine pro-inflammatoire produite les macrophages présents dans le tissu adipeux [81].

II.3.2.e) Autres adipokines :

L'interleukine 6 serait un facteur de résorption osseuse. Résultats contradictoires sur la masse osseuse, le TNF- α Stimule la résorption osseuse in vitro et in vivo. Stimulation par un effet direct de l'ostéoclastogenèse.

II.3.3/ Insuline et paramètres osseux :

L'hyperinsulinémie a été longtemps considérée comme étant l'un des facteurs permettant d'expliquer la relation positive entre obésité et DMO du fait de son action sur les ostéoblastes, l'IGF-1, la protéine transporteuse 1 de l'IGF-1 ou « IGF-1 *binding protein* 1 », les androgènes et la parathormone (81,82). De plus, l'insulinémie est inversement corrélée aux taux des protéines transporteuses des hormones sexuelles (SHBG).

Par conséquent, l'hyperinsulinémie pourrait être associée à une augmentation de la fraction libre de la testostérone et de l'estrogène, ce qui aurait des effets positifs sur la DMO (83,84).

L'IGF1 contrôle la prolifération clonale, la différenciation terminale et la calcification en synergie avec les hormones thyroïdiennes (85).

De plus, cette somatomédine augmente la prolifération des ostéoblastes et par conséquent le remodelage osseux.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que 80% de l'IGF-1 circulant est lié à l'IGFBP3 (86).

Plusieurs études ont donc essayé de faire le lien entre la DMO totale ou régionale et la concentration plasmatique en IGFBP3 ou encore celle d'IGF-1 ou l'indice IGF-1/IGFBP3.

Les résultats rapportés dans la littérature montrent des corrélations positives entre la concentration plasmatique d'IGF-1 d'une part et la DMO d'autre part (87.88.89.90).

Il est bien connu que l'augmentation de la masse grasse est un facteur d'insulino-résistance, conduisant à une augmentation de la production d'hormones sécrétées par les cellules β pancréatiques (insuline, amyline et prépeptine).

Des études expérimentales ont montré que ces hormones exerçaient une action osseuse anabolique en stimulant l'activité ostéoblastique.

Une étude clinique semble confirmer cette hypothèse. L'administration pendant 3 mois de rosiglitazone (agent augmentant la sensibilité à l'insuline) diminue le taux sériques des marqueurs de formation osseuse et la DMO à la hanche de 2%. Les molécules de la famille des glitazones semblent aussi agir sur le tissu osseux par la stimulation de certains proliférateurs de peroxisomes.

II.4/ 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.

II.4.1/ 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.

II.4.1.a) Trame protéique :

Elle est constituée essentiellement de 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 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 et 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 β* ou TGF β , *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.

II.4.1.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

II.4.2/ Structure du tissu osseux

II.4 .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.

II.4.2.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.

II.4.2.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...)

II.4.2.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 (91).

La micro-architecture de l'os trabéculaire peut être étudiée sur des coupes de biopsie osseuse transiliaques, 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.

II.4.3/ Cellules osseuses :

Afin 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 :

II.4.3.a) Ostéoclastes

Ce sont les cellules responsables de la résorption osseuse (92). L'ostéoclaste est une grosse cellule multinucléée 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.

II.4.3.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 pluripotentielle 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.

II.4.3.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 mécanosensoriels et dans les échanges entre les cellules et le microenvironnement. 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.

II.4.3.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.

II.5/ MODELAGE ET REMODELAGE OSSEUX

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

II.5.1/ 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.

II.5.2/ 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 (93).

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, puis à la formation et à la minéralisation d'une nouvelle matrice osseuse. À chaque instant, environ 5 % des surfaces intracorticales 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).

II.5.2.1/ Phases du remodelage osseux :

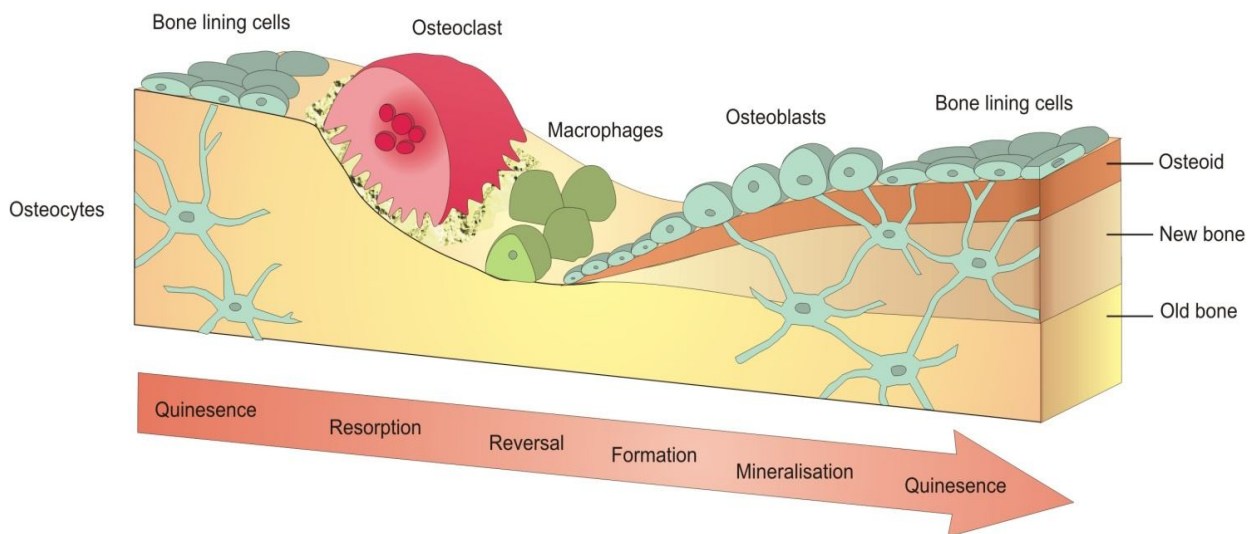


Figure 9 : Phases du remodelage osseux (94).

II.5.2.1.a) 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.

II.5.2.1.b) 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-colony stimulating factor* (M-CSF) qui est un stimulateur de la résorption. D'autres cytokines de type TNF- α 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 RANK ligand (RANKL) qui stimule l'ostéoclastogenèse en agissant sur RANK situé à la surface des précurseurs ostéoclastiques mononucléés. À l'inverse, l'ostéoprotégérine, 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.

II.5.2.1.c) 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 growth factors (IGF), les fibroblast growth factors (FGF), le transforming growth factor- β (TGF β), 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.

II.5.2.1.d) 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 $\mu\text{m}/\text{j}$.

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.

II.5.2.1.e) 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.

II.5.2.2/ 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.

II.5.2.2.a) 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 vitamine D, 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 α 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).

II.5.2.2.b) 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).

II.5.2.2.c) 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 propeptide 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 télopeptides associés (CTX et NTX).

II.5.2.2.d) Vieillesse osseuse :

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 œstrogènes 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.

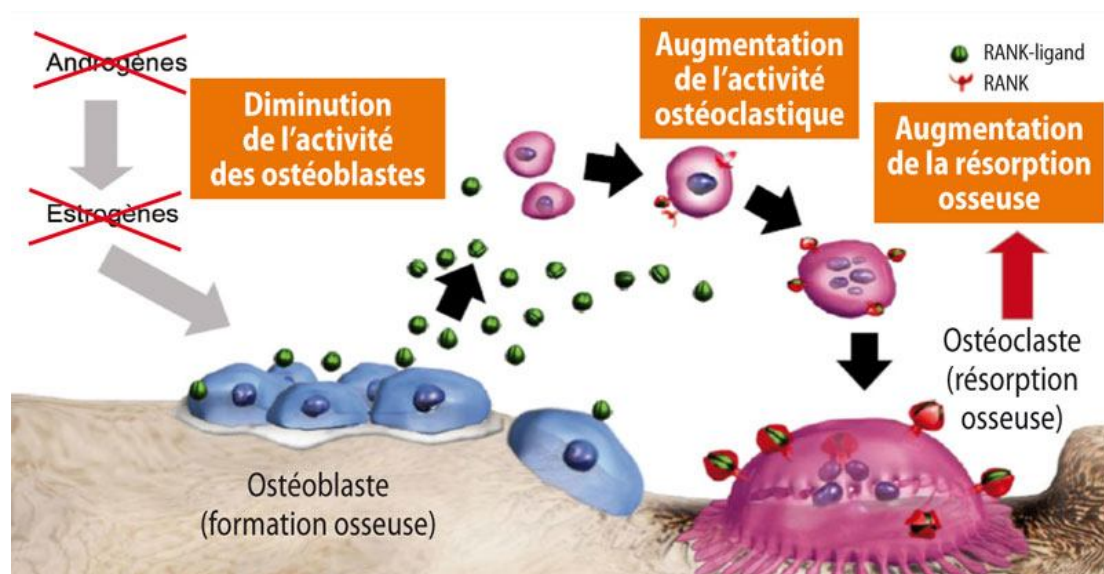


Figure 10 : Remodelage osseux au cours de la ménopause (95).

Deux principaux mécanismes favorisent l'augmentation de l'ostéoclastogenèse 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 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 pathogenèse de l'ostéoporose post-ménopausique.

II.6/ 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.

II.6.1) 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- α* , *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'ESF 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 multinucléées, qui dérivent de cellules souches hématopoïétiques et sécrètent des enzymes, telles que les métalloprotéases et la cathepsine K, ainsi que des ions H⁺, assurant ainsi la dégradation de la matrice osseuse.

La formation osseuse est, quant à elle, assurée par les ostéoblastes, cellules mononucléées 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/ β -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, l'ostéoprotégérine (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.

II.6.2) 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 de 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.

*CHAPITRE III :
MATÉRIEL
ET MÉTHODES*



III.1/ BUT DE L'ETUDE :

Lors de cette étude, on a combiné les données cliniques à la recherche de composantes du syndrome métabolique (tour de taille, poids, tour de hanche...) ainsi que des facteurs de risque de densité basse tels que (l'âge, un antécédent de fracture, IMC...) et le résultat densitométrique, par la réalisation d'une mesure de la densité minérale osseuse (DMO) axiale par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) d'autre part.

Dans le but de mettre en évidence le lien possible entre le syndrome métabolique, l'ostéoporose et la présence de fractures vertébrales.

III.2/ METHODE :

III.2.1/ Type d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale à type d'enquête au moyen d'un questionnaire, avec un recueil des données chez des patientes incluses au fur et à mesure sur une période de deux années.

III.2.2/ Population d'étude :

➤ Critères d'inclusion :

Nous avons inclus lors de cette étude, 270 patientes âgées de plus de 50 ans, ménopausées depuis plus d'une année, suivies en ambulatoire, consultant au service de Rhumatologie de l'HMV pour réalisation d'une DMO, quel que soit le motif de sa réalisation, autre que celui spécifique à l'ostéoporose.

Nous n'avons pas exclu les personnes utilisant des stéroïdes par inhalation ou avec certaines habitudes de vie comme le tabagisme lourd, la sédentarité, ou ayant une grande activité sportive, ou un apport en calcium élevé ou faible, qui

sont des exemples de facteurs volontaires qui peuvent avoir un impact sur le métabolisme osseux.

➤ **Critères d'exclusion :**

▪ Toute pathologie affectant le métabolisme osseux : cancer, pathologie inflammatoire intestinale, hyperparathyroïdie, maladie rénale ou hépatique, endocrine ou des anomalies métaboliques, rhumatisme inflammatoire chronique.

▪ Les femmes ayant reçu des médicaments connus pour influencer la minéralisation de l'os, tels qu'une corticothérapie pendant les 5 dernières années ; une hormonothérapie substitutive, des (SERM), des bisphosphonates pendant la dernière année, l'héparine, les anticonvulsivants, la vitamine D ont été exclues.

▪ Ainsi que les fractures vertébrales post traumatiques déjà connus.

III.2.3/ Outils de l'étude :

L'enquête s'est effectuée à l'aide d'un questionnaire (*voir Annexe 1*) recueillant les données anthropométriques, cliniques et biologiques des patientes reprenant les facteurs de risque d'ostéoporose validés par la HAS 2006.

Ainsi que la mesure de la DMO chez les patientes au niveau de la colonne vertébrale (rachis lombaire), du col du fémur et de la hanche totale. Le questionnaire est laissé en salle de DMO, rempli par les patientes sur volontariat lors d'un entretien inclus en début pour la réalisation de DMO. Ce recueil effectué régulièrement au sein de l'unité de DMO à l'HMV.

Recueil des données et méthode de codage des données :

Les patientes devaient répondre à un questionnaire (*Annexe 1*) qui les interrogeait sur leurs habitudes de vie et habitudes alimentaires, leur histoire médicale et sur leur histoire menstruelle. Les antécédents familiaux, des données sur la consommation d'alcool et/ou de tabac, et la prise de médicaments.

Les données recueillies sont citées ci-dessous.

Lorsque la réponse à une question était binaire (oui ou non)

Le choix « oui » était codé (1), le choix « non » codé (0).

III.2.3.1/ Données cliniques :

1. Q1 : Evaluation du niveau habituel d'activité physique à l'aide d'un questionnaire qui recense l'activité physique des participantes. On recherchera une activité en cours, arrêtée ou jamais pratiquée.

Selon les réponses, il a été établi une activité sédentaire (moins d'une heure par semaine), une activité physique modérée peu exigeante (entre 1h et 3h par semaine), une activité physique exigeante (entre 3h à 6h /semaine), et une activité professionnelle (pour une durée supérieure à 6h par semaine), codifiés par A, B, C et D respectivement.

On note également la durée de cette pratique en années.

2. Q2 : le statut tabagique : Un autre questionnaire concerne la consommation de tabac. Il est demandé aux patientes la notion d'exposition active ou passive au tabac. Dans le cas des fumeuses et ex-fumeuses, le nombre de cigarettes fumées par jour et le nombre d'années de tabagisme ont été enregistrés.

3. Q3 : Consommation d'alcool : on cherche une notion de consommation occasionnelle.
4. Q4 : Nous avons évalué la fréquence de consommation de produits laitiers, classée en fonction des réponses : faible, moyenne ou élevée.
5. Q5 : Antécédent de pathologie chronique notamment :
 - Un diabète : On recherche son type DT1 ou DT2, sa durée d'évolution.
 - Une hypertension artérielle
 - Une dyslipidémie.
 - Une hyperthyroïdie
 - Autres pathologies.
6. Q6 : Antécédent personnel de fracture, son siège et l'âge de survenue si elle existe.
7. Q7 : Un antécédent familial de fracture, et son siège.
8. Q8 : La prise de médicaments, répertoriés par classe médicamenteuse, en précisant la durée de prise.
9. Q9 : l'âge de la ménarche
10. Q10 : le nombre de grossesses
11. Q11 : le statut ménopausique de la femme, ainsi que l'âge de la ménopause.

III.2.3.2/ Données anthropométriques :

Différents paramètres ont été mesurés : le poids, la taille, le tour de taille et le tour de hanches. A partir de ces paramètres, ont pu être calculés deux indices morpho métriques importants : l'IMC et le rapport taille/hanches. Les individus ont été habillés légèrement et sans chaussures, debout pour les mesures de la taille et du poids.

12. Q12 : l'âge de la patiente (en années)
13. Poids (en kilogrammes) patientes pesées au cours de la consultation.
14. La taille (en mètres) : les patientes mesurées à l'aide d'une toise calibrée, et reportée dans le questionnaire.
15. Calcul de l'IMC (indice de masse corporelle) en kg/m^2 : quotient du poids sur la taille au carré selon la formule de Quételet.

Le tour de taille et le tour de hanches ont été mesurés avec un mètre-ruban, la patiente étant en position debout, en expiration douce et légèrement habillée et déchaussée.

16. La mesure du tour de taille, à l'aide d'un mètre ruban, mesure la circonférence la plus petite entre la dernière côte et la crête iliaque.
17. Le tour de hanche : mesuré à l'horizontal par le mètre ruban, reliant les points fort des hanches.
18. Calcul du ratio tour de taille / tour de hanches (RTH).

III.2.3.3/ Paramètres densitométriques dans le cadre de l'évaluation clinique :

III.2.3.3.a) Densité minérale osseuse :

L'évaluation clinique a reposé essentiellement sur la technique d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) qui permet la mesure de la densité minérale osseuse en (g/cm²).

On a mesuré lors de cette étude, la densité minérale osseuse (DMO) au niveau du corps entier (CE), du rachis lombaire (projection antéro-postérieure à L1- L4), et des fémurs (c.-à-d. col fémoral, trochanter, et la hanche totale).

Les patientes ne nécessitant aucune préparation au préalable. Pour la mesure, les patientes portaient des vêtements légers (sous-vêtements) et devaient enlever tous les accessoires de métal qu'ils avaient (bijoux, ceintures ...).

La DMO a été déterminée par un système Prodigy Vision DXA (Lunar Corp, Madison, WI). Les DXA ont été obtenues par des procédures standards fournis par le fabricant pour la numérisation et l'analyse.

Les résultats sont exprimés en écart-type (T-score) par rapport à une courbe de référence pour chaque site de mesure.

En utilisant les données normatives des femmes marocaines (97), le système de classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a été appliqué, définissant l'ostéoporose pour un T-score $\leq -2,5$ et l'ostéopénie $-2,5 < \text{T-score} < -1$. , les participantes ont été classées selon le plus faible T-score de la colonne lombaire L1-4, du col fémoral, ou de la hanche totale.

Nous avons également évalué la composition corporelle de chaque sujet à partir de la mesure du Corps Entier. Ainsi, nous avons quantifié la Masse Maigre (kg) (muscles, os et viscères) et la Masse Grasse (kg) à différentes régions du corps : total, bras droit, bras gauche, tronc, jambe droite, jambe gauche et tête.

La reproductibilité de la machine a été évaluée dans la pratique clinique et a montré une plus petite différence détectable mesurée à 0.04 g/cm² au rachis lombaire, et 0.02 g/cm² à la hanche par le SDD (Smallest Detectable Difference).

II.2.3.3.b) Évaluation des fractures vertébrales :

Les fractures vertébrales ont été classées en utilisant une combinaison de Genant (98), avec approche semi-quantitative (SQ) et morphométrique de la manière suivante : chaque image VFA a été inspectée visuellement, pour décider si elle contenait une fracture, à chaque vertèbre visualisée, pour attribuer par consensus, un grade basé sur l'échelle Genant SQ. Le grade 1, fracture (légère) correspond à une réduction de la hauteur vertébrale de 20-25%, le grade 2 (modérée) à une réduction de 26-40 %, et le grade 3 (sévère) à une réduction de plus de 40% (figure 11).

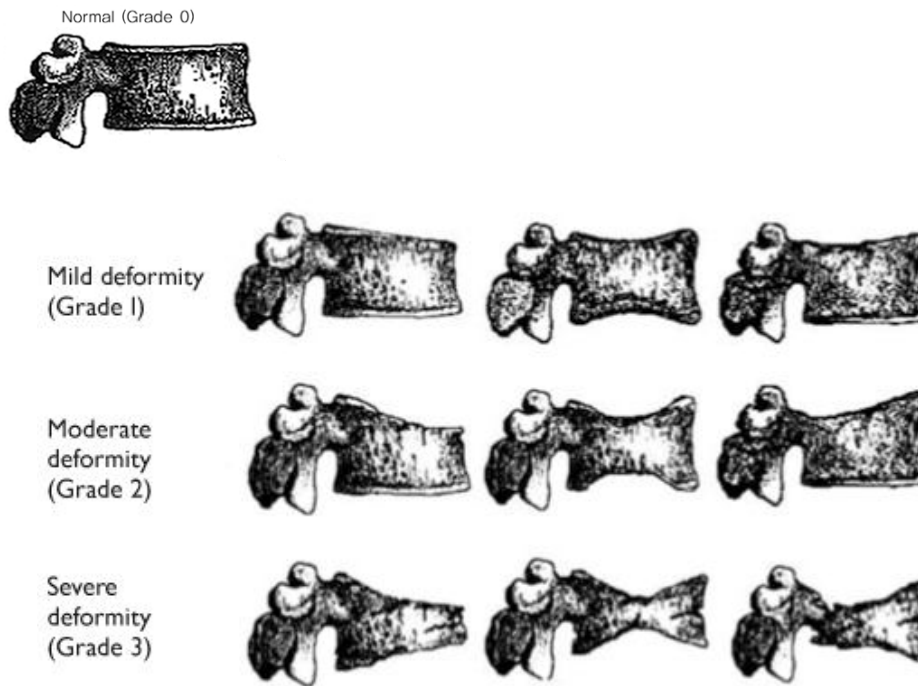


Figure 11 : Classification des fractures vertébrales selon Genant (101).

Grade 1 : 20-25% de perte de hauteur.

Grade 2 : 25-40% de perte de hauteur.

Grade 3 : > 40% de perte de hauteur

La reconnaissance vertébrale automatique par le logiciel a été utilisée. Le positionnement des six points de morphométrie a été modifié uniquement lorsque le logiciel n'a pas réussi à reconnaître correctement les hauteurs vertébrales.

La reproductibilité intra-évaluateur de cette méthode a été évaluée en utilisant le score kappa de 0,90 ($p < 0,0001$). Les sujets sans fractures ont été inclus dans le groupe non - fracture, tandis que ceux avec des fractures de grade 1 ou de grade plus élevé, ont été inclus dans le groupe de fracture. Cependant,

comme de nombreuses études signalent rarement les déformations légères comme des « fractures », nous distinguons le groupe des femmes avec fractures de grade 1 du groupe de fracture de grade 2 /3. L'indice de déformation de la colonne (SDI), tel que décrit par Kerkeni et al. (99), a ensuite été calculé en additionnant pour chaque patient le grade de chaque vertèbre de T4 à L4. En théorie, la valeur SDI peut varier entre 0 (pas de fracture) et 39 (toutes les vertèbres sont évalués grade 3).

III.3/ LE SYNDROME METABOLIQUE :

La prévalence du Smet et ses composants a été définie selon les critères NCEP - ATP III [264]. Les participantes ont été classées comme ayant le Smet si trois des éléments suivants étaient présents : l'obésité abdominale (tour de taille supérieur à 88 cm), les triglycérides de 150 mg / dl (1,7 mmol/L) ou plus, les niveaux de cholestérol HDL inférieur à 50 mg / dl (1,29 mmol / L), la glycémie à jeun de 110 mg / dl (6,1 mmol / L) ou plus, ou la pression artérielle de 130/ 85 mm Hg ou plus. Les participants ayant documenté l'utilisation de médicaments contre l'hypertension ont été classés comme répondant aux critères de la pression artérielle. Le diabète a été défini par les directives de l'American Diabetes Association 1998 [100] (glycémie à jeun égales ou supérieures à 126mg/dl ou 2 h du glucose plasmatique à 75g test de tolérance au glucose par voie orale égale ou supérieure à 200mg/dl).

III.4/ ANALYSE STATISTIQUE :

Les résultats sont présentés en moyenne (SD) pour les variables continues et en fréquences pour les variables catégoriques. Pour comparer les patientes avec Smet et celles sans Smet, et les patientes avec ostéoporose et celles sans l'ostéoporose, le test du chi - carré et le test t de Student ont été utilisés. Pour

comparer les patientes avec FV et celles sans FV, l'essai et l'analyse de variance ANOVA chi-carré ont été utilisés. Les facteurs potentiels de risque d'ostéoporose ont finalement été inscrits à une analyse de régression logistique conditionnelle binaire par étapes et les OR (odds ratio) avec des intervalles de confiance à 95% ont été reportés. Le niveau de signification a été pris comme $p \leq 0,05$. Excel 2010 et SPSS 20.0 ont été utilisés pour l'analyse statistique.

*CHAPITRE IV :
RÉSULTATS*



IV.1/ PARTICIPANTS :

Les principales caractéristiques des femmes recrutées sont représentées dans le **tableau 1** comportant les données anthropométriques, le temps écoulé depuis la ménopause.

L'âge moyen des patientes recrutées était de 61 ± 7.8 (ans), le poids et la taille moyenne de cette population étaient respectivement de 75.5 ± 11.7 (45 à 106) kg et 1.5 ± 0.05 (1.35 à 1.79) m.

L'indice de masse corporelle (IMC) moyen de 32.3 ± 6.5 (kg/m^2). Le tour de taille et le tour de hanche moyens étaient respectivement de 103.8 ± 10.7 , $113,1$ (12,9) cm.

Le syndrome métabolique défini selon les critères du NCEP-ATP III était présent chez 23% (62) des femmes. Le diabète était présent chez 79 femmes (29,3%), l'hypertension chez 94 (34,8 %) et la dyslipidémie (hypercholestérolémie et / ou l'hypertriglycéridémie) chez 66 femmes (24,4 %). Soixante-neuf (25,6%) des femmes ont signalé un antécédent de fracture périphérique traumatique avant l'âge de 50 ans. Le pourcentage de masse grasse chez les femmes était de $47,4 \% \pm 4,9$.

Toutes les femmes étaient ménopausées avec une durée moyenne de ménopause de $11,3 \pm 8,1$ (ans), et un nombre de parité de $5,2 \pm 2,4$. Un faible niveau d'activité physique a été noté chez 66,3% (179). Une faible consommation de produits laitiers est notée chez 47% (127).

IV.2/ DENSITE MINERALE OSSEUSE :

La DMO moyenne lombaire, au col fémoral et à la hanche étaient respectivement de 0.98 ± 0.17 , 0.84 ± 0.14 et 0.92 ± 0.12 (g/cm^2). Les T-scores moyens étaient -1.45 (1.3), -1.42 (1.01) et -0,85 (1.04) respectivement (tableau2). Selon la classification de l'OMS 82(30,4%) avaient une ostéoporose à un site.

IV.3/ VISUALISATION VERTEBRALE ET IDENTIFICATION DES FRACTURES VERTEBRALES PAR VFA :

Chez les 270 femmes, 85.7% des vertèbres de T4 - L4 et 96.2 % de T8 - L4 ont été correctement visualisées sur VFA. Le pourcentage de vertèbres non visualisées à T4, T5, T6 et les niveaux était de 51.9%, 40.7%, et 26.7% respectivement.

Les fractures vertébrales (FV) ont été identifiées chez 116 (43,0%) : 80 (29.6 %) avaient des FV grade 1 et 36 (13.3 %) avaient des FV de grades 2 ou 3. Parmi ce dernier groupe, 52 (19.2%) des femmes avaient de multiples FV. Les fractures étaient les plus fréquentes dans la colonne vertébrale thoracique moyenne et à la jonction thoraco-lombaire. Le SDI (Spine Deformity Index) moyen était de 1.20 ± 2.2 (0-12). Nous avons trouvé une prévalence des fractures vertébrales pas significativement différente entre les participantes avec Smet et celles sans Smet (14.5% vs 13.0%).

IV.4/ ANALYSE DES DONNEES :

La comparaison entre les patientes avec Syndrome métabolique et celles sans Smet (tableau 2) a montré que celles avec Smet étaient plus âgées avec une moyenne d'âge de (62.9 vs 60.1, $p=0.013$), avaient un nombre plus élevé de grossesses (6.0 vs 5.0, $p = 0.008$), et une plus longue durée de ménopause (12.6 vs 11.1, $p = 0.002$).

La présence du Smet était associée à une DMO significativement plus élevée, avec une valeur moyenne aux trois sites, respectivement : Rachis lombaire, col fémoral et à la hanche totale de (1.01 vs 0.97, $p=0.038$), (0.86 vs 0.84, $p = 0.003$) et (0.96 vs 0,91, $p = 0.094$) g/cm^2 .

Une plus faible prévalence d'ostéoporose chez cette même catégorie de femmes (17.7% vs 34.1%, $p = 0.029$). A noter qu'aucune différence statistique significative n'a été observée dans la prévalence de FV (14.5% vs 13.0%, $p=0.672$).

La comparaison entre les patientes avec ostéoporose et celles sans ostéoporose (T-score inférieur à -2,5) , au niveau de la colonne lombaire, du col fémoral ou de la hanche totale , a montré que celles souffrant d'ostéoporose étaient plus âgées (64.0 vs 59.6 $p < 0.0001$) , avaient une plus longue durée de ménopause(15.0 vs 9.9, $p <0.0001$) et un poids (70.8 VS 77.5, $p < 0.0001$), une taille (1.53 vs 1.56 , $p< 0.0001$), un IMC (31.0 vs 33.1 $p < 0,017$) , et un pourcentage de masse grasse (46,1 vs 47,9 $p < 0,016$) moins élevés(**Tableau 3**).

Au sein du groupe des femmes ostéoporotiques, beaucoup plus de femmes étaient atteintes de Smet (27 % vs 13 %, $p = 0.018$).

La comparaison entre les femmes avec fractures vertébrales et celles sans FV (tableau 4) a montré que celles souffrant de FV grade 1 ou grade 2-3 avaient un âge plus élevé ($p < 0.001$), une plus longue durée de ménopause ($p = 0.003$), et une plus grande susceptibilité d'avoir des antécédents de fracture périphérique traumatique ($p = 0.03$), et avaient une faible DMO à la colonne lombaire ($p = 0.029$), à la hanche totale ($p = 0.012$) et au col fémoral. La prévalence du Smet était similaire chez les trois groupes de femmes.

L'analyse de régression logistique binaire avec la présence de l'ostéoporose comme variable dépendante, et les rapports de cotes (OR) ajustés pour l'âge, l'IMC, le nombre de parité et la durée de ménopause, a montré que les femmes ayant le Smet avaient une diminution significative de 71% des chances d'être ostéoporotiques, comparativement aux femmes qui n'avaient pas le Smet.

Cette analyse a montré également que les variables prédictives significativement associées à l'état de l'ostéoporose sont la présence de Smet (OR=0.274, IC 95% 0.121 à 0.620, $p = 0.002$), l'IMC (OR=0.941, IC 95% 0.897 à 0.988, $p = 0.014$), et le nombre de parité (OR=1.140, IC 95% 1.008 à 1.290, $P = 0.037$) (**tableau 5**).

Tableau 1 : Caractéristiques descriptives de la population étudiée (N=270)

		Extrêmes
Âge (années) : moy. (ET)	61.0 (7.8)	50-90
Poids (kg) : moy. (ET)	75.5 (11.7)	45 – 106
Taille (m) : moy. (ET)	1.55 (0.05)	1.35-1.79
IMC (kg/m ²) : moy (ET)	32.3 (6.5)	19-54
Durée de ménopause : moy. (ET)	11.3 (8.1)	1-40
Nombre de grossesses : moy. (ET)	5.2 (2.4)	0-13
Antécédent de fractures périphériques : n (%)	69 (25.6)	
Faible niveau d'activité physique : n (%)	179 (66.3)	
Faible apport calcique: n (%)	127 (47.0)	
Diabète: n (%)	79 (29.3)	
Hypertension: n (%)	94 (34.8)	
Dyslipidémie: n (%)	66 (24.4)	
Tour de taille (cm) : moy. (ET)	103 .8 (10.7)	64-134
Tour de hanche (cm) : moy. (ET)	113.1 (12.9)	58-232
Pourcentage de MG (%) : moy. (ET)	47.4 (4.9)	31.0 -56.2
Syndrome métabolique : n (%)	62 (23.0)	
DMO Rachis lombaire : moy. (ET)	0.98 (0.17)	0.62 -1.94
DMO Col fémoral : moy. (ET)	0.85 (0.14)	0.09 -1.8
DMO Hanche totale : moy. (ET)	0.92 (0.12)	0.59 - 1.3
T-score Rachis lombaire : moy. (ET)	-1.45 (1.3)	-4.5 - 2.8
T-score Col fémoral : moy. (ET)	-1.42 (1.01)	-3.7 - 1.2
T-score Hanche totale : moy. (ET)	-0.85 (1.04)	-3.6 - 2.3
Ostéoporose (tous les sites) : n (%)	82 (30.4)	

Les données sont exprimées en moyenne \pm écart-type .Les données sont présentées sous forme de moyenne \pm écart-type ou en pourcentage. Valeur P par le test t de Student et le test du chi-carré. **IMC** : indice de masse corporelle. **DMO** : densité minérale osseuse. **MG** : masse grasse.**ET** : écart-type.

Tableau 2 : Comparaison entre les patientes avec Smet et celles sans syndrome métabolique.

	Syndrome métabolique (N=62)	Absence de syndrome métabolique (N=208)	p
Âge (années) : moy. (ET)	63.3 (8.4)	60.1 (7.5)	0.013
Poids (Kg) : moy. (ET)	79.7 (10.2)	74.2 (11.7)	0.001
Taille (m) : moy. (ET)	1.55 (0.05)	1.55 (0.06)	NS
IMC (Kg/m ²) : moy. (ET)	33.2 (6.0)	32.0 (6.6)	NS
Faible niveau d'activité physique : moy. (ET)	39 (62.9)	140 (67.3)	NS
Faible apport calcique : moy. (ET)	30 (48.4)	97 (46.6)	NS
Nombre de grossesses : n (%)	6.0 (2.7)	5.0 (2.3)	0.008
Durée de ménopause (années) : moy. (ET)	12.6 (8.5)	11.1 (7.9)	0.002
Tour de taille (cm) : moy. (ET)	107.1 (9.7)	102.7 (10.8)	0.002
Tour de hanche (cm) : moy. (ET)	117.1 (17.7)	111.7 (11.8)	0.03
Antécédent de fracture traumatique : n (%)	20 (32.3)	49 (23.6)	NS
DMO Rachis lombaire (g/cm ²) : moy. (ET)	1.025 (0.15)	0.977 (0.17)	0.038
T-score Rachis lombaire : moy. (ET)	-1.08 (1.2)	-1.57 (1.3)	0.001
DMO Hanche totale (g/cm ²) : moy. (ET)	0.972 (0.13)	0.908 (0.12)	0.003
T-score Hanche totale : moy. (ET)	-0.4 (1.0)	-0.9 (1.0)	0.001
DMO Col fémur (g/cm ²) : moy. (ET)	0.887 (0.18)	0.843 (0.12)	0.094
T-score Col fémur : moy (ET)	-1.2 (1.0)	-1.4 (1.0)	0.087
Ostéoporose (T-score < -2.5 tous sites) : n (%)	11 (17.7)	71 (34.1)	0.029
Fractures vertébrales grade 2-3 : n (%)	9 (14.5)	27 (13.0)	NS
Spinal deformity index (SDI): moy. (ET)	0.95 (1.6)	1.29 (2.4)	NS

Les valeurs p sont calculées par le test t de Student. **SDI** : indice de déformation de la colonne vertébrale.

Tableau 3 : Comparaison entre les patientes avec ostéoporose et celles sans ostéoporose.

	Ostéoporose (N=82)	Absence d'ostéoporose (N=188)	P
Âge (années) : moy. (ET)	64.0 (8.4)	59.6 (7.5)	<0.0001
Poids (Kg) : moy. (ET)	70.8 (13.2)	77.5 (10.7)	<0.0001
Taille (m) : moy. (ET)	1.53 (0.05)	1.56 (0.06)	<0.0001
IMC (Kg/m ²) : moy. (ET)	31.0 (6.3)	33.1 (6.7)	0.017
Obésité (IMC >30 Kg/m ²) : n (%)	42 (51.2)	107 (56.9)	NS
Diabète : N (%)	18 (22.0)	61 (32.4)	NS
Hypertension : n (%)	24 (29.3)	70 (37.2)	NS
Dyslipidémie: n (%)	11 (13.4)	55 (29.3)	0.003
Syndrome Métabolique: n (%)	11 (13.4)	51 (27.1)	0.018
Faible niveau d'activité physique : moy. (ET)	60 (73.2)	119 (63.3)	NS
Faible apport calcique : moy. (ET)	38 (46.3)	89 (47.3)	NS
Nombre de grossesses : n (%)	5.8 (2.7)	5.0 (2.3)	0.016
Durée de ménopause (ans) : moy. (ET)	15.0 (8.9)	9.9 (7.2)	<0.0001
Tour de taille (cm) : moy. (ET)	103.9 (9.7)	103.6 (10.8)	NS
Tour de hanche (cm) : moy. (ET)	111.1 (17.7)	113.7 (11.8)	NS
Pourcentage de masse grasse : moy. (ET)	46.1 (6.1)	47.9 (4.0)	0.016
Antécédent de fracture traumatique : n (%)	20 (24.4)	49 (26.1)	NS

Les valeurs p sont calculées par le test t de Student. **NS** : Différence non significative.

Tableau 4 : Caractéristiques des patientes selon la présence ou non de fractures vertébrales.

	Absence de FV (N=154)	FV grade 1 (N=80)	FV grade 2-3 (N=36)	p
Âge (ans) : moy. (ET)	59.6 (7.36)	62.1 (8.4)	64.3 (8.07)	<0.001
Poids (Kg) : moy. (ET)	75.9 (11.0)	74.8 (12.7)	75.3 (11.7)	NS
Taille (m) : moy. (ET)	1.55 (0.05)	1.56 (0.05)	1.54 (0.06)	NS
IMC (Kg/m ²) : moy. (ET)	32.4 (6.5)	32.0 (6.6)	32.6 (6.3)	NS
Antécédent de fracture traumatique : n (%)	33 (21.4)	22 (27.5)	14 (38.9)	0.03
Faible niveau d'activité physique : n (%)	102 (66.2)	51 (63.8)	26 (72.2)	NS
Faible apport calcique: n (%)	73 (47.4)	36 (45.0)	18 (50.0)	NS
Durée de ménopause (années) : moy (ET)	10.1 (7.6)	13.1 (8.4)	13.9 (8.4)	0.003
Nombre de grossesses : n (%)	5.0 (2.3)	5.7 (2.4)	5.5 (3.0)	NS
Diabète : n (%)	54 (35.1)	16 (20.0)	9 (25.0)	NS
Hypertension : n (%)	51 (33.1)	26 (32.5)	17 (47.2)	NS
Dyslipidémie : n (%)	36 (23.4)	22 (27.5)	7 (19.4)	NS
Syndrome métabolique : n (%)	34 (22.1)	19 (23.8)	9 (25.0)	NS
Tour de taille (cm) : moy. (ET)	103.7 (10.4)	103.9 (10.6)	103.6 (12.3)	NS
Tour de hanche (cm) : moy. (ET)	113.6 (14.3)	111.9 (10.4)	113.0 (10.7)	NS
DMO Colonne lombaire (g/cm ²) : moy. (ET)	1.011 (0.16)	0.966 (0.19)	0.936 (0.12)	0.029
T-score Colonne lombaire : moy. (ET)	-1.30 (1.1)	-1.56 (1.6)	-1.83 (1.0)	NS
DMO Hanche totale (g/cm ²) : moy. (ET)	0.943 (0.11)	0.905 (0.15)	0.881 (0.12)	0.013
T-score Hanche totale : moy. (ET)	-0.69 (0.9)	-0.99 (1.2)	-1.22 (1.0)	0.012
DMO Col fémur (g/cm ²) : moy. (ET)	0.869 (0.13)	0.831 (0.13)	0.834 (0.19)	NS
T-score Col fémur : moy. (ET)	-1.25 (0.9)	-1.53 (1.1)	-1.83 (0.8)	0.005
Ostéoporose (T-score < -2.5 tous les sites) : n (%)	44 (24.0)	32 (40.0)	14 (38.9)	0.006

Seuil de signification statistique défini par p<0.05. NS : Différence non significative. FV : Fractures Vertébrales

Tableau 5 : Analyse de régression logistique, avec présence d'ostéoporose comme variable dépendante. Les rapports de cotes sont ajustés pour l'âge, l'IMC, les années depuis la ménopause et le nombre de grossesses.

	OR	IC 95%	p
Syndrome métabolique	0.274	0.121 – 0.620	0.002
Âge	1.032	0.977 – 1.091	0.262
Indice de masse corporelle (IMC)	0.941	0.897 – 0.988	0.014
Durée de ménopause	1.056	1.000 – 1.115	0.05
Nombre de grossesses	1.140	1.008 – 1.290	0.037

OR : Odds ratio (Rapports de côtes). **IC** : Intervalle de confiance.

*CHAPITRE V:
DISCUSSION*



Les données sur l'association du syndrome métabolique (Smet) avec la densité minérale osseuse (DMO) et le risque de fractures chez les femmes sont rares et contradictoires. Peu d'études ont montré la corrélation entre le Smet et la densité minérale osseuse. Bien que rarement reconnus, des composants du syndrome métabolique peuvent également avoir des effets différents sur l'os.

Le syndrome métabolique (Smet) est un ensemble complexe de conditions qui comprend l'obésité, un facteur associé à une meilleure densité osseuse, et l'inflammation, un facteur pensé pour réduire la DMO. L'effet protecteur de l'adiposité ou du diabète sur la masse osseuse, et la croyance que l'obésité est protectrice contre l'ostéoporose ont été récemment remis en question. Les dernières études épidémiologiques et cliniques ont montré qu'un niveau élevé de masse grasse pourrait être un facteur de risque d'ostéoporose et de fractures de fragilité. En outre, plus de preuves semblent indiquer que différentes composantes du Smet, l'hypertension, l'hypertriglycéridémie, la diminution de lipoprotéines de haute densité, sont également des facteurs de risque potentiels pour le développement d'une faible densité minérale de l'os et de l'ostéoporose.

Nous avons étudié l'association entre le syndrome métabolique et le statut osseux chez 270 femmes âgées de 50 ans et plus, suivies pendant 2 ans. Après ajustement pour l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le poids, la taille. Les femmes atteintes de syndrome métabolique avaient une DMO supérieure à la colonne lombaire, à la hanche totale et au col fémoral.

L'âge moyen de notre groupe d'étude était de 60.8 ± 7.8 (années) et l'IMC moyen de 32.3 ± 6.5 (kg/m²). Le tour de taille moyen était de 103.8 ± 10.7 (cm). La durée moyenne de ménopause était de 11.3 ± 8.1 (années).

La prévalence du syndrome métabolique était de 25.1%. Les femmes avec syndrome métabolique étaient plus âgées, avaient un indice de masse corporelle plus élevé, avec 64% d'obésité (IMC >30 kg/m²), avaient également une obésité viscérale définie par un tour de taille supérieur à 88 cm selon le NCEP/ATP III (2001), un indice de masse grasse élevé >30%.

Parmi les femmes avec Smet, seules 20% étaient ostéoporotiques comparées au groupe de femmes sans Smet, l'ostéoporose définie selon la classification de l'OMS, représentée par une diminution de la valeur de DMO de plus de 2,5 écarts-type de la valeur maximale de l'adulte jeune (T-score <-2,5), mesurée par l'absorptiométrie biphotonique (DXA). La mesure de la densité minérale osseuse (DMO) constitue la base du diagnostic d'ostéoporose. C'est également un facteur de risque de fracture ostéoporotique, les études prospectives montrent qu'il existe un gradient entre la diminution de la DMO et l'augmentation du risque de fractures. Pour toute diminution d'une déviation standard de la DMO par rapport aux témoins, le risque de fracture est multiplié par deux, la diminution de la DMO à tous les sites est associée au risque de tous types de fracture ; cependant la diminution de la DMO mesurée au fémur est fortement prédictive du risque de fracture du fémur surtout après 65 ans.

Néanmoins la mesure de la DMO par DXA a ses limites liées à sa mauvaise sensibilité (227) ; elle ne peut identifier toutes les femmes qui sont susceptibles d'avoir une fracture. Le fait d'avoir une densité osseuse basse ou une ostéopénie ne garantit pas de l'absence de fracture, mais signifie seulement que le risque est diminué.

Notre étude montre une corrélation positive entre les éléments du Smet, et la densité minérale osseuse (DMO) à tous les sites (vertèbres lombaires, la hanche totale et au col fémoral) chez les femmes ménopausées, ce qui suggère un effet protecteur du Smet pour l'os.

On croyait auparavant que l'obésité et l'ostéoporose sont deux maladies non liées, mais les récentes études ont montré que les deux maladies partagent plusieurs facteurs génétiques et environnementaux communs. La masse grasse corporelle, une composante du poids du corps, est l'un des indices les plus importants de l'obésité, et une quantité importante de preuves indiquent que la masse grasse peut avoir des effets bénéfiques sur les os (104). Études contrastées, cependant, suggèrent que la masse grasse excessive ne peut pas protéger contre l'ostéoporose ou des fractures ostéoporotiques. Les différences dans la conception expérimentale, la structure de l'échantillon, et même la sélection des variables peuvent expliquer certains de ces résultats contradictoires. Il est possible que les effets du Smet sur la DMO varient selon le site anatomique.

Nos résultats sont similaires à ceux observés à l'étude de Von Muhlen et al. qui a trouvé une DMO supérieure au rachis lombaire, au col fémoral et à la hanche totale chez 1034 hommes et femmes ayant le syndrome métabolique, et a signalé qu'il n'y avait aucune association entre les composantes du Smet et les fractures non vertébrales dans une analyse transversale, un risque significativement réduit rapporté lors de l'étude transversale par Ahmed et al (229).

Dans une grande cohorte américaine, Kinjo et al. a constaté une augmentation de la DMO au col fémoral chez 8197 sujets des deux sexes avec Smet, et il y avait une association positive significative avec l'obésité abdominale (230).

Hernandez et al. , dans une étude transversale, ayant analysé 1013 femmes espagnoles ménopausées, et constaté que les femmes avec Smet ont une DMO supérieure au niveau du rachis lombaire, col du fémur et de la hanche totale dans les comparaisons brutes. Encore une fois, le réglage à l'IMC a annulé cette différence, même si une limite de la significativité a persisté à la hanche totale.

De précédentes études, ont montré que les patients atteints de diabète avaient une DMO élevée, l'hyper insulinémie est associée à la formation d'os dans le diabète de type 2, l'inflammation de bas grade dans le Smet pourrait affecter la DMO, mais l'effet protecteur de l'adiposité ou du diabète peut contrer l'influence négative de l'inflammation sur la masse osseuse.

Une autre étude a rapporté que les lipides élevés, y compris le cholestérol total et TG, sont positivement liés à une forte DMO. Certaines études ont démontré que les HDL sériques élevés sont liés à une DMO basse à la fois chez les femmes en pré et post ménopause.

Pris ensemble, ces résultats ainsi que le nôtre suggèrent que le Smet a le potentiel d'augmenter la DMO à la colonne lombaire et à la hanche totale.

Néanmoins, certains chercheurs n'ont trouvé aucune différence dans les comparaisons grossières, ou des valeurs encore plus basses chez les patients avec Smet. Exemple de l'étude coréenne de Kim et al. , chez 1108 femmes ménopausées, la DMO du col fémoral ajustée selon l'âge était similaire chez les

sujets avec et sans Smet, Hwang et Choi a examiné l'association entre la DMO aux vertèbres lombaires et le Smet chez 2475 femmes coréennes, la DMO lombaire non ajustée chez les femmes avec Smet était inférieure à celle des femmes sans Smet.

Yamaguchi et al. ont étudié un petit échantillon (79 hommes et 59 femmes) de patients diabétiques Japonais, aucune différence n'a été observée chez les femmes à chaque site. Yaturu et al. , dans le cadre d'une étude transversale plus grande entreprise aux États-Unis, a comparé la DMO lombaire et de la hanche chez les hommes avec Smet et ceux sans Smet. Aucune différence au niveau du rachis et des valeurs inférieures à la hanche chez les patients atteints du Smet.

Récemment, les facteurs de risque associés au Smet, tels que l'hypertriglycéridémie, lipoprotéine de haute densité (HDL), la cholestérolémie et l'obésité abdominale, ont été présentés à être associé à une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Dans une étude de la population coréenne, l'odds ratio de la prévalence du syndrome métabolique était 3,07 fois plus élevé chez les hommes avec ostéopénie, et la DMO du col fémoral était significativement plus faible chez les patients atteints du syndrome métabolique par rapport à des personnes en bonne santé.

L'origine des cellules adipeuses et des ostéoblastes de la même cellule mésenchymateuse, a été postulé comme étant le facteur clé contribuant à la corrélation entre le syndrome métabolique et la DMO, bien que ce mécanisme n'ait pas été bien clarifié. L'effet protecteur de la masse grasse peut être multifactoriel : non seulement l'augmentation de la charge mécanique, mais aussi des niveaux élevés d'insuline circulante ainsi que les facteurs qui sont co-

sécrétés avec l'insuline (exemple de l'amyline et preptine découlant à partir de cellules pancréatiques) peuvent favoriser la formation de l'os.

La résistance à l'insuline est une option cardinale du Smet, et des études antérieures ont démontré que les taux circulants d'insuline et/ou les indices de résistance à l'insuline sont associés à la densité de l'os. Bien que le diabète de type 1 peut être lié à la réduction de la masse osseuse, basée sur une étude longitudinale qui a révélé que les femmes atteintes de diabète de type 2 ont une DMO de la hanche au départ plus élevée, mais une perte osseuse rapide dans le temps.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le rôle délétère de l'adiposité corporelle sur le tissu osseux ne sont pas entièrement connus, mais certains auteurs pensent que la résistance de l'os est plus associée à des charges dynamiques, celles trouvées avec la masse maigre et musclé, qu'avec les charges statiques observées avec la masse grasse. En outre, l'état pro-inflammatoire observé chez les personnes souffrant de syndrome métabolique peut être liée à une augmentation de la résorption osseuse, en introduisant le nouveau concept de lipotoxicité, soulignant encore une fois la participation du métabolisme des lipides sur le tissu osseux, l'oxydation des lipides est capable de stimuler l'ostéoclastogénèse, via l'expression de RANKL sur les lymphocytes T activés. En outre, cette oxydation peut avoir un effet négatif sur la différenciation des ostéoblastes et la formation osseuse. Récemment, certains auteurs ont montré une plus grande perte osseuse et l'augmentation des marqueurs de résorption osseuse chez les patients atteints d'hypercholestérolémie.

De possibles erreurs lors de l'interprétation des effets du tissu adipeux sur une faible densité minérale osseuse, le tissu graisseux absorbant moins de radiations que les tissus maigres, un pourcentage élevé de masse grasse pourrait donner une fausse faible DMO.

Bien qu'il existe peu d'études sur ce sujet, la plupart soulignent le rôle des données anthropométriques (poids excessif et l'obésité) et de la démographie, ainsi que des facteurs génétiques (mutations LRP5), les habitudes de vie (activité physique intense l'apport en calcium plus élevé supérieur à 1500 mg/jour et des aliments ou de l'eau avec excès de fluor, comme les principaux facteurs positivement associée à une forte DMO. Certains médicaments comme les statines et les diurétiques thiazidiques peuvent également avoir un effet protecteur. En outre, diabète de type II et les sportifs ont une DMO supérieure à des individus sains.

Parce que les patients atteints du Smet ont une masse osseuse plus élevée, une diminution des fractures devrait théoriquement être attendue. Cependant, nous avons trouvé une prévalence des fractures vertébrales pas significativement différente entre les participants avec Smet et ceux sans syndrome (14.5% vs 13.0%).

La coexistence d'une plus grande densité osseuse et la prévalence de fractures similaire suggère que chez ces patients, soit l'os est plus fragile pour une densité donnée ou la tendance à la baisse de la qualité de l'os est augmentée. Les deux choses peuvent être expliquées, au moins en partie, par les conséquences d'altération métabolisme du glucose.

Les fractures vertébrales évaluées selon la méthode semi quantitative de Genant, index le plus utilisé actuellement, proposé en 1993, qui se propose

d'évaluer le type morphologique de la fracture vertébrale (cunéiforme, concave ou en galette) et la gravité de la fracture (cotée de 0 à 3) de façon séparée. La somme des grades des vertèbres de D4 à L4 permet de calculer le Spinal Deformity Index qui reflète le nombre et la sévérité des fractures vertébrales.

Ainsi, que la déformation soit antérieure ou moyenne, voire postérieure, une déformation est de grade 1 si la réduction de hauteur est de l'ordre de 20 à 25 %, de grade 2 si elle est de 25 à 40 %, et de grade 3 si la déformation dépasse 40 % de réduction de hauteur. Cette technique ne nécessite aucune mesure préalable, elle a l'avantage de la simplicité et de reposer seulement sur la connaissance a priori de l'anatomie normale des vertèbres. Elle a une très bonne reproductibilité.

Une corrélation directe entre la perte de la fonction ovarienne et la réduction de la masse osseuse est bien établie. L'incidence des fractures augmente fortement avec l'âge à partir de la ménopause. Par conséquent, il est très important de connaître le taux de perte osseuse survenant après la ménopause, tant au niveau trabéculaire qu'au niveau cortical. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à la réduction de la masse osseuse à la ménopause. La réduction des œstrogènes, l'absorption intestinale du calcium réduite, une résorption osseuse accrue, et probablement une production insuffisante de la calcitonine.

La diminution du taux d'œstrogènes circulants, physiologique au moment de la ménopause, est reconnue comme responsable, à long terme, d'une perte osseuse selon Riis, Pouiller et al.

Le vieillissement et la ménopause sont les deux facteurs de risque les plus puissants pour la perte osseuse chez la femme. Toutefois, les contributions

relatives de ces facteurs à la quantité de diminution osseuse de la colonne lombaire n'ont pas encore été pleinement clarifiées. Nordin et al ont développé un modèle mathématique pour la perte osseuse post ménopausique au niveau de la colonne vertébrale lombaire, la ménopause a eu un effet plus important sur la DMO que le vieillissement, bien que ces deux effets étaient statistiquement significatifs.

L'association entre le profil lipidique, les niveaux d'adiponectine et la DMO est également controversée : Les femmes ménopausées turques avec fractures au niveau de la colonne vertébrale avaient des niveaux inférieurs de cholestérol total, TG, et LDLC que les patientes sans fractures, le Smet peut être un autre facteur de risque de fractures ostéoporotiques. L'association du Smet avec la DMO élevée s'explique par l'IMC plus élevé chez les personnes atteintes de Smet.

De nombreuses études prospectives conduites chez des femmes ménopausées et chez des femmes âgées ont montré qu'une DMO basse était associée à une augmentation du risque de fracture (Marshall).

Malgré l'absence d'un consensus clair sur l'impact des effets du Smet sur l'os, un certain nombre d'explications a été proposé pour tenter de comprendre les principaux facteurs qui influent la DMO et la présence de FV chez les patients présentant un Smet.

Le syndrome métabolique (Smet) décrit le regroupement de facteurs de risque cardiovasculaires étroitement liés, y compris l'obésité abdominale, la dyslipidémie, l'hyperglycémie, et hypertension. Le Smet et ses composants peuvent agir sur la masse osseuse à travers divers mécanismes.

L'obésité abdominale est associée à un syndrome inflammatoire de bas grade, qui stimule la résorption osseuse, ainsi qu'une charge mécanique élevée, qui peut protéger l'os, et un niveau plus élevé d'œstradiol. Alors que l'hyperglycémie est connue pour être un facteur prédictif de la perte osseuse et des fractures ostéoporotiques, l'association entre la résistance à l'insuline ou des niveaux élevés de glucose et la densité osseuse est claire. Dans une étude menée par Barrett-Connor, l'hyper insulinémie était significativement associée à la (DMO) chez les femmes. Les preuves de liens entre de faibles niveaux de lipoprotéines de haute densité (HDL) cholestérol ou de triglycérides (TG) avec la densité osseuse est incohérente. Dans différentes études, l'hypertension est associée à la fois à une augmentation ou une diminution de la DMO. Plusieurs études épidémiologiques indiquent que les associations entre le syndrome métabolique et le statut osseux sont incompatibles. Les personnes atteintes de syndrome métabolique ont une densité osseuse faible et un risque de fracture plus faible.

V.1) -L'OBESITE ET DMO :

De possibles explications de DMO élevée chez les personnes obèses sont l'effet de port de poids de la masse à la fois grasse et maigre. En outre, le tissu adipeux pourrait influencer la DMO grâce à la production d'hormones et adipokines par les adipocytes (œstrogènes, leptine, adiponectine, résistine, et interleukines) ou par effet de sécrétion d'hormones actives sur l'os à partir du pancréas (exemple de l'insuline, l'amyline, preptine). Il existe une controverse en cours sur l'importance relative des composants gras et maigre du corps sur la DMO. Chez les femmes ménopausées la masse grasse a été démontrée être

positivement liée à la DMO, éventuellement médiée par les niveaux d'œstrogène plus élevés.

L'obésité est traditionnellement considérée comme bénéfique pour la santé des os en raison de l'effet positif bien établi de la charge mécanique conférée par le poids du corps sur la formation osseuse (231,232), en dépit d'être un facteur de risque pour de nombreux autres troubles de santé chroniques. Bien que la masse corporelle ait un effet positif sur la formation osseuse, la masse dérivée à partir d'un état d'obésité ou d'accumulation excessive de graisse est bénéfique à l'os, mais reste controversée.

La relation physiopathologique entre l'obésité et l'os est complexe et continue d'être un domaine de recherche actif. Des données récentes provenant d'études épidémiologiques soutiennent fermement que l'accumulation de graisse est préjudiciable à la masse osseuse. À notre connaissance, l'obésité peut affecter le métabolisme de l'os à travers plusieurs mécanismes. Parce que les adipocytes et les ostéoblastes sont dérivés d'une même cellule souche mésenchymateuse multipotente, l'obésité peut augmenter la différenciation adipocytaires et l'accumulation de graisse tout en diminuant la différenciation des ostéoblastes et la formation de l'os.

L'obésité est associée à une inflammation chronique. La circulation accrue de cytokines pro-inflammatoires dans l'obésité peut favoriser l'activité des ostéoclastes et la résorption osseuse en modifiant la voie du RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand). La sécrétion excessive de leptine et/ou la diminution de production d'adiponectine par les adipocytes de l'obésité peut également affecter le métabolisme osseux.

L'ostéoporose et l'obésité, qui sont deux troubles représentatifs de la composition corporelle, partageant plusieurs facteurs communs génétiques et environnementaux. L'inactivité physique et le vieillissement induisent l'obésité et l'ostéoporose. En outre, ces deux troubles synergiques induisent une déficience fonctionnelle et handicap physique. Par conséquent, il est important de clarifier la relation précise entre l'ostéoporose et l'obésité. Jusqu'à présent, la plupart des recherches sur la relation entre l'ostéoporose et l'obésité a conduit à des résultats conflictuels. Les données épidémiologiques approfondies ont montré que la masse riche en graisses est positivement corrélée avec une masse osseuse élevée. Cui et al. (252) ont rapporté que la masse grasse totale était corrélée positivement avec la densité minérale osseuse (DMO) chez les femmes ménopausées, et Lekamwasam et al. ont montré que la masse grasse était corrélée positivement avec la DMO de la hanche totale et du col fémoral chez les femmes préménopausées.

De nombreux chercheurs ont suggéré que l'ostéoporose et l'obésité ont un lien physiopathologique commun, la graisse et les cellules osseuses proviennent des mêmes cellules souches de la moelle osseuse (233).

Les personnes atteintes d'obésité abdominale ont un syndrome inflammatoire de bas grade et des niveaux élevés de cytokines qui peuvent stimuler la résorption osseuse.

Le poids du corps affecte à la fois le renouvellement osseux et la densité osseuse, ce qui est, par conséquent, un facteur de risque important pour les fractures vertébrales et de la hanche. Un certain nombre de mécanismes existent dans la relation entre la graisse et l'os et comprennent l'effet de masse des tissus mous sur la charge du squelette, l'association de la masse grasse avec la

sécrétion d'hormones actives sur l'os à partir de la cellule bêta pancréatique (y compris l'insuline, l'amyline, et preptine), et la sécrétion d'hormones à partir de l'adipocyte (œstrogène, leptine). Ces facteurs seuls probablement n'expliquent pas entièrement la clinique observée lors de cette association.

L'obésité peut augmenter la résorption osseuse par régulation de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL -6 et TNF. Ces cytokines pro-inflammatoires sont capables de stimuler l'activité des ostéoclastes par la régulation de la voie OPG de RANKL / RANK [253,254].

V.1.1) IMC et densité osseuse :

L'obésité ou le surpoids longtemps considérés comme protecteurs contre l'ostéoporose. Une relation positive entre l'indice de masse corporelle (IMC) ou le poids et la masse osseuse a été rapportée (231 ,232).

L'obésité favorise une augmentation de la masse osseuse par la production accrue de contraintes mécaniques, ce qui augmente la stimulation finalement pour l'ostéogenèse. En outre, l'augmentation de la production d'œstrogènes par le tissu adipeux abondant peut contribuer à préserver la masse osseuse par l'inhibition de la résorption osseuse par les ostéoclastes (234). Cependant, les études épidémiologiques récentes ont montré qu'après le contrôle du poids corporel, l'obésité est inversement corrélée à la densité minérale osseuse (DMO) et associé à risque plus élevé de fractures (151-235).

L'augmentation du poids corporel associée à l'obésité peut contrer l'effet néfaste de l'obésité sur le métabolisme osseux. Il est bien établi que le poids corporel ou l'indice de masse corporelle (IMC) est positivement corrélé à la

DMO ou la masse osseuse [255,256] et un faible poids corporel ou IMC est un facteur de risque pour une faible masse osseuse et la perte osseuse [257].

V.1.2) Répartition de la graisse et DMO :

La graisse viscérale est métaboliquement distincte de la graisse sous-cutanée, plus fortement associée aux maladies métaboliques et cardiovasculaires (236). Auparavant, il y a eu plusieurs études cliniques qui ont examiné la relation entre la répartition de la graisse corporelle et de la masse osseuse (237,238). Cependant, ces études ont donné des résultats incohérents et souvent contradictoires. Certaines études ont suggéré que l'obésité centrale est positivement associée à la masse osseuse, tandis que d'autres ont signalé l'obésité centrale comme un facteur négatif dans la détermination de la masse osseuse. Le tissu adipeux peut avoir un effet positif sur la masse osseuse par la charge mécanique et la production d'œstrogènes. En revanche, il peut avoir un effet négatif sur la masse osseuse à travers plusieurs mécanismes. Les adipocytes in vitro induisent une inhibition de la prolifération des ostéoblastes en co-culture, ce qui suggère un effet lipotoxique des adipocytes sur les ostéoblastes(239).

L'adiposité viscérale et les perturbations métaboliques associées peuvent avoir un effet négatif sur la masse osseuse. D'autres médiateurs possibles de l'association entre la distribution de la graisse corporelle et la masse osseuse comprennent les hormones systémiques, les adipocytokines et l'inflammation.

L'œstrogène, une hormone bien connue pour l'effet protecteur sur l'os, et également impliquée dans la distribution de la graisse corporelle, avec une plus grande accumulation de la graisse sous-cutanée. Il a également été démontré que les pré-adipocytes sous-cutanés ont une activité de l'aromatase supérieure par

rapport à ceux du tissu adipeux viscéral (258,259). Par conséquent, avoir plus de graisse sous-cutanée plutôt que la graisse viscérale peut être bénéfique pour la santé du squelette après la ménopause, puisque l'aromatisation des androgènes en œstrogènes dans les tissus graisseux est la principale source de production d'œstrogènes chez les femmes ménopausées (258,259).

V.1.3) La charge mécanique et métabolisme osseux :

L'obésité affecte le remodelage osseux, elle est traditionnellement considérée comme bénéfique pour l'os et, par conséquent, protège contre l'ostéoporose (260, 261,262). *La charge mécanique* stimule la formation osseuse en diminuant l'apoptose et en augmentant la prolifération et différenciation des ostéoblastes et des ostéocytes (263) à travers la voie Wnt b-caténine, voie de signalisation (102,103). Par conséquent, la charge mécanique conférée par le poids corporel fait partie de l'hypothèse qui a conduit à une croyance répandue que l'obésité peut prévenir la perte osseuse et l'ostéoporose (230-256). Cependant, de récents rapports ont montré que la graisse excessive ne peut pas protéger l'homme contre l'ostéoporose, et que l'augmentation de la masse grasse est associée à une faible DMO et à une faible teneur totale osseuse (105,106).

L'augmentation de l'adiposité peut aussi être liée à l'augmentation du risque de fracture de l'os. Les résultats des recherches suggèrent que des facteurs autres que le poids du corps sont impliqués dans le résultat final de l'obésité sur la santé de l'os. L'obésité humaine est une question complexe qui en général, implique une consommation excessive d'autres éléments nutritifs, comme les protéines et les minéraux, connus pour influencer le métabolisme osseux (107).

Sur la base de la documentation disponible, l'obésité semble affecter le métabolisme osseux au moyen de plusieurs mécanismes, l'obésité peut diminuer la formation osseuse (ostéoblastogenèse) tandis qu'elle augmente l'adipogenèse, parce les adipocytes et les ostéoblastes sont dérivés d'une cellule souche mésenchymateuse commune multipotente (108).

La *charge mécanique* favorise la différenciation des ostéoblastes et inhibe l'adipogenèse par régulation du **Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ)**, ou en stimulant un signal bêta-catémin durable [109,110]. L'activation de PPAR γ par thiazolidinediones diminue la différenciation des ostéoblastes, la densité minérale osseuse trabéculaire et la masse osseuse tout en augmentant la différenciation des adipocytes et le volume de tissu adipeux de la moelle osseuse (111, 112,113). Plus récemment la possibilité d'une relation entre l'os et le tissu gras été reconnue. Encore une fois, une telle relation est plausible puisque les variations dans la masse grasse entre les individus peuvent potentiellement doubler la charge que le squelette est tenu de supporter. L'adiposité étant un facteur protecteur important pour la plupart fractures ostéoporotiques(114,115).

La force de la relation entre la graisse et l'os, cependant, indique que de puissants mécanismes de régulation de la masse osseuse sont impliqués.

V.1.4) Tissu adipeux et métabolisme osseux :

Les adipocytes de la moelle osseuse peuvent également réguler directement les progéniteurs des ostéoclastes, et les cellules hématopoïétiques(116).L'obésité peut affecter le métabolisme osseux directement ou indirectement par les cytokines dérivées des adipocytes comme la leptine et l'adiponectine. L'obésité

est associée à une importante augmentation de leptine(132,133) et diminution de l'adiponectine (117).

Même si certaines études cliniques ont signalé que la DMO chez l'homme est positivement associée à des taux sériques de leptine et négativement associée à des taux sériques d'adiponectine (240, 241,242) , d'autres études n'ont pas réussi à trouver de telles associations ou souvent donné des résultats contradictoires(243). Ainsi, il pourrait être difficile de définir l'effet combiné des adipocytokines sur le squelette, la graisse viscérale favorise également l'inflammation systémique qui peut mener à la perte osseuse.

V.1.4.a) Cytokines pro-inflammatoires et l'os :

L'obésité est associée à une inflammation chronique de bas grade. L'expression de cytokines pro-inflammatoires, du facteur de nécrose tumoral (TNF-a), est élevée dans le tissu adipeux, la première preuve d'un lien entre l'obésité et l'inflammation (118). Plus tard, la découverte de la leptine, une petite hormone polypeptidique sécrétée principalement par les adipocytes, soutient en outre que le tissu adipeux n'est pas seulement une accumulation d'énergie mais aussi un tissu endocrinien actif [119,120]. Depuis lors, de nombreuses études expérimentales, épidémiologiques, et cliniques ont établi que l'obésité est associée à une réaction inflammatoire chronique, la production anormale de cytokines, et l'activation des voies de signalisation inflammatoires, et que ces processus sont impliqués et responsables du développement des maladies liées à l'obésité [121].

Dans l'obésité, le tissu adipeux est infiltré par un accroissement du nombre de macrophages, qui sont une source importante de cytokines inflammatoires [122,123]. Les humains obèses expriment des niveaux élevés de TNF-a dans le

tissu adipeux par rapport aux individus maigres [124]. Le tissu adipeux produit également d'autres facteurs pro-inflammatoires, y compris l'interleukine -6 (IL-6) et la protéine C réactive (CRP) [125,126]. De nombreuses études ont confirmé que l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires est essentielle au développement et progression des troubles de pathologies liées à l'obésité [127].

Les personnes obèses présentent des taux anormaux dans la circulation de TNF- α , IL-6, CRP, l'adiponectine et leptine. Les adipokines sont produites par le tissu adipeux. La leptine aux effets pléiotropiques qui modulent la dépense énergétique, l'appétit et les fonctions neuroendocriniennes, elle est augmentée lors de l'obésité, et a été trouvée pour stimuler la réponse inflammatoire chez l'homme [128,129].

L'adiponectine agit comme une cytokine anti-inflammatoire qui supprime le TNF-a [130]. Il a été constaté que les concentrations plasmatiques d'adiponectine sont inférieures chez les sujets obèses par rapport aux sujets non obèses [131].

Les cytokines pro-inflammatoires augmentent la résorption de l'os qui est un organe dynamique qui subit continuellement un processus de modelage/remodelage impliquant la résorption osseuse par les ostéoclastes et la formation de l'os par les ostéoblastes [132]. Par conséquent, la masse osseuse à un moment donné reflète l'équilibre entre la formation osseuse et la résorption. Au niveau cellulaire, le nombre et l'activité des ostéoblastes diminue alors que le nombre d'ostéoclastes et l'activité augmentent avec l'âge [133,134].

Il a été démontré que l'augmentation de l'activité ostéoclastique et l'augmentation de la résorption osseuse chez les femmes ménopausées est positivement corrélée avec la régulation à la hausse de RANKL [133, 135,136].

Les cytokines pro-inflammatoires comprenant le TNF-a, IL-1, et IL-6 sont des médiateurs clés dans le processus de différenciation des ostéoclastes et la résorption osseuse. L'inflammation chronique et l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires induisent la résorption de l'os et la perte osseuse, car sont capables de stimuler l'activité des ostéoclastes à travers la régulation de la voie RANKL / RANK /OPG [137,138].

La perte osseuse accélérée à la ménopause est liée à augmentation de la production de ces cytokines [139].

V.1.4.b) Effets de leptine sur la masse osseuse :

L'action de la leptine sur l'os semble être complexe et des effets ont été rapportés à la fois positifs [140,141] et négatifs [142,143]. Il semble que son action peut dépendre de l'état de leptine actuel et son mode d'action (effets centraux ou périphériques).

La surproduction de la leptine, comme on le voit dans les modèles animaux obèses, peut avoir des effets négatifs sur le métabolisme osseux [144]. L'augmentation du taux de leptine sérique a été trouvée un régulateur négatif de la masse osseuse dans un modèle de souris [142].

Des résultats récents suggèrent que la leptine est impliquée dans la régulation de la fonction des ostéoblastes et de la masse osseuse, qui est d'un intérêt particulier dans le diabète sucré de type 2. La leptine a été préconisée comme un facteur à action centrale responsable de l'inhibition de l'accumulation

de la masse osseuse. Toutefois, de récentes investigations in vitro, ont établi sans équivoque la leptine comme un facteur local (autocrine) exprimé par les ostéoblastes. La leptine exogène rendrait les ostéoblastes plus efficaces en termes de minéralisation.

La leptine, affecte le squelette à la fois par un mécanisme central et périphérique. La leptine inhibe la formation osseuse par un mécanisme central qui implique le système nerveux sympathique (244,245), alors que l'administration périphérique de leptine réduit la perte osseuse induite par l'ovariectomie(246).

L'administration centrale de la leptine, produit une réduction marquée de l'appétit entraînant la perte de poids profonde, le retrait des adipocytes, une diminution dans le sérum des niveaux de leptine et d'insuline et une augmentation de la ghréline.

V.1.4.c) Effets de l'adiponectine sur la DMO :

L'adiponectine est une autre cytokine sécrétée par les adipocytes, avec un effet anti-inflammatoire [145]. Dans le modèle animal, l'adiponectine a été signalée comme inhibitrice de l'ostéoclastogenèse, elle réduit la résorption osseuse et augmente la masse osseuse [146].

Les sujets obèses ont de faibles concentrations d'adiponectine par rapport aux sujets normaux [147]. L'augmentation de la sécrétion de leptine (et / ou la diminution de la production d'adiponectine) par les adipocytes peut également contribuer à l'accumulation de macrophages en stimulant respectivement le transport de macrophages du tissu adipeux [148] et favorisant l'adhésion des macrophages aux cellules endothéliales [149]. Enfin, un régime riche en

graisses, souvent une cause de l'obésité, a été signalé pour interférer avec l'absorption intestinale du calcium.

L'adiponectine, qui est inversement associée à l'accumulation de graisse viscérale, semble également avoir à la fois un impact positif et négatif sur le métabolisme osseux.

V.2) METABOLISME OSSEUX LORS DE LA MENOPAUSE :

Les femmes ménopausées déficientes en œstrogènes ont tendance à accumuler plus de graisse viscérale, En outre, la contribution relative du tissu adipeux pour produire l'œstrogène, qui est l'un des facteurs les plus décisifs de la DMO, est différent selon le statut ménopausique. Le tissu adipeux chez les femmes en préménopause est une source relativement mineure d'œstrogènes, tandis que chez les femmes ménopausées, l'aromatisation des précurseurs d'œstrogènes dans le tissu adipeux en est la principale source.

En outre, l'importance relative du tissu adipeux dans la production d'œstrogènes n'est pas égale selon le sexe ou le statut ménopausique. Chez les femmes préménopausées, l'effet de l'œstrogène produit à partir d'aromatisation dans le tissu adipeux peut être masqué par la plus grande quantité d'œstrogène de l'ovaire. Par conséquent, bien que le mécanisme sous-jacent ne soit pas clair, on suppose que chez les femmes non ménopausées, l'effet de la graisse sur la masse osseuse pourrait provenir principalement du processus inflammatoire du tissu adipeux, conduisant à une relation négative entre la graisse et l'os.

Koh et al ont rapporté que l'augmentation de concentrations sériques de CRP est associée à une faible DMO et un taux de remodelage osseux élevé dans une large population de femmes ménopausées en bonne santé.

Blum et al ont démontré, que la leptine, qui reflète la quantité de tissu adipeux, semble être inversement associée à la DMO chez les femmes préménopausées. Inversement, Biller et al ont montré que chez les femmes ayant une durée prolongée d'aménorrhée, les œstrogènes circulants provenant de l'aromatisation dans le tissu adipeux deviennent un facteur important de prévention contre la perte minérale osseuse.

En outre, des études antérieures ont montré que les taux d'œstradiol produites par le tissu adipeux ont une importante corrélation positive avec la DMO. Ces résultats suggèrent que chez les femmes ménopausées, l'effet négatif de la graisse sur la masse osseuse causé par le processus inflammatoire pourrait être contrebalancé par l'effet positif de la production d'œstrogènes par le tissu adipeux.

Même si elle est largement acceptée, la graisse viscérale est métaboliquement plus active que la graisse sous-cutanée, ce n'est pas une théorie établie dans la relation entre l'os et la graisse. La graisse sous-cutanée qui constitue la plupart de la matière grasse totale chez les femmes préménopausées, la leptine, qui a été rapportée comme régulateur majeur du remodelage osseux, est essentiellement dérivée de la graisse sous-cutanée.

Fricke et al. ont rapporté que des niveaux plus élevés de graisse sous cutanée pourraient diminuer la solidité des os chez les femmes pubères en raison de l'activité accrue du remodelage osseux.

V.3) DYSLIPIDEMIE ET DMO :

Les ostéoblastes et adipocytes partagent un ancêtre commun, les cellules de la moelle osseuse (247), de ce fait la graisse corporelle liée aux composants tels que l'hypertriglycéridémie lors du Smet peuvent être associées à la DMO. L'activité des ostéoblastes ou la sécrétion d'ostéocalcine est régulée par les lipoprotéines riches en TG.

En outre, au niveau moléculaire, le mécanisme d'inhibition réciproque entre la transcription de facteurs, tels que Runx2 et PPARC, qui règlent le sort de progéniteurs mésenchymateux en ostéoblastes ou lignage adipogénique prend également en charge la relation inverse entre la masse osseuse et la masse grasse (248 ,249). Systématiquement, les perturbations métaboliques ou le stress oxydatif associé à l'obésité peuvent aussi affecter négativement le métabolisme osseux. De précédentes études cliniques ont signalé une relation négative entre l'hyperlipidémie et la masse osseuse (151-219). En outre, le LDL oxydé a été suggéré pour inhiber la différenciation ostéoblastique, ce qui affecte négativement la masse osseuse (205). Une étude clinique récemment publiée par Von Muhlen et al. a également impliqué l'effet des perturbations métaboliques sur l'os [150]. Cette étude, qui est basée sur l'étude de cohorte Rancho Bernardo, a révélé qu'après ajustement pour l'IMC, le syndrome métabolique a été associé à une DMO basse et un taux élevé de fractures ostéoporotiques.

L'oxydation des lipides est capable de stimuler l'ostéoclastogenèse [152], ainsi que la plus grande consommation de graisses, via l'expression de RANKL sur les lymphocytes T activés [153]. En outre, cette oxydation peut avoir un effet négatif sur la différenciation des ostéoblastes et la formation osseuse [154]. Récemment, certains auteurs ont montré une plus grande perte osseuse [155] et

l'augmentation de marqueurs de résorption osseuse chez les patients atteints d'hypercholestérolémie [156]. Bien que l'incidence de la dyslipidémie chez les patients ostéoporotiques ne soit pas encore connue, le profil lipidique athérogène est connu pour être associé de manière significative à une faible densité osseuse chez les femmes ménopausées [157]. De même, la consommation quotidienne de lipides est également un facteur associé négativement à la DMO, comme indiqué précédemment par d'autres auteurs [158]. L'ingestion de grandes quantités de graisse peut nuire à l'absorption du calcium, la synthèse de prostaglandine et l'ostéoclastogénèse. Il augmente également l'oxydation des lipides [159].

En outre, l'ingestion de grandes quantités de matière grasse est liée à l'augmentation de l'expression de facteurs de différenciation adipocytaire, en particulier pour PPAR-g (peroxisome proliferator-activated récepteur gamma) [160]. Selon les données de l'Osteoporosis Study Framingham, la consommation élevée de graisse peut être nuisible à la masse osseuse, en particulier chez les sujets avec une plus grande variation allélique de PPAR-g [160].

V.4) CHANGEMENTS ENDOCRINIENS ET DMO :

La ghréline est une hormone davantage parmi les candidats qui pourraient servir de médiateur d'effets sur les os. Elle est synthétisée dans l'estomac et sécrétée en réponse au jeûne, agissant comme un stimulant de l'appétit. Son récepteur est exprimé par les cellules ostéoblastiques et la ghréline stimule la prolifération et la différenciation des ostéoblastes (161,162), ainsi que l'ostéoclastogénèse et l'activité de résorption osseuse des ostéoclastes matures (Cornish et al). Les dernières données suggèrent que la ghréline pourrait contribuer à l'augmentation de la résorption osseuse qui accompagne le jeûne.

Cependant, ses effets anabolisants semblent prédominer in vivo, car elle augmente la DMO lorsqu'il est administré à des rats(161). Des études cliniques sont contradictoires, aucune relation cohérente entre la glycémie à jeûn et la DMO chez les hommes âgés et les femmes.

L'hypercortisolisme, qui est associé à une masse osseuse basse, est aussi associé à l'accumulation de graisse viscérale plutôt que la graisse sous-cutanée. La carence en vitamine D, une autre hormone clé dans le métabolisme minéral osseux, est également associée à un risque accru d'obésité abdominale et au syndrome métabolique. Les adipocytokines, qui sont exprimées différemment et sécrétées par les dépôts de graisse régionaux, également affectent le métabolisme osseux de diverses manières.

V.4.1) Diabète et DMO :

En raison de la différence des mécanismes pathogéniques dans le diabète de type 1 et 2, même l'association avec l'ostéoporose est moins claire. Les facteurs qui associent le diabète à l'ostéoporose, et qui peuvent expliquer la pathogenèse de la perte osseuse diabétique ont été étudiés. Il s'agit notamment de mécanismes vasculaires et peut-être neuropathiques, un mauvais contrôle de la glycémie, des anomalies du métabolisme du calcium et de la vitamine D, et une hypercalciurie avec augmentation secondaire de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH).

L'un des mécanismes de la maladie osseuse liée au diabète pourrait résulter d'effets directs sur les ostéoblastes et l'os. Dans les études utilisant la souris NOD, un modèle de médiation des lymphocytes T auto immunes, une réduction significative dans la néoformation osseuse chez les animaux diabétiques comparativement aux témoins a été observée.

L'hyperglycémie peut également nuire à la qualité de l'os par la glycosylation non enzymatique de différentes protéines osseuses, y compris collagène de type I [250].

V.4.1.a) Rôle de l'insuline dans le métabolisme osseux :

L'insuline a été suggérée pour stimuler la différenciation ostéoblastique (168), l'hyperinsulinémie pourrait être responsable d'une partie de l'association observée entre des niveaux élevés de glucose et la DMO (251). L'hyperglycémie peut également nuire à la qualité osseuse par glycosylation non enzymatique de différentes protéines osseuses, y compris le collagène de type I.

L'insuline est un facteur de croissance osseuse, il a été démontré que l'insuline et l'insuline-like growth factors (IGF-1, IGF-2) peuvent influencer le métabolisme osseux indépendamment d'autres facteurs de croissance, les cytokines et les hormones qui déterminent des changements dans le métabolisme osseux diabétique. L'IGF-1 est un régulateur important de la formation et croissance osseuse, les ostéoblastes contiennent des récepteurs de l'IGF-1 et de l'insuline. L'IGF-1 stimule l'absorption d'acides aminés et de la synthèse de collagène par les cellules osseuses. Les niveaux d'IGF-1 ont été déprimés chez les animaux diabétiques.

Les résultats de l'enquête sur la santé Trøndelag en Norvège ont montré une augmentation significative de la fracture de la hanche chez les patients atteints de diabète de type 1, influencée par la durée du diabète.

De nombreux rapports sur l'effet bénéfique de la masse grasse sur l'os ont été publiés. L'hyperinsulinémie à la suite de l'obésité est connue pour stimuler directement la prolifération d'ostéoblastes et d'augmenter les indices de

formation osseuse tels que l'insuline-like growth factor 1 (IGF1) et les protéines morphogénétiques de l'os.

Des études ont noté que la diminution des marqueurs des ostéoblastes est associée à la suppression de l'insuline, de l'IGF1 et des hormones thyroïdiennes, et que l'augmentation de la résorption osseuse reflète une baisse d'œstrogène, ce qui soulève la possibilité que ces changements hormonaux peuvent être en cause.

L'insuline est un régulateur de la croissance osseuse, les ostéoblastes ont des récepteurs à l'insuline ainsi que des récepteurs à l'IGF1 (163), qui peuvent également médier les effets de l'insuline. In vitro, l'insuline stimule directement la prolifération des ostéoblastes et lorsqu'il est administré localement, il produit une augmentation des indices de formation osseuse [164].

Dans des études cliniques, les taux circulants d'insuline à jeun, et à la suite d'une charge de glucose, sont liés à la densité osseuse chez les femmes ménopausées normales, l'effet est en partie indépendant de l'adiposité [165]. Des effets similaires ont été démontrés chez les hommes et femmes dans l'étude de Rotterdam, où de nouveau ils ont été en partie indépendant des effets de l'IMC [166]. Le San Antonio Heart Study a produit des résultats comparables chez les femmes [167]. Abrahamsen [168] a étudié ces relations chez les hommes, et a constaté que la sensibilité à l'insuline (mesurée à partir d'un test de tolérance au glucose par voie intraveineuse) est inversement proportionnelle à la densité osseuse, indépendamment du poids et de la masse grasse.

En outre, le tissu adipeux viscéral sécrète divers facteurs qui inhibent la signalisation de l'insuline tels que les acides gras libres, le TNF- α , et la résistine, provoquant ainsi la résistance à l'insuline. Outre son rôle dans le métabolisme

du glucose, la voie de signalisation de l'insuline médie également l'action anabolique de l'insuline ou de l'insuline-like growth factor (IGF-I) sur le squelette. Par conséquent, il est probable que l'insulinorésistance induite par l'adiposité viscérale peut également affecter négativement la voie de signalisation de l'insuline dans les ostéoblastes, contribuant ainsi à la réduction de la masse osseuse.

Bien qu'il y ait une grande preuve de positivité de l'IGF sur la masse osseuse, la fonction doit être mieux étudiée. Récemment, Cohen et al ont montré que les ostéoblastes semblent être résistant à l'effet de l'IGF-1 chez les femmes atteintes d'ostéoporose. Ainsi, il n'aurait pas un rôle positif et devrait être évalué avec prudence.

En outre, Clemens & Karsenty, ont souligné l'ostéocalcine comme régulateur du métabolisme glucidique au moyen de récepteurs de l'insuline présents dans les ostéoblastes, agissant à la fois sur l'homéostasie glucidique et sur la DMO.

En général, les densités ont tendance à être plus faibles que la normale dans le diabète insulino-prive et supranormales en cas de diabète par résistance à l'insuline [169,170]. Par conséquent, le risque de fracture est élevé chez les diabétiques de type 1 [171].

V.4.1.b) Rôle d'hormones cosecrétées avec l'insuline :

Les effets directs de l'insuline sur le tissu osseux sont susceptibles d'être renforcés par ceux de deux autres hormones qui sont cosecrétées avec l'insuline. **L'amyline**, un peptide de 37 acides aminés co-sécrété avec l'insuline par les cellules bêta pancréatiques(172), il est absent en cas de diabète de type 1, une

condition souvent associée à une ostéopénie. L'amyline se lie aux récepteurs de la calcitonine, abaisse la concentration plasmatique de calcium, inhibe l'activité des ostéoclastes, et stimule les ostéoblastes.

L'amyline appartient à la famille de la calcitonine et a des liens évolutifs avec l'insuline, stimule directement la prolifération des ostéoblastes(173) et a un effet calcitonine sur les ostéoclastes(174). Son administration systémique augmente sensiblement le volume osseux (175)

Récemment, **la preptine** a été identifiée comme un autre produit de la cellule bêta. Elle correspond à Asp69-Leu102, de la croissance pro-insuline-like factor-2 et est anabolisante des ostéoblastes in vitro, son administration locale augmente la formation et la masse osseuse [175]. Ainsi, les cellules bêta pancréatiques exercent une grappe d'effets anabolisants sur l'os, qui sera accentué chez les personnes avec masse à haute teneur en graisses.

V.4.2) L'hypertension artérielle et DMO :

L'ostéoporose et l'hypertension sont deux problèmes majeurs de santé publique qui représentent une morbidité et une mortalité importante. Ces deux maladies partagent une pathogénie liée à des facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux, ainsi que des caractéristiques épidémiologiques tels que l'augmentation de la prévalence avec l'âge, et semblent partager certains mécanismes de régulation communs(176).

Des données épidémiologiques et cliniques ont démontré que l'hypertension artérielle (HTA) est associée à une augmentation de la perte osseuse, en particulier chez les femmes âgées (177,178). La pression artérielle

systemique est un facteur prédictif significatif de la perte minérale osseuse au col du fémur.

Un lien physiopathologique entre l'hypertension et l'ostéoporose est soutenu par des études biologiques et épidémiologiques. Des études prospectives ont montré une association entre l'augmentation de la perte osseuse et l'hypertension (177,179), l'infarctus du myocarde(180), et les maladies cardiovasculaires(181). En outre, une association positive entre le risque de fractures et le risque cardiovasculaire, déterminé en utilisant des algorithmes de facteurs de risque, a récemment été trouvée (182). Une association possible entre l'ostéoporose et l'hypertension a d'abord été décrite par Browner et al. qui a rapporté un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral et une incidence plus élevée de décès par AVC chez les femmes ménopausées ayant une faible DMO (183,184).

V.4.2.a) Métabolisme calcique et DMO :

Il est connu que l'HTA est associée à des anomalies du métabolisme calcique, notamment à une augmentation de l'excrétion urinaire de calcium pour un apport en sodium donné, la preuve d'une augmentation de l'activité secondaire de la glande parathyroïde(185). L'hypercalciurie prolongée chez les patients souffrant d'hypertension artérielle conduit à un risque accru de perte minérale osseuse, d'où l'association négative entre la pression artérielle et la DMO(186,187). Cependant le mécanisme de l'hypertension lié à l'ostéoporose reste insaisissable. Cette fuite de calcium pourrait conduire à un mouvement accru de calcium de l'os et ainsi augmenter le risque d'ostéoporose.

V.4.2.b) Implication du SRA :

Les ostéoblastes et les ostéoclastes possèdent des récepteurs adrénérgiques, et la stimulation adrénérgique de nerfs sympathiques renforce la résorption osseuse(188,189). Récemment, le système rénine-angiotensine (SRA) est également mis en évidence, l'angiotensine II a été démontrée pour augmenter la perte osseuse à travers l'activation d'ostéoclastes(190,191).

Les ostéoblastes qui possèdent les canaux calciques de type L, sensibles à la tension, et les canaux calciques de type T sont exprimés sur les ostéocytes mais pas les ostéoblastes(194).

Des études épidémiologiques récentes indiquent la capacité du blocage des récepteurs de l'angiotensine II à diminuer les risques de fracture. Cette observation a conduit à la spéculation que le blocage bêta-adrénérgique pourrait être cliniquement important dans l'évaluation du risque de fracture, et dans l'intervention thérapeutique, mais cela n'a pas été confirmé par des études cliniques qui ne retrouvent pas de relation cohérente entre l'utilisation des bêtabloquants, d'une part, la densité de l'os ,et le taux de perte osseuse ou de fracture de l'autre part.

Certains travaux chez les souris ont montré que les bêtabloquants augmentaient la masse osseuse via une action sur des bêta-2, récepteurs présents sur les ostéoblastes. Une étude de cohorte a montré que l'utilisation de bêtabloquants, avec ou sans diurétique, était associée à une diminution du risque fracturaire (192).

Les récepteurs de l'angiotensine II sont exprimés à la fois par les ostéoblastes et ostéoclastes, nous avons postulé que l'angiotensine II joue un rôle

important dans l'ostéoporose liée à l'hypertension. Cbfa1 et RANKL, les facteurs importants pour le maintien de l'homéostasie osseuse et médiateurs clés dans le contrôle et la différenciation des ostéoclastes, sont à la fois régulés par la signalisation dépendante de l'AMPc.

L'angiotensine II ainsi que des facteurs tels que le LDL, HDL, NO et l'homocystéine qui sont couramment modifiés à la fois dans l'hypertension et l'ostéoporose, peuvent réguler négativement l'expression de Cbfa1 mais réguler en hausse l'expression de RANKL via la voie de signalisation de l'AMPc. En plus de raisons physiologiques telles que l'âge et la carence en œstrogènes, les conditions pathologiques comme l'hyperthyroïdie, le diabète et l'hypertension sont également avérés être liée à l'ostéoporose [195,196].

Les stratégies actuellement utilisées pour gérer l'ostéoporose comprennent les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes, la thérapie de remplacement d'hormone, la calcitonine et les bisphosphonates [195]. Bien que ces traitements pharmacologiques soient disponibles, ils n'ont aucun effet sur l'ostéoporose liée à l'hypertension. Des études épidémiologiques récentes ont toutefois déclaré au profit de médicaments antihypertenseurs, comme l'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) à augmenter la masse osseuse et à diminuer le risque de fractures osseuses [197,198].

V.4.2.c) Physiopathologie de l'ostéoporose liée à l'hypertension :

Depuis que la principale fonction physiologique de ces substances est de bloquer l'activation de récepteurs de l'angiotensine II, on suppose donc que le système rénine angiotensine (SRA), à partir duquel l'angiotensine II est synthétisée, pourrait être impliqué dans le métabolisme osseux. En outre, sur la base de l'expression des récepteurs de l'angiotensine II par les ostéoblastes et les

ostéoclastes [199,200], l'angiotensine II pourrait influencer les ostéoblastes et la différenciation des ostéoclastes , puis provoquer le déséquilibre entre la formation et la résorption osseuse.

L'angiotensine II régule Cbfa1/RANKL via la voie de signalisation de l'AMPc : Le mécanisme possible pour l'hypertension liée à l'ostéoporose.

Un mécanisme bien connu impliqué dans l'homéostasie osseuse est que la résistance et l'intégrité de l'os dépend de l'équilibre entre la formation osseuse par les ostéoblastes et la résorption osseuse par ostéoclastes [201,202-195]. Ainsi, tout facteur qui diminue le nombre d'ostéoblastes et leur capacité à former des os ou qui augmente le nombre d'ostéoclastes et leur capacité à induire la résorption osseuse peut déclencher ou accélérer le processus d'ostéoporose. La différenciation des ostéoblastes et ostéoclastes est principalement contrôlée par deux médiateurs clés, Cbfa1 et RANKL, qui sont régis par le second messager AMPc [201,202].

Il a été démontré par plusieurs études que les conditions pathologiques, y compris le métabolisme anormal des lipides, des niveaux modifiés de lipoprotéines de basse densité (LDL), de lipoprotéines de haute densité (HDL), l'homocystéine plasmatique et de l'oxyde nitrique (NO), sont impliqués à la fois dans l'hypertension et l'ostéoporose [175-203]. L'augmentation du LDL, l'homocystéine plasmatique et HDL bas ont été associés à une réduction de la densité minérale osseuse et sont des facteurs de risque d'ostéoporose [204-205].

Bien que le NO est un médiateur inflammatoire et qui provoque la résorption osseuse en cas d'inflammation [203] , NO a un effet bénéfique pour l'os en raison de sa capacité à augmenter la formation osseuse via la prolifération des ostéoblastes et en stimulant la différenciation et la régulation de

la formation osseuse postnatale [206,207] . Fait intéressant, l'administration de l'angiotensine II est capable de modifier ces molécules. Cependant, toutes ces actions de l'angiotensine II empêchent la formation de l'os et peuvent contribuer à accélérer le processus de l'ostéoporose [205-206].

L'AMPc est une molécule de signalisation intracellulaire, clé dans le contrôle de l'homéostasie osseuse [202,207]. Les niveaux d'AMPc dans le plasma et l'urine sont élevés à la fois chez les patients ostéoporotiques et hypertendus [187-208]. Par conséquent, il est possible que chez les patients ostéoporotiques hypertendus, les niveaux d'AMPc dans le plasma et l'urine pourraient être beaucoup plus élevés et que la voie de signalisation de l'AMPc anormale peut contribuer à l'ostéoporose liée à l'hypertension.

L'angiotensine II est capable de stimuler une augmentation de l'AMPc intracellulaire [209], puis l'activation des voies de signalisation en aval qui sont impliquées dans la régulation du cholestérol LDL, l'homocystéine et NO, qui à son tour modifie Cbfa1 expression [210 ,211]. En outre, l'angiotensine II montre également la capacité d'inhiber l'expression d'ostéocalcine et de diminuer l'activité de la phosphatase alcaline, qui sont tous deux essentiels pour la synthèse de la matrice osseuse et sa maturation, et régulée par le promoteur Cbfa1 [212 ,213]. Contrairement au rôle de l'angiotensine II sur Cbfa1, l'expression de RANKL par les ostéoblastes, un marqueur d'activation des ostéoclastes, est significativement augmentée par l'angiotensine II [200].

En outre, les taux élevés de LDL, l'augmentation de l'homocystéine plasmatique, de faibles niveaux de HDL et de NO qui sont des caractéristiques communes des patients atteints de **l'hypertension et l'ostéoporose**, sont

également en faveur de la promotion de l'expression de RANKL et l'activité des ostéoclastes [214,215].

RANKL est également médié par la signalisation dépendante de l'AMPc [201-216], on suppose donc que l'angiotensine II modifie le ratio d'expression Cbfa1/RANKL via la voie de signalisation de l'AMPc, augmente par la suite le nombre d'ostéoclastes au détriment des ostéoblastes, et provoque finalement le déséquilibre entre la formation et la résorption osseuse.

L'hypertension est un facteur de risque pour l'ostéoporose. Cependant, le mécanisme qui sous-tend le risque accru d'hypertension sur l'ostéoporose est encore à définir. Nous avons proposé une hypothèse à partir d'études épidémiologiques que l'angiotensine II peut jouer un rôle important dans l'ostéoporose liée à l'hypertension.

V.5/ RISQUE DE FRACTURES LORS DU SMET :

La prévalence des fractures vertébrales chez les patients souffrant du syndrome métabolique a rarement été étudiée. Dans notre étude, parce que les patients atteints du Smet ont une masse osseuse plus élevée, une diminution des fractures devrait théoriquement être attendue, cependant nous avons trouvé une prévalence de fractures vertébrales pas significativement différente entre les participants avec Smet et ceux sans Smet.

En ce qui concerne l'association entre le Smet et le risque de fractures, les résultats des études précédentes sont très discordants. L'étude de Rancho Bernardo a trouvé un risque accru de fractures chez les personnes atteintes du syndrome métabolique, avec seulement 2 ans de suivi. Dans l'étude de Tromsø

et l'étude MINOS, avec un suivi plus long de 6 et 10 ans, respectivement, ont trouvé une réduction du risque de fractures chez les personnes atteintes du Smet.

Hernandez et al n'ont trouvé aucune différence dans la prévalence des fractures vertébrales ou fractures non vertébrales entre participants ayant un Smet et témoins. De même, il n'y avait pas de relation entre le Smet et la prévalence de fractures non vertébrales dans l'analyse transversale dans l'étude Rancho Bernardo.

Luai A. Ahmed et al. [225] ont trouvé que le syndrome métabolique a un effet protecteur significatif sur le risque de fractures dans l'étude Tromsø. Récemment, Pawel Szulc et al. [225] ont trouvé que les hommes atteints du Smet ont une faible DMO, mais le risque de fracture plus faible dans l'étude MINOS. Néanmoins, une méta-analyse suggère plus tard que le syndrome métabolique n'a pas d'influence claire sur la DMO, ou son influence peut être bénéfique [226]

Récemment, l'étude Tromso a trouvé que le risque de fractures non vertébrales diminue progressivement avec l'augmentation de la résistance à l'insuline, étant réduit de 50% chez ceux avec une plus grande résistance à l'insuline [60]. De la résistance /sensibilité à l'insuline » les termes se rapportent aux effets hypoglycémiantes de l'insuline. Les autres actions de l'hormone, y compris ceux sur les os, semblent être intacts.

L'influence du syndrome métabolique sur les fractures osseuses est compliquée, lorsqu'on explore cette association, nous devons constater que les deux maladies partagent des facteurs de risque similaires, tels que le vieillissement, l'inactivité physique, et le tabagisme [217,218]. La survenue de fractures peut être directement médiée par l'exposition à ces facteurs de risque.

Par conséquent, lorsqu'on aborde cette relation entre le Smet et les fractures, il devrait être plus approprié d'évaluer les effets des différents composants du Smet sur les fractures osseuses.

L'hypertension et l'ostéoporose peuvent partager les mêmes fonds génétiques et environnementaux, des études antérieures ont montré que la pression artérielle élevée est un facteur de risque pour les fractures osseuses [219], probablement en raison de l'activation secondaire de la glande parathyroïde qui augmente l'excrétion urinaire de calcium et la circulation du calcium de l'os. Cependant, une autre composante du Smet, **l'hypertriglycémie** contribue à un risque plus faible de fractures à faible traumatisme, qui peut en partie être expliqué par l'influence des triglycérides sur l'interaction entre la matrice protéique et minéralisée de l'os [220,221]. En outre, les taux sériques faibles de lipoprotéines de haute densité (HDL) peuvent protéger contre les fractures chez les femmes et les hommes obèses [222].

Certains des autres composants du syndrome métabolique peuvent seulement jouer un rôle discordant dans la relation entre le Smet et les fractures. Les patients atteints de **diabète** de type 2 ont un risque accru de fracture, en dépit d'un niveau de DMO plus élevé [223]. Strotmeyer et al. [224] ont montré que les sujets avec diabète de type 2 peuvent souffrir d'un risque plus élevé de fractures ostéoporotiques.

Les résultats controversés peuvent dépendre principalement sur l'écart entre chaque composant individuel du syndrome et les fractures osseuses métaboliques.

V.6/ LIMITE DE L'ETUDE :

Notre étude a ses forces et ses limites. Plusieurs sites de mesure de la DMO (c'est-à-dire la hanche, la colonne vertébrale et le col fémoral) ont été étudiés, l'évaluation de la DMO et les fractures a été soigneusement réalisée en utilisant des procédures standard d'acquisition, et de lecture. Toutes les évaluations morphométriques ont été faites après les sessions de formation et après une visualisation globale précédente. La prévalence de l'obésité et Smet était élevée dans notre étude (64 % et 23 % respectivement), mais reflète ce qui est observé dans la population marocaine féminine vieillissante.

La présente étude comporte également certaines limites qui devraient être considérées. Tout d'abord, il s'agit d'une étude transversale et la relation de cause à effet entre la DMO et le Smet devrait être clarifiée par une étude prospective. En second lieu, parce que les sujets ont été choisis parmi les femmes, qui étaient toutes des bénévoles et ambulatoires, un biais de sélection pourrait exister. En outre, les résultats ne peuvent être généralisés aux hommes ou à l'ensemble de la population marocaine. Troisièmement, parce que nous n'avons pas étudié certaines variables biologiques tels que les niveaux sériques de 25 (OH) D3 ou de CRP, qui sont d'autres facteurs qui influent sur la DMO ou la prévalence de FV.

CONCLUSION



Le syndrome métabolique (Smet) est un ensemble de facteurs de risque qu'il a été suggéré d'avoir un effet possible sur la masse osseuse, ayant plusieurs caractéristiques cliniquement reconnaissables qui ont leur propre effet indépendant sur le métabolisme osseux. Assez paradoxalement, il n'est pas clair si cet effet est protecteur ou néfaste.

L'association du Smet à une inflammation de bas grade, peut conduire à une réduction de la DMO, Cependant, l'obésité pourrait être un facteur de protection contre cette perte osseuse.

Cette étude a été menée pour évaluer l'association entre le syndrome métabolique (Smet), la densité minérale osseuse (DMO), l'ostéoporose et les fractures associées, visant à clarifier cet effet paradoxal du Smet sur l'os.

Dans notre étude le Smet est associé à une augmentation de la DMO à tous les sites, avec une diminution significative du risque d'ostéoporose, cette plus grande densité de l'os semble être dictée principalement par le poids corporel plus élevé, suggérant un effet protecteur du Smet pour l'os. Ces résultats peuvent être dus à la lutte contre l'effet négatif de l'inflammation de bas grade associée au syndrome métabolique, et à l'effet protecteur de l'adiposité ou du diabète qui peuvent contrer cette influence négative sur la masse osseuse.

Parce que les patients atteints du syndrome métabolique ont une masse osseuse plus élevée, une réduction des fractures devrait théoriquement être attendue. Cependant, nous avons trouvé une prévalence des fractures vertébrales ne différant pas significativement entre les participants avec et sans Smet.

La coexistence d'une plus grande densité osseuse et la prévalence de fractures similaire suggère que chez ces patients, soit l'os est plus fragile pour une densité donnée ou la tendance de la qualité osseuse à la baisse est augmentée. Les deux choses peuvent être expliquées, au moins en partie, par les conséquences d'altération du métabolisme du glucose et du collagène de type I.

En conclusion, le syndrome métabolique tend à être associé positivement à la densité minérale osseuse (DMO), ces résultats suggèrent que le syndrome métabolique pourrait être un facteur protecteur contre l'ostéoporose. La prévalence des fractures vertébrales n'est pas réduite, malgré la grande densité de l'os, ce qui suggère que le Smet n'est pas clairement associé à la prévalence des fractures vertébrales.

On note toutefois, que la nature transversale des données signifie qu'ils ne peuvent évaluer la causalité entre le syndrome métabolique et une DMO élevée. Ces résultats ne peuvent être généralisés aux hommes ou aux autres groupes de population, d'autres études sont nécessaires pour élucider l'effet du Smet sur la masse osseuse et le risque de fracture, possiblement liés à la qualité de l'os.

RESUME



RESUME

Titre: Ostéoporose, syndrome métabolique (Smet) et fractures vertébrales (FV)

Auteur: El MRAHI Salwa

Mots clés: syndrome métabolique, l'évaluation des fractures vertébrales (VFA), absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) ; l'ostéoporose, femmes.

L'effet combiné des composants du Syndrome métabolique sur l'os a conduit à des résultats controversés.

examiner l'association entre le Smet, la densité minérale osseuse (DMO), l'ostéoporose et les fractures vertébrales (FV) chez les femmes âgées ménopausées.

Un total de 270 femmes ménopausées d'âge moyen de 61,0 années \pm 7,8 (50 à 90) sans diagnostic antérieur connu d'ostéoporose a été recruté. La DMO et l'évaluation des fractures vertébrales (VFA) ont été obtenues par un densitomètre GE Healthcare Lunar Prodigy. Les FV ont été définies en utilisant la méthode semi-quantitative et morphométrique de Genant.

Le Smet, défini par le NCEP-ATP III était présent chez 62 femmes (23,0%). Selon la classification OMS, 82 avaient l'ostéoporose à un site (30,4 %). FV ont été identifiées chez 116 (43,0%) : 29,6 % avaient le grade 1 et 13,3 % avaient des FV grades 2 ou 3. Les femmes avec Smet avaient une DMO significativement plus élevée et plus faible prévalence d'ostéoporose (17,7 % vs 34,1%) que celles sans Smet. Aucune différence statistique significative n'a été observée dans la prévalence de FV (14,5 vs 13,0 %). Il y avait beaucoup plus de femmes atteintes de Smet au sein du groupe des femmes ostéoporotiques (27% vs 11%, $p = 0,018$). L'analyse de régression logistique binaire, avec présence d'ostéoporose comme variable dépendante a montré une diminution significative de 71% des chances d'être ostéoporotiques chez les femmes avec Smet.

Les femmes atteintes de Smet ont une DMO supérieure à la hanche et la colonne vertébrale, suggérant ainsi un effet protecteur du Smet pour l'os, la prévalence des FV était similaire entre les femmes avec ou sans Smet.

ABSTRACT

Title: Osteoporosis, Metabolic syndrome (MS) and vertebral fractures (VF)

Author: El MRAHI Salwa

Key words: metabolic syndrome;vertebral fracture assessment (VFA);dual-energy X-ray absorptiometry (DXA);osteoporosis; women.

The combined effect of the metabolic syndrome (MS) risk factors on bone health has led to controversial results and it is still not clear whether this effect is protective or detrimental.

To examine the association between MS and bone mineral density (BMD), osteoporosis, and vertebral fractures (VFs) among ambulatory older postmenopausal women.

270 post-menopausal women with a mean age of 61.0 years \pm 7.8 (50 to90) with no prior known diagnosis of osteoporosis were recruited. BMD and Lateral vertebral fracture assessment (VFA) images were obtained using a GE Healthcare Lunar Prodigy densitometer. VFs were defined using a combination of Genant semiquantitative approach and morphometry.

the MS as defined by NCEP-ATP III was present in 62 women (23.0%). According to the WHO classification, 82 had osteoporosis at any site (30.4%). VFs were identified in 116 (43.0%): 80 (29.6%) had grade 1 and 36(13.3%) had grade 2 or 3. Women with MS had a significantly higher BMD and lower prevalence of osteoporosis (17.7% vs. 34.1%) than those without MS. No significant statistical difference was noted in prevalence of VFs (14.5 vs. 13.0%). There were significantly more women with MS among the group of osteoporotic women (27% vs. 11%; $p=0.018$). Conditional regression binary analysis assessing the presence of osteoporosis as the dependent variable showed that women with a MS had a significant 71% decrease in the odds of being osteoporotic compared with women who had not MS accounting for age, BMI, number of parities and years since menopause

even women with MS had higher BMD at the hip and spine, suggesting a protective effect of MS on bone, the prevalence of VFs was similar between women with or without MS.

ملخص

العنوان: هشاشة العظام، متلازمة الأيض (MS)، وكسور العمود الفقري (VF).

من طرف: المراحي سلوى

الكلمات الأساسية: متلازمة الأيض، تقييم الكسور للعمود الفقري (VFA) امتصاص الأشعة السينية ثنائي الطاقة (DEXA) هشاشة العظام - المرأة.

إن أثر عوامل خطر متلازمة الأيض على صحة العظام قد أدى إلى نتائج مثيرة للجدل بحيث لا يزال غير واضح ما إذا كان هذا التأثير وافي أو ضار.

دراسة العلاقة بين متلازمة الأيض (MS) هشاشة العظام، كثافة المعادن في العظام (BMD) وكسور العمود الفقري (VFs) لدى كبار السن من النساء بعد سن اليأس.

تم إدماج 270 امرأة بعد انقطاع الطمث بمتوسط عمر 61,0 سنة \pm 7,8 (من 50 إلى 90) مع عدم وجود تشخيص مسبق أو معروف لهشاشة العظام.

ثم الحصول على كثافة المعادن في العظام وتقييم كسور العمود الفقري بواسطة صور جهاز قياس (GE Healthcare lunarh prodigy)

ثم تعريف كسور العمود الفقري باستخدام مزيج النهج نصف كمي وقياس الأشكال (Genant).

حسب تعريف البرنامج الوطني لتعليم الكولسترول NCEP – ATP III

متلازمة الأيض كانت حاضرة عند 62 امرأة (23%).

وفقا لتصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) ثم تسجيل 82 حالة هشاشة العظام (30,4%). كما تم تسجيل

116 حالة كسور العمود الفقري (43%) = 29,6% من درجة 1 13,3% لديهم درجة 2 أو 3

لدى النساء مع متلازمة الأيض كثافة معادن في العظام مرتفعة وانخفاض معدل انتشار هشاشة العظام، (17,7%) مقارنة مع النساء بدون Ms (.34,1%) لم يلاحظ فروق ذات دلالة احصائية في انتشار كسور العمود الفقري (Vs13%-14,5%).

من بين النساء المصابات بهشاشة العظام هناك نسبة كبيرة مصابة بمتلازمة الأيض

(27% - Vs11% , P=0,018) إن تحليل الانحدار المشروط ثنائي التقييم مع وجود هشاشة العظام كمتغير تابع

قد اظهر انخفاضا ملحوظا بنسبة 71% للإصابة بهشاشة العظام. **الاستنتاج:** النساء مع (Ms) لديهم أعلى (BMD) في الورك والعمود الفقري مما يشير إلى تأثير وقائي لمتلازمة الأيض على العظام وانتشار (Vs) مماثل بين النساء مع أو بدون (Ms).

ANNEXES



Annexe 1 :
QUESTIONNAIRE :

Fiche DMO et SD métabolique

Tel : _____ Date : _____

Nom : _____ T : _____ m _____ P : _____ Kg _____

Age : _____ ans Sexe : M F

Antécédents personnels:

Fracture Non Oui siège
Age : _____ ans

Tabac : jamais toujours sévré
QuantitéP/A (nombre de paquet/jour x nombre d'années)

Alcool : jamais parfois

Diabète : type 1 type 2 traité Non Oui

HTA : Non Oui traitée Non Oui

Dyslipidémie : Non Oui traitée Non Oui

Autres maladies :

Traitement au long cours: Pilule Hormones substitutives L thyroxine
Calcium Corticoïdes Autre

Durée de prise du traitement : _____

Syndrome métabolique

Tour de hanche :cm TA :mm Hg
Périmètre ombilical :cm

Analyses biologiques :

Glycémie a jeun :g/L Cholestérol total :

HDL CHOL: LDL CHOL:

Triglycérides:

Ménopause : non oui depuisans

Antécédents familiaux : Fracture

DMO : RL : g/cm2 T score :
CF : g/cm2 T score :
CE : g/cm2 T score :

Composition corporelle : % MG IMC :

BIBLIOGRAPHIE




- [1] World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. WHO Technical Series. 1994; No 843.
- [2] Taylor BC, Schreiner PJ, Stone KL, Fink HA, Cummings SR, Nevitt MC et al. Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures. J Am Geriatr Soc 2004 ; 52:1479-86.
- [3] National osteoporosis society, United Kingdom.
- [4] Ostéoporose. - Stratégies de prévention et de traitement. Expertise collective de l'INSERM. Editions INSERM 1996.
- [5] Réalités en Rhumatologie • N° 1 • Novembre 2007 Service de Rhumatologie et Pôle Ostéoarticulaire, CHU Angers, Inserm EMI 335, Faculté de Médecine, ANGERS.
- [6] Riggs BL and Melton LJ 3rd (1995) Bone 17(5): 505S-511S
- [7] Meunier PJ et al. (1999) Clin Ther 21(6) : 1025-1044
- [8] 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.
- [9] Aspects de fractures-tassements vertébraux ostéoporotiques sur un rachis, disponible sur la référence www.arthrolink.com

- [10] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Les indications des mesures quantitatives du tissu osseux : actualisation. Saint-Denis: ANAES; 2000.
- [11] Report of a World health organisation (WHO) Scientific Group. Prevention and Management of osteoporosis. Genova: WHO, Technical report series, n°921; 2003.
- [12] GARNERO P. et al.- Marqueurs biochimiques du remodelage osseux. Introduction. Ann. Biol. Clin., 2001, 59, 298-316.
- [13] 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
- [14] HAS (Haute autorité de Santé). Prévention, diagnostic, et traitement de l'ostéoporose ; 2006.
- [15] COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie
- [16] Graphique adapté de Fordham J. Osteoporosis : Your questions Answered, Churchill Livingstone, Angleterre, 2004, évolution de la masse osseuse au cours de la vie.
- [17] 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

- [18] Korean J Bone Metab. 2012 May; 19(1):53-58.
<http://dx.doi.org/10.11005/kjbm.2012.19.1.53>
- [19] World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva : WHO ; 1994.
- [20] 10-363-A-10] Jean-Philippe Bastard, Corinne Vigouroux, Jacqueline Capeau. Service de biochimie et hormonologie, hôpital Tenon-Rothschild, Paris et INSERM U 402, faculté de médecine Saint-Antoine, université Paris VI.
- [21] 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
- [22] New guidelines for metabolic syndrome. Pharma Marketletter 2005; April25: 21.
- [23] Rémy C. Martin-Du Pan, Juan Ruiz Rev Med Suisse 2008; 4:366-373
- [24] Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. Eur Heart J 2005; 7 (suppl) : D10-13
- [25] Lau DCW, Dhillon B, Yan H, et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. Am J Physiol 2005; 288: H2031-41.

- [26] Marcus, Feldman, Nelson, and Rosen. Osteoporosis. Third Edition, Vol 2, Elsevier 2008, 2016p, p1437-1445. ISBN-10: 0123705444.
- [27] Marcocci C, Cetani F, Viganli E and Pinchera A. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. Genezzani AR, PostMenopausal Osteoporosis, EdTaylor and Francis 2006, 320p. ISBN-10: 1842143115.
- [28] IBMS BoneKEy (2009) 6,132–149 (2009) doi: 10.1138/20090371. Published online April 2009.
- [29] 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.
- [30] Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK & Dobnig H 2007 Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. J Bone Miner Res 22 1317-1328.
- [31] 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. Osteoporos Int 16 1713-1720.
- [32] 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
- [33] Musculoskeletal manifestations associated with diabetes mellitus Doi : 10.1016/j.monrhu.2011.07.001 Bruno Fautrel

- [34] Congrès de l'Eular (European League Against Rheumatism), 16-19 juin 2010, Rome (Italie). Mamara M. et al.
- [35] 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
- [36] 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.
- [37] Noriyuki Ouchi, Jennifer L. Parker, Jesse J. Lugas & Kenneth Walsh, *Nature Reviews Immunology* 11, 85-97 (February 2011), doi : 10.1038/nri2921 Adipokines dans l'inflammation et les maladies métaboliques.
- [38] WHO expert committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report. Series n° 854. Geneva: WHO, 1995.
- [39] C. Dray, P. Valet, I. Castan-Laurell *Obésité* March 2008, Volume 3, Issue 1, pp 33-41
- [40] ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, BARONE M, LEOPOLD L, FRIEDMAN JM :Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue, *Nature*, 1994, 372(6505), 425-431.

- [41] Toussiro E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *CurrMed Chem*2007; 14: 1095-100.
- [42] Palmer G, Gabay C. A role for leptin in rheumatic disease? *Ann RheumDis* 2003 ; 62 : 913-5.
- [43] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001 ; 7 : 941-6.
- [44] Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, et al. Blockade of the reninangiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003 ; 42 : 76-81.
- [45] Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin : a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Science* 2006; 110: 267-78.
- [46] Pincock S. Paul Zimmet: fighting the "diabesity" pandemic. *Lancet*. 2006 ; 368:1643.
- [47] Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2 Doi : 10.1016/j.nupar.2007.01.011, Bruno Vergès. 
- [48] New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes, Doi : DM-11-2005-31-5-1262-3636-101019-200516199, B Vergès.

- [49] Obésité et hypertension artérielle : épidémiologie, physiopathologie et prise en charge. MT Cardio. Volume 3, Numéro 3, 169-77, Mai-Juin 2007, Dossier – Cœur et obésité . Atul Pathak, Philippe Rouet, Fabien Despas, Géraldine Jourdan, Patrick Verwaerde, Michel Galinier, Jean-Michel Senard.
- [50] Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. JAMA 1978; 240: 1607-10
- [51] Clinical Guidelines on the Identification. Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res 1998; 62: 51S-209S.
- [52] Ferrannini E. The haemodynamics of obesity: a theoretical analysis. J Hypertens 1992 ; 10 : 1417-23
- [53] Verwaerde P, Senard JM, Galinier M, et al. Changes in short-term variability of blood pressure and heart rate during the development of obesity-associated hypertension in high fat fed dogs. J Hypertens 1999 ; 17 : 1135-43.
- [54] Pathak A, Smih F, Galinier M, et al. Insulin downregulates M (2)-muscarinic receptors in adult rat atrial cardiomyocytes: a link between obesity and cardiovascular complications. Int J Obes 2005; 29: 176-82.
- [55] Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier E, Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. Circulation 1994; 89: 2634-40.

- [56] Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96:1897-904
- [57] Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens* 1997 ; 10 : 49S-55S.
- [58] Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409-14.
- [59] Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334 : 292-5.
- [60] Correia ML, Haynes WG, Rahmouni K, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL. The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow obese mice. *Diabetes* 2002 ; 51 : 439-42.
- [61] Lerman LO, Nath KA, Rodriguez-Porcel M, et al. Increased oxidative stress in experimental renovascular hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 541-6.
- [62] Peterson LR. Obesity and insulin resistance: Effects on cardiac structure, function, and substrate metabolism. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 451-6.
- [63] Melo LG, Steinhilber ME, Pang SC, Tse Y, Ackermann U. ANP in regulation of arterial pressure and fluid-electrolyte balance: lessons from genetic mouse models. *Physiol Genomics* 2000; 3: 45-58.

- [64] Mickaël Rousière Servie de Rhumatologie, Hôpital Saint - Antoine (A P H P) , Paris
- [65] Thomas T, Burguera B. Is leptin the link between fat and bonemass J BoneMiner Res 2002; 17: 1563-9.
- [66] Schott AM, Cormier C,Hans D, et al.How hip and whole-body bonemineral density predict hip fracture in elderly women : the EPIDOS Prospective Study.Osteoporos Int 1998 ; 8 : 247-54.
- [67] De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Bodymass index as a predictor of fracture risk: ameta-analysis.Osteoporos Int 2005; 16: 1330-8.
- [68] Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ. Anthropometric measurements and vertebral deformities. European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. Am J Epidemiol 1997; 146: 287-93.
- [69] Rosen CJ, BouxseinML.Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone. Nature Clinical Practice Rheumatology 2006; 2 : 35-43.
- [70] Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Catalán V, Frühbeck G. The bone-adipose axis in obesity and weight loss.Obes Surg 2008 ; 18 : 1134-43.
- [71] Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. Bone 2002; 31 : 547-55.
- [72] Reid IR. Relationships between fat and bone .Osteoporos Int 2008; 19: 595-606.

- [73] Cock TA, Auwerx J. Leptin: cutting the fat off the bone. *Lancet* 2003; 362 : 1572-4.
- [74] Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999; 140 : 1630-8.
- [75] Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay : a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197-207.
- [76] Thomas T. The complex effects of leptin on bone metabolism through multiple pathways. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4 : 295-300
- [77] Garnett SP, Hogler W, Blades B et al. Relation between hormones and body composition including bone in prepubertal children. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 80 :966-72.
- [78] Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002 ; 111 : 305-17
- [79] Curat CA, Wegner V, Sengenès C, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue : increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006 ; 49 : 744-7.
- [80] Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005 ; 111 : 932-9.

- [81] Froesch ER, Schmid C, Schwander J, Zapf J. Actions of insulin-like growth factors. *Annu Rev Physiol* 1985 ; 47 :443-67.
- [82] Nowicki M, Kokot F, Surdacki A. The influence of hyperinsulinemia on calcium-phosphate metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 : 2566-71.
- [83] Khaw KT, Barrett-Connor E. Fasting plasma glucose levels and endogenous androgens in non-diabetic postmenopausal women. *Clin Sci* 1991; 80 : 199-203.
- [84] Nestler JE. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 76 : 273-4.
- [85] Schlienger JL, Goichot B. Hormone de croissance : potion magique ? *Rev Méd Interne* 1998 ; 19 : 279-85.
- [86] Olney RC. Regulation of bone mass by growth hormone. *Med Pediatr Oncol* 2003 ; 41 : 228-34.
- [87] Roemmich JN, Clark P, Mantzoros C, Gurcol C, Weltman A, Rogol A. Relationship of leptin to bone mineralization in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 599-604.
- [88] Garnett SP, Hogler W, Blades B et al. Relation between hormones and body composition including bone in prepubertal children. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 80 : 966-72.

- [89] Abou Samra R, Baba N, Torbay N, Dib L, Fuleihan G. High plasma leptin is not associated with higher bone mineral density in insulin-resistant premenopausal obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2588-94.
- [90] Szulc P, Joly-Pharaboz M, Marchand M, Delmas P. Insulin-like growth Factor 1 is a determinant of hip bone mineral density in men less than 60 years of age. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 322-9.
- [91] Jee WSS. Integrated bone tissue physiology: anatomy and physiology. *Bone Mechanics Hand book* 2001; 1-68.
- [92] Teitelbaum S. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000 ; 289:1504-8.
- [93] I. Cour et. Biologie du remodelage osseux. *Medecine Nucleaire Imagerie Fonctionnelle et Metabolique*, 28 :57{65, 2004.
- [94] Biomedical Tissue Research, University of York.
- [95] 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).
- [96] Alberti KGMM, Zimmet PZ. For the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.

- [97] El Maghraoui A, Guerboub AA, Achemlal L, Mounach A, Nouijai A, Ghazi M, Bezza A, Tazi MA: **Bone mineral density of the spine and femur in healthy Moroccan women.** *J Clin Densitom* 2006, **9**(4):454-460.
- [98] Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC: **Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1993, **8**(9):1137-1148.
- [99] Kerkeni S, Kolta S, Fechtenbaum J, Roux C: **Spinal deformity index (SDI) is a good predictor of incident vertebral fractures.** *Osteoporos Int* 2009, **20**(9):1547-1552.
- [100] American Diabetes A: **Summary of revisions to the 2011 clinical practice recommendations.** *Diabetes care* 2011, **34 Suppl 1**:S3.
- [101] **Classification des fractures vertébrales selon Genant disponible sur** http://rms.medhyg.ch/LOADIMG2.php?FILE=RMS/RMS_347/RMS_347_1417/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2012-25s_sa09_art09_img005.jpg&S=&
- [102] Bonewald LF, Johnson ML: Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008, **42**(4):606-615.

- [103] Sawakami K, Robling AG, Ai M, Pitner ND, Liu D, Warden SJ, Li J, Maye P, Rowe DW, Duncan RL, Warman ML, Turner CH: The Wnt co-receptor LRP5 is essential for skeletal mechanotransduction but not for the anabolic bone response to parathyroid hormone treatment. *The Journal of biological chemistry* 2006, 281(33):23698-23711.
- [104] Reid IR, Plank LD, and Evans MC: Fat mass is an important determinant of Whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75(3):779-782.
- [105] Goulding A, Taylor RW, Jones IE, McAuley KA, Manning PJ, Williams SM: Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24(5):627-632.
- [106] Pollock NK, Laing EM, Baile CA, Hamrick MW, Hall DB, Lewis RD: Is adiposity advantageous for bone strength? A peripheral quantitative computed tomography study in late adolescent females. *Am J Clin Nutr* 2007, 86(5):1530-1538.].
- [107] Palacios C: The role of nutrients in bone health, from A to Z. *Critical reviews in food science and nutrition* 2006, 46(8):621-628.
- [108] Rosen CJ, Bouxsein ML: Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006, 2(1):35-43.

- [109] David V, Martin A, Lafage-Proust MH, Malaval L, Peyroche S, Jones DB, Vico L, Guignandon A: Mechanical loading down-regulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma in bone marrow stromal cells and favors osteoblastogenesis at the expense of adipogenesis. *Endocrinology* 2007, 148(5):2553-2562.
- [110] Sen B, Xie Z, Case N, Ma M, Rubin C, Rubin J: Mechanical strain inhibits adipogenesis in mesenchymal stem cells by stimulating a durable betacatenin signal. *Endocrinology* 2008, 149(12):6065-6075.]
- [111] Gimble JM, Robinson CE, Wu X, Kelly KA, Rodriguez BR, Klierer SA, Lehmann JM, Morris DC: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation by thiazolidinediones induces adipogenesis in bone marrow stromal cells. *Mol Pharmacol* 1996, 50(5):1087-1094.].
- [112] Lazarenko OP, Rzonca SO, Suva LJ, Lecka-Czernik B: Netoglitazone is a PPAR-gamma ligand with selective effects on bone and fat. *Bone* 2006, 38(1):74-84.
- [113] Tornvig L, Mosekilde LI, Justesen J, Falk E, Kassem M: Troglitazone treatment increases bone marrow adipose tissue volume but does not affect trabecular bone volume in mice. *Calcif Tissue Int* 2001, 69(1):46-50

- [114] De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Meunier PJ, Pols HAP, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2005) Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 16:1330–1338
- [115] Lau EMC, Chan YH, Chan M, Woo J, Griffith J, Chan HHL, Leung PC (2000) Vertebral deformity in Chinese men: Prevalence, risk factors, bone mineral density, and body composition measurements. *Calcif Tissue Int* 66:47–52.
- [116] Naveiras O, Nardi V, Wenzel PL, Hauschka PV, Fahey F, Daley GQ: Bonemarrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment. *Nature* 2009, 460(7252):259-263.
- [117] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 257(1):79-83.
- [118] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: Adipose expression of tumor Necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science (New York, NY)* 1993, 259(5091):87-91.]

- [119] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372(6505):425-432.
- [120] 120. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW: Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998, 22(12):1145-1158.] .
- [121] Hotamisligil GS: Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006, 444(7121):860-867.
- [122] Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation* 2003, 112(12):1821-1830.
- [123] Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation* 2003, 112(12):1796-1808]
- [124] Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation* 1995, 95(5):2409-2415.
- [125] Wellen KE, Hotamisligil GS: Inflammation, stress, and diabetes. *The Journal of clinical investigation* 2005, 115(5):1111-1119.

- [126] Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama* 2001, 286(3):327-334.
- [127] Shoelson SE, Herrero L, Naaz A: Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007, 132(6):2169-2180.
- [128] Canavan B, Salem RO, Schurgin S, Koutkia P, Lipinska I, Laposata M, Grinspoon S: Effects of physiological leptin administration on markers of inflammation, platelet activation, and platelet aggregation during caloric deprivation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(10):5779-5785.
- [129] van Dielen FM, van't Veer C, Schols AM, Soeters PB, Buurman WA, Greve JW: Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001, 25(12):1759-1766. *Cao Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2011, 6:30
- [130] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMPdependent pathway. *Circulation* 2000, 102(11):1296-1301.

- [131] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 257(1):79-83.
- [132] Novack DV, Teitelbaum SL: The osteoclast: friend or foe? *Annual review of pathology* 2008, 3:457-484.
- [133] Cao JJ, Wronski TJ, Iwaniec U, Phleger L, Kurimoto P, Boudignon B, Halloran BP: Aging increases stromal/osteoblastic cell-induced osteoclastogenesis and alters the osteoclast precursor pool in the mouse. *J Bone Miner Res* 2005, 20(9):1659-1668.
- [134] Perkins SL, Gibbons R, Kling S, Kahn AJ: Age-related bone loss in mice is associated with an increased osteoclast progenitor pool. *Bone* 1994, 15(1):65-72.
- [135] Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL: Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003, 111(8):1221-1230.
- [136] Cao J, Venton L, Sakata T, Halloran BP: Expression of RANKL and OPG correlates with age-related bone loss in male C57BL/6 mice. *J Bone Miner Res* 2003, 18(2):270-277.

- [137] Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H: Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrine reviews* 2002, 23(1):90-119.
- [138] Khosla S: Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001, 142(12):5050-5055.
- [139] Mundy GR: Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev* 2007, 65(12 Pt 2): S147-151.
- [140] Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, Gough TJ, Collier GR, and Nicholson GC: Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002, 17(2):200-209.
- [141] Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, Gori F, Evans GL, Khosla S, Riggs BL, Turner RT: Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001, 142(8):3546-3553.
- [142] Elefteriou F, Takeda S, Ebihara K, Magre J, Patano N, Kim CA, Ogawa Y, Liu X, Ware SM, Craigen WJ, Robert JJ, Vinson C, Nakao K, Capeau J, Karsenty G: Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101(9):3258-3263.
- [143] Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G: Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000, 100(2):197-207.

- [144] Cao JJ, Sun L, Gao H: Diet-induced obesity alters bone remodeling leading to decreased femoral trabecular bone mass in mice. *Ann N Y Acad Sci* 2010, 1192(1):292-297.
- [145] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMPdependent pathway. *Circulation* 2000, 102(11):1296-1301.
- [146] Oshima K, Nampei A, Matsuda M, Iwaki M, Fukuhara A, Hashimoto J, Yoshikawa H, Shimomura I: Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, 331(2):520-526.
- [147] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 257(1):79-83.
- [148] Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores-Riveros JR: Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science (New York, NY)* 1998, 281(5383):1683-1686.

- [149] Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002, 8(7):731-737.
- [150] 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. *Osteoporos Int* 18:1337–1344]
- [151] Hsu Y, Venners S, Terwedow H, Feng Y, Niu T, Li Z, Laird N, Brain JD, Cummings SR, Bouxsein ML, Rosen CJ, Xu X: Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 2006, 83:146-154.
- [152] Graham LS, Parhami F, Tintut Y, Kitchen CM, Demer LL, Effros RB: Oxidized lipids enhance RANKL production by T lymphocytes: implications for lipid-induced bone loss. *Clin Immunol* 2009, 133:265-75.],
- [153] Graham LS, Tintut Y, Parhami F, Kitchen CM, Ivanov Y, Tetradis S, Effros RB: Bone density and hyperlipidemia: the T-lymphocyte connection. *J Bone Miner Res* 2010, 25:2460-2469. .

- [154] Parhami F, Mody N, Gharavi N, Ballard AJ, Tintut Y, Demer LL: Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 2002, 17:1997-2003..
- [155] Tarakida A, Iino K, Abe K, Taniguchi R, Higuchi T, Mizunuma H, Nakaji S: Hypercholesterolemia accelerates bone loss in postmenopausal women. *Climacteric* 2011, 14:105-111
- [156] Majima T, Shimatsu A, Kamatsu Y, Satoh N, Fukao A, Ninomya K, Marsumura T, Atao K: Increased bone turnover in patients with hypercholesterolemia. *Endocr J* 2008, 55:143-150. .
- [157] Orozco P: Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur J Epidemiol* 2004, 19:1105-1112.].
- [158] Macdonald HM, New SA, Golden MHN, Campbell MK, Reid DM: Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2004, 79:155-165.].
- [159] Parhami F: Possible role of oxidized lipids in osteoporosis: hyperlipidemia be a risk factor? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003, 68:373-378.

- [160] Ackert-Bicknell CL, Demissie S, Marín de Evsikova C, Hsu YH, DeMambro VE, Karasik D, Cupples LA, Ordovas JM, Tucker KL, Cho K, Canalis E, Paigen B, Churchill GA, Forejt J, Beamer WG, Ferrari S, Bouxsein ML, Kiel DP, Rosen CJ: PPAR γ by dietary fat interaction influences bone mass in mice and humans. *J Bone Miner Res* 2008, 23:1398-1408.
- [161] Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, Takeda S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Kangawa K, Nagata K, Kojima M (2005) Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Mineral Res* 20:790–798
- [162] Maccarinelli G, Sibilìa V, Torsello A, Raimondo F, Pitto M, Giustina A, Netti C, Cocchi D (2005) Ghrelin regulates proliferation and differentiation of osteoblastic cells. *J Endocrinol* 184:249–256
- [163] Pun KK, Lau P, Ho PW (1989) The characterization, regulation, and function of insulin receptors on osteoblast-like clonal osteosarcoma cell line. *J Bone Miner Res* 4:853–862
- [164] Cornish J, Callon KE, Reid IR (1996) Insulin increases histomorphometric indices of bone formation in vivo. *Calcif Tissue Int* 59:492– 495
- [165] Reid IR, Evans MC, Cooper GJS, Ames RW, Stapleton J (1993) Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. *Am J Physiol* 265:E655–E659 *Osteoporos Int* (2008) 19:595–606 603

- [166] Stolk RP, Vandaele PLA, Pols HAP, Burger H, Hofman A, Birkenhager JC, Lamberts SWJ, Grobbee DE (1996) Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population - the Rotterdam study. *Bone* 18:545–549
- [167] Haffner SM, Bauer RL (1993) The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metab Clin Exp* 42:735–738
- [168] Abrahamsen B, Rohold A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H (2000) Correlations between insulin sensitivity and bone mineral density in non-diabetic men. *Diabet Med* 17:124–129.
- [169] Leidig-Bruckner G, Ziegler R (2001) Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109:S493–S514.
- [170] Rakic V, Davis WA, Chubb SAP, Islam FMA, Prince RL, Davis TME (2006) Bone mineral density and its determinants in diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 49:863– 871.
- [171] Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK, Fonnebo V, Schirmer H (2006) Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso study. *Osteoporos Int* 17:495–500
- [172] Cornish J, Callon KE, Bava U, Kamona SA, Cooper GJS, Reid IR (2001) Effects of calcitonin, amylin and calcitonin generelated peptide on osteoclast development. *Bone* 29:162–168.

- [173] Cornish J, Callon KE, Cooper GJS, Reid IR (1995) Amylin stimulates osteoblast proliferation and increases mineralized bone volume in adult mice. *Biochem Biophys Res Commun* 207:133–139.
- [174] Cornish J, Callon KE, King AR, Cooper GJS, Reid IR (1998) Systemic administration of amylin increases bone mass, linear growth, and adiposity in adult male mice. *Am J Physiol: Endocrinol Metab* 38:E694–E699).
- [175] Cornish J, Callon KE, Bava U, Watson M, Xu X, Lin J, Chan VA, Grey AB, Naot D, Buchanan CM, Cooper GJ, Reid IR (2007) Preptin, another peptide product of the pancreatic betacell, is osteogenic in vitro and in vivo. *Am J Physiol: Endocrinol Metab* 292:E117–E122.
- [176] McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, Bahtiyar G, Sowers JR (2004) Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, Is there a link? *Endocrine* 23:1–10.
- [177] Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*. 1999;354:971–5.
- [178] Perez-Castrillon JL, Justo I, Silva J, et al. Bone mass and bone modelling markers in hypertensive postmenopausal women. *J Hum Hypertens*. 2003;17:107–10.

- [179] Farhat GN, Strotmeyer ES, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Bauer DC, Harris T et al **(2006)** Volumetric and areal bone mineral density measures are associated with cardiovascular disease in older men and women: the health, aging, and body composition study. *Calcif Tissue Int* 79:102–111.
- [180] Wiklund P, Nordström A, Jansson JH, Weinehall L, Nordström P **(2012)** Low bone mineral density is associated with increased risk for myocardial infarction in men and women. *Osteoporos Int* 23:963–970.
- [181] Shen C, Deng J, Zhou R, Chen J, Fan S, Li Z et al (2012) Relation between bone mineral density, bone loss and the risk of cardiovascular disease in a Chinese cohort. *Am J Cardiol* 110:1138–1142.
- [182] Makovey J, Macara M, Chen JS, Hayward CS, March L, Sambrook PN **(2013)** High osteoporotic fracture risk and CVD risk co-exist in postmenopausal women. *Bone* 52:12012.
- [183] Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, Cummings SR (1991) Nontrauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 338:355–358.
- [184] Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cauley JA, Cummings SR (1993) Association between low bone density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Stroke* 24:940–946.
- [185] McCarron DA, Pingree PA, Rubin RJ, et al. Enhanced parathyroid function in essential hypertension: a homeostatic response to a urinary calcium leak. *Hypertension*. 1980;2:162–8.

- [186] McCarron DA. Low serum concentrations of ionized calcium in patients with hypertension. *N Engl J Med.* 1982;307:226–28.
- [187] MacGregor GA, Cappuccio FP. The kidney and essential hypertension: a link to osteoporosis? *J Hypertens.* 1993;11:81–785.
- [188] Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell.* 2000;100:197–207.
- [189] Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature.* 2005;434:514–20.
- [190] Hatton R, Stimpel M, Chambers TJ. Angiotensin II is generated from angiotensin I by bone cells and stimulates osteoclastic bone resorption in vitro. *J Endocrinol.* 1997;152:5–10.
- [191] Garcia P, Schwenger S, Slotta JE, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme stimulates fracture healing and periosteal callus formation: role of a local renin-angiotensin system. *Br J Pharmacol.* 2010;159:1672–80.
- [192] Schliengger RG, Kraenzlin ME, Jilk SS, et al. Use of beta-blocker and risk of fracture. *JAMA* 2004;292:1326-32.

- [193] Source : Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com> Copyright© The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.
- [194] Thompson WR, Majid AS, Czymmek KJ, et al. Association of the alpha(2)delta(1) subunit with Ca(v)3.2 enhances membrane expression and regulates mechanically induced ATP release in MLO-Y4 osteocytes. *J Bone Miner Res.* 2011; 26:2125–39.
- [195] Rodan, G.A.; Martin, T.J. Therapeutic approaches to bone disease. *Science* **2000**, 289, 1508–1514.
- [196] Woo, J.; Kwok, T.; Leung, J.; Tang, N. Dietary intake, blood pressure and osteoporosis. *J. Hum. Hypertens.* **2009**, 23, 451–455.
- [197] Lynn, H.; Kwok, T.; Wong, S.Y.; Woo, J.; Leung, P.C. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. *Bone* **2006**, 38, 584–588.
- [198] Rejnmark. L.; Vestergaard, P.; Mosekilde, L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: A nationwide case-control study. *J. Hypertens.* **2006**, 24, 581–589.
- [199] Izu, Y.; Mizoguchi, F.; Kawamata, A.; Hayata, T.; Nakamoto, T.; Nakashima, K.; Inagami, T.; Ezura, Y.; Noda, M. Angiotensin II type 2 receptor blockade increases bone mass. *J. Biol. Chem.* **2009**, 284, 4857–4864.

- [200] Shimizu, H.; Nakagami, H.; Osako, M.K.; Hanayama, R.; Kunugiza, Y.; Kizawa, T.; Tomita, T.; Yoshikawa, H.; Ogihara, T.; Morishita, R. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB J.* **2008**, *22*, 2465–2475,
- [201] Teitelbaum, S.L. Bone resorption by osteoclasts. *Science* **2000**, *289*, 1504–1508.
- [202] Tintut, Y.; Parhami, F.; Le, V.; Karsenty, G.; Demer, L.L. Inhibition of osteoblast-specific transcription factor Cbfa1 by the cAMP pathway in osteoblastic cells. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 28875–28879. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12* **4211**
- [203] Silva, T.A.; Garlet, G.P.; Fukada, S.Y.; Silva, J.S.; Cunha, F.Q. Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal disease. *J. Dent. Res.* **2007**, *86*, 306–319.
- [204] Parhami, F.; Basseri, B.; Hwang, J.; Tintut, Y.; Demer, L.L. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ. Res.* **2002**, *91*, 570–576.
- [205] Parhami, F.; Morrow, A.D.; Balucan, J.; Leitinger, N.; Watson, AD.; Tintut, Y.; Berliner, J.A.; Demer, L.L. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **1997**, *17*, 680–687.

- [206] Fox, S.W.; Chambers, T.J.; Chow, J.W. Nitric oxide is an early mediator of the increase in bone formation by mechanical stimulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **1996**, *270*, E955-E960.
- [207] Aguirre, J.; Buttery, L.; O'Shaughnessy, M.; Afzal, F.; Fernandez de Marticorena, I.; Hukkanen, M.; Huang, P.; MacIntyre, I.; Polak, J. Endothelial nitric oxide synthase gene-deficient mice demonstrate marked retardation in postnatal bone formation, reduced bone volume, and defects in osteoblast maturation and activity. *Am. J. Pathol.* **2001**, *158*, 247–257.
- [208] Neelon, F.A.; Birch, B.M.; Drezner, M.; Lebovitz, H.E. Urinary cyclic adenosine monophosphate as an aid in the diagnosis of hyperparathyroidism. *Lancet* **1973**, *1*, 631–633.
- [209] Kubalak, S.W.; Webb, J.G. Angiotensin II enhancement of hormone-stimulated cAMP formation in cultured vascular smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.* **1993**, *264*, H86–H96.
- [210] Cola, C.; Almeida, M.; Li, D.; Romeo, F.; Mehta, J.L. Regulatory role of endothelium in the expression of genes affecting arterial calcification. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *320*, 424–427.
- [211] Lin, I.C.; Smartt, J.M., Jr.; Nah, H.D.; Ischiropoulos, H.; Kirschner, R.E. Nitric oxide stimulates proliferation and differentiation of fetal calvarial osteoblasts and dural cells. *Plast. Reconstr. Surg.* **2008**, *121*, 1554–1566.

- [212] Hagiwara, H.; Hiruma, Y.; Inoue, A.; Yamaguchi, A.; Hirose, S. Deceleration by angiotensin II of the differentiation and bone formation of rat calvarial osteoblastic cells. *J. Endocrinol.* **1998**, *156*, 543–550.
- [213] Franceschi, R.T. The developmental control of osteoblast-specific gene expression role of specific transcription factors and the extracellular matrix environment. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* **1999**, *10*, 40–57.
- [214] Luegmayer, E.; Glantschnig, H.; Wesolowski, G.A.; Gentile, M.A.; Fisher, J.E.; Rodan, G.A.; Reszka, A.A. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death Differ.* **2004**, *11*, S108–S118.
- [215] Fan, X.; Roy, E.; Zhu, L.; Murphy, T.C.; Ackert-Bicknell, C.; Hart, C.M.; Rosen, C.; Nanes, M.S.; Rubin, J. Nitric oxide regulates receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin expression in bone marrow stromal cells. *Endocrinology* **2004**, *145*, 751–759.
- [216] Tintut, Y.; Parhami, F.; Tsingotjidou, A.; Tetradis, S.; Territo, M.; Demer, L.L. 8-Isoprostaglandin E2 enhances receptor-activated NFκB ligand (RANKL)-dependent osteoclastic potential of marrow hematopoietic precursors via the cAMP pathway. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 14221–14226.
- [217] Sun K, Liu J, Ning G: **Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies.** *PLoS One* 2012, **7**:e47791.

- [218] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L: **Hypertension is a risk factor for fractures.***Calcif Tissue Int* 2009, **84**:103-111
- [219] Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K: **Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women.** *Endocr J* 2002, **49**:211-217.
- [220] Szulc P, Varennes A, Delmas PD, Goudable J, Chapurlat R: **Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk—the MINOS study.** *J Bone Miner Res* 2010, **25**:1446-1454.
- [221] Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H: **Osteoporosis in patients with diabetes mellitus.** *J Bone Miner Res* 2007, **22**:1317-1328.
- [222] Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK, Fonnebo V, Joakimsen RM: **Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso study.** *Osteoporos Int* 2009, **20**(5):839.
- [223] Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Bauer DC, Tylavsky FA, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB: **Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study.** *Arch Intern Med* 2005, **165**:1612-1617.

- [224] Gagnon C, Magliano DJ, Ebeling PR, Dunstan DW, Zimmet PZ, Shaw JE, Daly RM: **Association between hyperglycaemia and fracture risk in non-diabetic middle-aged and older Australians: a national, population-based prospective study (AusDiab).** *Osteoporos Int* 2010, **21**:2067-2074.
- [225] Szulc P, Varennes A, Delmas PD, Goudable J, Chapurlat R: **Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk—the MINOS study.** *J Bone Miner Res* 2010, **25**:1446-1454.
- [226] Xue P, Gao P, Li Y: **The association between metabolic syndrome and bone mineral density: a meta-analysis.** *Endocrine* 2012, **42**:546-554.
- [227] Roux C, Thomas T. Optimal use of FRAX. *Joint Bone Spine* 2009;**76**:1-3.
- [229] Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK, Fonnebo V, Joakimsen RM. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso study. *Osteoporos Int* 2006;**17**:426–32
- [230] Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: analysis in a population-based U.S. sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**:4161–4.
- [231] Wardlaw GM (1996) Putting body weight and osteoporosis into perspective. *Am J Clin Nutr* **63**:433S–436S

- [232] Edelstein SL, Barrett-Connor E (1993) Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 138:160–169
- [233] Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung UI, Kubota N, Terauchi Y, Harada Y, Azuma Y, Nakamura K, Kadowaki T, Kawaguchi H (2004) PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 113:846–85
- [234] Kameda T, Mano H, Yuasa T, Mori Y, Miyazawa K, Shiokawa M, Nakamaru Y, Hiroi E, Hiura K, Kameda A, Yang NN, Hakeda Y, Kumegawa M (1997) Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. *J Exp Med* 186:489–495
- [235] Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, Maulik D, Drees B, Hamilton J, Deng HW (2008) Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 23:17–29.
- [236] Wajchenberg BL (2000) Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 21:697–738.
- [237] Heiss CJ, Sanborn CF, Nichols DL, Bonnicksen SL, Alford BB (1995) Associations of body fat distribution, circulating sex hormones, and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1591–1596.

- [238] Warming L, Ravn P, Christiansen C (2003) Visceral fat is more important than peripheral fat for endometrial thickness and bone mass in healthy postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 188:349–353.
- [239] Maurin AC, Chavassieux PM, Frappart L, Delmas PD, Serre CM, Meunier PJ (2000) Influence of mature adipocytes on osteoblast proliferation in human primary cocultures. *Bone* 26:485–489.
- [240] Russell M, Mendes N, Miller KK, Rosen CJ, Lee H, Klibanski A, Misra M (2010) Visceral fat is a negative predictor of bone density measures in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1247–1255.
- [241] Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, Nakaoka D, Kanzawa M, Yano S, Ozuru R, Sugishita T, Chihara K (2001) Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:341–347
- [242] Araneta MR, von Mühlén D, Barrett-Connor E (2009) Sex differences in the association between adiponectin and BMD, bone loss, and fractures: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 24:2016–2022
- [243] Blum M, Harris SS, Must A, Naumova EN, Phillips SM, Rand WM, Dawson-Hughes B (2003) Leptin, body composition and bone mineral density in premenopausal women. *Calcif Tissue Int* 73:27–32

- [244] Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G (2000) Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 100:197–207
- [245] Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P, Karsenty G (2002) Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 111:305–317
- [246] Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, Gori F, Evans GL, Khosla S, Riggs BL, Turner RT (2001) Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 142:3546–3553
- [247] Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung UI, Kubota N, Terauchi Y, Harada Y, Azuma Y, Nakamura K, Kadowaki T, Kawaguchi H (2004) PPAR γ insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone
- [248] Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung UI, Kubota N, Terauchi Y, Harada Y, Azuma Y, Nakamura K, Kadowaki T, Kawaguchi H (2004) PPAR γ insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 113:846–855
- [249] Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA (2006) Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 116:1202–1209

- [250] Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP (2001) Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 28:195–201
- [251] Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D (1996) Does hyperinsulinemia preserve bone? *Diabetes Care* 19:1388–1392
- [252] Cui LH, Shin MH, Chung EK, Lee YH, Kweon SS, Park KS, Choi JS (2005) Association between bone mineral densities and serum lipid profiles of pre- and post-menopausal rural women in South Korea. *Osteoporos Int* 16:1975–1981
- [253] Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H: Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrine reviews* 2002, 23(1):90-119.
- [254] Khosla S: Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001, 142(12):5050-5055.
- [255] Reid IR: Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone* 2002, 31(5):547-555. Doi: 10.1186/1749-799X-6-30: Cao: Effects of obesity on bone metabolism. *Journal*
- [256] Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ: Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993, 8(5):567-573.

- [257] Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, McClung M, Hosking D, Yates AJ, Christiansen C: Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res* 1999, 14(9):1622-1627].
- [258] McTernan PG, Anderson LA, Anwar AJ, Eggo MC, Crocker J, Barnett AH, Stewart PM, Kumar S (2002) Glucocorticoid regulation of p450 aromatase activity in human adipose tissue: gender and site differences. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1327–1336
- [259] Zhao H, Tian Z, Hao J, Chen B (2005) Extragonadal aromatization increases with time after ovariectomy in rats. *Reprod Biol Endocrinol* 3:6
- [260] Kopelman PG: Obesity as a medical problem. *Nature* 2000, 404(6778):635-643.
- [261] Reid IR, Ames R, Evans MC, Sharpe S, Gamble G, France JT, Lim TM, Cundy TF: Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women—a key role for fat mass. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1992, 75(1):45-51.
- [262] Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, and Klein S: Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *The American journal of clinical nutrition* 2005, 82(5):923-934.

- [263] Ehrlich PJ, Lanyon LE: Mechanical strain and bone cell function: a review. *Osteoporos Int* 2002, 13(9):688-700.
- [264] expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A: **Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)**. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2001, **285**(19):2486-2497.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله علي ما أقول شهيد .

**هشاشة العظام، متلازمة الأبيض (MS)،
وكسور العمود الفقري (VF)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة : سلوى المراهي

المردادة في: 30 نونبر 1986 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة الأيض - تقييم الكسور للعمود الفقري (VFA) -
امتصاص الأشعة السينية ثنائي الطاقة (DEXA) - هشاشة العظام - المرأة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس ومشرف

أعضاء

السيد: عبد الله المغراوي

أستاذ في طب العظام والمفاصل

السيد: لحسن أشملال

أستاذ في طب العظام والمفاصل

السيد: رشيد بحيري

أستاذ في طب العظام والمفاصل

السيد: أحمد بزة

أستاذ في طب العظام والمفاصل

السيد: يوسف سكاش

أستاذ في الطب الباطني