



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Pathogénie des hyperostoses : rôle clé des cellules mésenchymateuses ?[☆]

Jean-Marie Berthelot*, Benoît Le Goff, Yves Maugars

Service de rhumatologie, Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, 44093 Nantes cedex 01, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 28 février 2013

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Hyperostose

Maladie de Forestier

DISH

Diffuse interskeletal hyperostosis

Calcifications

Adipokines

Leptine

Adiponectine

Cellules mésenchymateuses

Enthèse

RÉSUMÉ

La ressemblance entre les *diffuse interskeletal hyperostosis* (DISH) et certaines spondylarthrites ankylo-santes suggère des points communs dans la pathogénie des deux entités. La vitesse de progression des ossifications des enthèses est d'ailleurs la même dans les deux cas et des diagnostics de spondyloarthrite ont été évoqués à tort dans plusieurs familles avec transmission génétique de DISH à début précoce. Les DISH semblent toutefois des entités hétérogènes, car dans certaines familles, des calcifications périphériques ont aussi été remarquées : la pathogénie de ces cas pourrait se rapprocher de celle de plusieurs modèles animaux où co-existent aussi enthésopathies ossifiantes et calcifications périphériques, ainsi que de celles des hypophosphatémies familiales liée à l'X ou à des mutations de la *dentin matrix protein* (DMP). Dans les bien plus fréquentes hyperostoses sans calcifications, l'ossification des enthèses pourrait être liée à la différenciation ostéoblastique anormale de cellules souches mésenchymateuses physiologiquement présentes à la périphérie des disques, dans le périoste vertébral et les ligaments pré- et rétrovertébraux. Parmi les nombreux facteurs suspectés de favoriser cette différenciation, outre les BMP, les rétinoïdes et divers facteurs hormonaux, les adipokines, dont la leptine, sont l'objet d'un intérêt croissant, eu égard à l'association bien démontrée entre DISH et excès pondéral. La confirmation du rôle de cellules mésenchymateuses dans les DISH devrait inciter à étudier aussi l'implication de ces cellules mésenchymateuses dans la pathogénie des enthésites des spondyloarthrites. Elles jouent normalement un rôle immunosuppresseur, lequel pourrait être subverti lors des spondyloarthrites, en particulier par une sous-population de lymphocytes T ayant un homing spécifique pour les enthèses.

© 2013 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Bien que très efficaces sur les manifestations cliniques des spondyloarthrites (SpA) [1], les anti-TNF alpha ne semblent guère freiner la progression de l'ankylose. Les mécanismes de constitution des syndesmophytes (ossifications en principe fines se développant en suivant le bord externe de l'annulus jusqu'à rejoindre parfois la vertèbre sus ou sous-jacente) font donc l'objet de plus en plus de recherches. Une inflammation des enthèses ne semble pas nécessaire, comme le suggèrent l'exemple des hyperostoses (DISH, pour *diffuse interskeletal hyperostosis*) [2], l'observation que les signaux des coins vertébraux observés sur les IRM avant l'apparition de ces ossifications sont plus souvent graisseux qu'inflammatoires, et la possibilité de SpA inflammatoires mais non « ossifiantes » [3]. Plusieurs études récentes ont conclu à un découplage entre inflammation et ossification des enthèses, et suggéré que l'ossification était plutôt la conséquence de « stress » répétés de l'enthèse

[4]. Il pourrait donc y avoir des parentés entre les mécanismes de constitution des ossifications survenant dans les SpA et les DISH, d'autant que leur vitesse de progression est la même. Des auteurs berlinois ont de fait constaté, en comparant 146 SpA et 141 DISH, que la vitesse de progression du score modified Stoke AS Spine Score (mSASSS) avait été identique dans les deux affections ($3,3 \pm 4,2$ versus $4,1 \pm 9,5$, soit 1,3 unités par an en moyenne) [5]. Ces auteurs ont aussi souligné que des syndesmophytes et des ostéophytes (ossifications plus grossières développées sur un mode plutôt horizontal à partir des coins d'une articulation ou d'un disque arthrosique) étaient présents dans les deux entités. En effet, même s'ils étaient plus fréquents chez les SpA ($5,7 \pm 5,5$), des syndesmophytes étaient aussi notés chez les DISH ($2,7 \pm 2,8$). Réciproquement, des ostéophytes ont été notés chez les SpA ($1,0 + -1,4$), soit à peine moins que chez les DISH ($1,4 + -1,8$) [5]. Comme la ressemblance entre DISH et SpA peut par ailleurs être très marquée dans les SpA à début tardif ou dans les formes axiales de rhumatismes psoriasiques, il pourrait donc être instructif de se pencher sur les avancées faites quant à la pathogénie des DISH, même si les conséquences fonctionnelles de celles-ci sont moindres (les DISH n'entraînent que peu ou pas d'ankylose des articulations vertébrales et costovertébrales, non prise en compte par le score mSASSS, mais induisant l'essentiel de la raideur dans les SpA). D'autres diagnostics différentiels des formes ankylosantes des SpA et des DISH

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.03.013>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jeanmarie.berthelot@chu-nantes.fr (J.-M. Berthelot).

Tableau 1

Autres étiologies d'ossification diffuse des ligaments, dont rachidiens.

Ossifications du ligament longitudinal postérieur (OLLP)
Hyperostose précoce du rachis cervical et des hanches
Ossifications des ligaments vertébraux cervicaux avec calcifications périphériques
Association hyperostose et chondrocalcinose aux Açores
Fluoroses
Traitements au long cours par les rétinoïdes
Acromégalie
Ochronose
Hypophosphatémies familiales liée à l'X
Hypophosphorémies par mutations de <i>dentin matrix protein</i> (DMP-1)
Hypoparathyroïdie et pseudohypoparathyroïdies
Achondroplasies

seront évoqués en préambule, car leur étude pourrait livrer d'autres pistes de réflexions.

2. Autres pathologies pouvant induire des ossifications des ligaments rachidiens

2.1. Sans calcifications périphériques

Au Japon, jusqu'à 4% de la population est affectée par des ossifications du ligament longitudinal postérieur (OLLP) en particulier au rachis cervical, soit près de 80 fois plus souvent qu'en Europe (Tableau 1) [6]. Comme les DISH sont aussi plus fréquents au Japon, une parenté entre les deux syndromes paraît plausible, d'autant qu'un quart des patients avec OLLP ont aussi une ossification du ligament vertébral commun antérieur. Les hyperostoses précoces ne sont toutefois pas l'exclusivité des asiatiques : une hyperostose spectaculaire du rachis cervical débutant à moins de 25 ans mais respectant les rachis dorsaux et lombaires a été rapportée chez plusieurs membres d'une famille anglaise, qui présentaient également des ossifications marquées autour des hanches [7]. Certains avaient été diagnostiqués à tort comme souffrant de SpA, malgré l'absence de l'antigène HLA-B27 et d'atteinte des sacro-iliaques.

2.2. Avec calcifications périphériques

Dans d'autres familles, le diagnostic de SpA a aussi été posé à tort du fait de la conjonction d'ossifications des ligaments vertébraux cervicaux et de calcifications périphériques [8]. Une association entre hyperostose et chondrocalcinose, mais avec cette fois atteinte des sacro-iliaques, a aussi été rapportée dans 12 familles des Açores. Il s'agissait de formes plutôt atypiques de chondrocalcinose, avec calcifications ectopiques extra-articulaires, autant que dépôts dans les fibrocartilages : sur les 103 membres de ces familles, 70 patients avaient des calcifications des parties molles, mais seulement 12 un tableau typique de chondrocalcinose avec preuve de pyrophosphates dans les articulations. Une sclérose ou ankylose des sacro-iliaques, retrouvée chez 15% des patients, avait pu orienter parfois à tort vers une SpA, d'autant que les signes radiologiques et cliniques étaient apparus tôt (âge moyen des patients au diagnostic de 38 ans) [9]. Les autres contextes pouvant induire des ossifications rachidiennes proches des hyperostoses et/ou simuler certaines SpA (en particulier les rhumatismes psoriasiques axiaux) sont les fluoroses, les traitements au long cours par les rétinoïdes, l'acromégalie, les ochronoses, et plusieurs pathologies pouvant également induire des troubles du bilan phosphocalcique. Des ossifications des ligaments paravertébraux et un tableau complet de DISH (associé parfois à une hyperostose crânienne) peuvent en effet compliquer les hypophosphatémies familiales liée à l'X [10] et d'autres variétés d'hypophosphorémies génétiques, comme celles, autosomiques récessives, dues à des mutations de *dentin matrix protein* (DMP-1), molécule exprimée

Tableau 2Cofacteurs dans la pathogénie des *diffuse interskeletal hyperostosis* (DISH).

Facteurs génétiques variés
Toxiques contenant du fluor, bexarotène et autres rétinoïdes
Facteurs endocriniens : GH, IGF-1, adipokines, dont la leptine et l'adiponectine
Activation et différenciation des cellules mésenchymateuses, sous l'influence des stress de traction et des taux de fibronectine et de BMP-2

dans les ostéoblastes et ostéocytes [11]. Cela vaut aussi pour l'hypoparathyroïdie et les pseudohypoparathyroïdies, parfois associées à une petite taille [12], laquelle reste harmonieuse, à la différence des nanismes des achondroplasies, qui peuvent également se compliquer d'ossifications des ligaments périvertebraux. Un bilan phosphocalcique devrait donc être fait chez certains patients présentant des ossifications périvertebrales, quand un diagnostic de SpA ou de DISH a déjà été posé [10], mais qu'on en retrouve aussi d'autres cas dans la famille, atypiques par leur indolence. Cela est d'autant plus souhaitable en recherche clinique qu'on retrouve aussi des calcifications et/ou des anomalies du bilan phosphocalcique dans certains modèles animaux de DISH.

3. Pathogénie des *diffuse interskeletal hyperostosis*

3.1. Modèles canins

Si des DISH surviennent avec l'âge chez 1 à 3% des grands singes (babouins, gorilles), et chez beaucoup de mammifères (ours, chameaux, chevaux, bisons), dont les baleines, cette pathologie est peut-être la plus ancienne dont on ait des preuves, car certains squelettes de dinosaures présentent des stigmates de DISH (Tableau 2) [13]. Les modèles animaux les plus intéressants sont sans doute canins. Comme chez l'homme, l'hyperostose y est plus fréquente chez les mâles, et elle croit avec l'âge [14]. Surtout, de 4% en moyenne selon les races, la fréquence de l'hyperostose atteint 40% chez les boxers, dont l'étude génétique pourrait donc être particulièrement instructive, d'autant que ces chiens ne sont par ailleurs pas prédisposés à un syndrome métabolique.

3.2. Hyperostoses animales associées à des calcifications

Le fait que diverses pathologies humaines puissent à la fois induire des calcifications ectopiques et des hyperostoses n'est pas sans intérêt. En effet, on retrouve dans plusieurs modèles animaux une même combinaison de calcifications (centrales ou périphériques) et d'ossifications des ligaments vertébraux. Ainsi chez les souris déficientes en ENT-1, qui transporte normalement les nucléosides (dont l'adénosine) à travers les membranes cellulaires : ces souris développent des lésions très ressemblantes à celles de l'hyperostose au rachis dorsal (qui s'étendent ensuite aux rachis cervicaux et lombaires), et des calcifications de divers tissus (disques intervertébraux et jonctions chondrosternales surtout) conjointement à une élévation des taux sanguins de pyrophosphates inorganiques [15].

3.3. Autres syndromes induisant des hyperostoses vertébrales

L'association MURCS est une forme atypique du syndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hausner, lequel correspond à une aplasie des canaux muellériens, associée à une dysplasie rénale, et à des anomalies squelettiques. Celles-ci peuvent comporter une hyperostose rachidienne sévère, parfois associée à des malformations de la charnière cervico-occipitale [16]. Les gènes favorisant ce syndrome ne sont pas encore connus, des mutations de WNT4, retrouvées dans certains cas, ne semblant pas l'explication principale.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/6125750>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/6125750>

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