

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

ANNÉE 2019 N° 163

**Relation entre la maladie de Forestier et le risque de fracture
vertébrale par fragilité osseuse – Une étude prospective chez
des hommes de plus de 50ans**

**Relationship between diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and fragility
vertebral fracture – A prospective study in older men**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le *Vendredi 13 Septembre 2019*

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Anaïs GUIOT
Née le 22 mai 1991 à Avignon (84)

Sous la direction de Monsieur le Professeur Roland Chapurlat

ANNÉE 2019 N° 163

**Relation entre la maladie de Forestier et le risque de fracture
vertébrale par fragilité osseuse – Une étude prospective chez
des hommes de plus de 50ans**

**Relationship between diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and fragility
vertebral fracture – A prospective study in older men**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le *Vendredi 13 Septembre 2019*

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Anaïs GUIOT
Née le 22 mai 1991 à Avignon (84)

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Roland Chapurlat
Membre : Monsieur le Professeur Cédric Barrey
Membre : Monsieur le Professeur Jean-Baptiste Pialat
Membre : Monsieur le Professeur Cyrille Confavreux
Membre : Madame le Docteur Emmanuelle Vignot

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président

Pr Frédéric FLEURY

Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

Pr Pierre COCHAT

Directeur Général des services

M. Damien VERHAEGHE

Secteur Santé :

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est

Pr Gilles RODE

Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud
Charles Mérieux

Pr Carole BURILLON

Doyenne de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques (ISPB)

Pr Christine VINCIGUERRA

Doyenne de l'UFR d'Odontologie

Pr Dominique SEUX

Directrice du département de Biologie Humaine

Pr Anne-Marie SCHOTT

Secteur Sciences et Technologie :

Directeur de l'UFR Sciences et Technologies

M. Fabien DE MARCHI

Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des

M. Yanick VANPOULLE

Activités Physiques et Sportives (STAPS)

Directeur de Polytech

Pr Emmanuel PERRIN

Directeur de l'IUT

Pr Christophe VITON

Directeur de l'Institut des Sciences Financières
Et Assurances (ISFA)

M. Nicolas LEBOISNE

Directrice de l'Observatoire de Lyon

Pr Isabelle DANIEL

Directeur de l'Ecole Supérieure du Professorat
et de l'Education (ESPE)

Pr Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2018/2019

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, gynécologie médicale
COCHAT	Pierre	Pédiatrie
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie

NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
NINET	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Physiologie
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
THIVOLET-BEJUI	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe exceptionnelle Echelon 1

BOILLOT	Olivier	Chirurgie digestive
BRETON	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d’urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COLIN	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D’AMATO	Thierry	Psychiatrie d’adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophtalmologie
DOUEK	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	Christian	Chirurgie digestive
DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
FINET	Gérard	Cardiologie
GAUCHERAND	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GUEYFFIER	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

HERZBERG	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HONNORAT	Jérôme	Neurologie
LACHAUX	Alain	Pédiatrie
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
LERMUSIAUX	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LINA	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MARTIN	Xavier	Urologie
MERTENS	Patrick	Anatomie
MIOSSEC	Pierre	Immunologie
MOREL	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
MORELON	Emmanuel	Néphrologie
MOULIN	Philippe	Nutrition
NEGRIER	Claude	Hématologie ; transfusion
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RODE	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
TERRA	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
ZOULIM	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Première classe**

ADER	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
ANDRE-FOUET	Xavier	Cardiologie
ARGAUD	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
AUBRUN	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BADET	Lionel	Urologie
BERTHEZENE	Yves	Radiologie et imagerie médicale

BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BESSEREAU	Jean-Louis	Biologie cellulaire
BRAYE	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique Brûlologie
CHARBOTEL	Barbara	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	Marc	Urologie
COTTIN	Vincent	Pneumologie ; addictologie
COTTON	François	Radiologie et imagerie médicale
DEVOUASSOUX	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
DI FILLIPO	Sylvie	Cardiologie
DUBERNARD	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion
DUMORTIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
EDERY	Charles Patrick	Génétique
FAUVEL	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
FELLAHI	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
FERRY	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
FOURNERET	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	Marc	Neurochirurgie
GUIBAUD	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
JACQUIN- COURTOIS	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
JAVOUHEY	Etienne	Pédiatrie
JUILLARD	Laurent	Néphrologie
JULLIEN	Denis	Dermato-vénéréologie
KODJIKIAN	Laurent	Ophtalmologie
KROLAK SALMON	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie

LEJEUNE	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MABRUT	Jean-Yves	Chirurgie générale
MERLE	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MICHEL	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
NICOLINO	Marc	Pédiatrie
PICOT	Stéphane	Parasitologie et mycologie
PONCET	Gilles	Chirurgie générale
RAVEROT	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
ROSSETTI	Yves	Physiologie
ROUVIERE	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
ROY	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	Mohamed	Psychiatrie d'adultes et addictologie
SCHAEFFER	Laurent	Biologie cellulaire
SCHEIBER	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
SCHOTT-PETHELAZ	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TILIKETE	Caroline	Physiologie
TRUY	Eric	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	Francis	Radiologie et imagerie médicale
VANHEMS	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	Sandra	Neurologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Seconde Classe**

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
-----------	---------	-----------

BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	Yesim	Hématologie ; transfusion
CALENDER	Alain	Génétique
CHAPURLAT	Roland	Rhumatologie
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAVID	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUBOURG	Laurence	Physiologie
DUCLOS	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUCRAY	François	Neurologie
FANTON	Laurent	Médecine légale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GIRARD	Nicolas	Pneumologie
GLEIZAL	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE- EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	Arnaud	Médecine interne
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

LESURTEL	Mickaël	Chirurgie générale
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUCORT BOULCH	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MILLION	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PERETTI	Noël	Nutrition
POULET	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
RAY-COQUARD	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROBERT	Maud	Chirurgie digestive
ROMAN	Sabine	Physiologie
SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
THIBAUT	Hélène	Physiologie
WATTEL	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

FLORI	Marie
LETRILLIART	Laurent
ZERBIB	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

BERARD	Annick
FARGE	Thierry
LAMBLIN	Gery
LAINÉ	Xavier

Professeurs émérites

BAULIEUX	Jacques	Cardiologie
BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHAYVIALLE	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CORDIER	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
GOUILLAT	Christian	Chirurgie digestive
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEIDHARDT	Jean-Pierre	Anatomie
PUGEAUT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

BENCHAIB	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
BRINGUIER	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
GERMAIN	Michèle	Physiologie
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
LE BARS	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
NORMAND	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
PERSAT	Florence	Parasitologie et mycologie
PIATON	Eric	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
STREICHENBERGER	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
CHARRIERE	Sybil	Nutrition
COZON	Grégoire	Immunologie
ESCURET	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
LESCA	Gaëtan	Génétique
MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
PHAN	Alice	Dermato-vénéréologie
PINA-JOMIR	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire

PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VENET	Fabienne	Immunologie
VLAEMINCK-GUILLEM	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe**

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
COUR	Martin	Réanimation ; médecine d'urgence
COUTANT	Frédéric	Immunologie
CURIE	Aurore	Pédiatrie
DURUISSEAUX	Michaël	Pneumologie
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LEMOINE	Sandrine	Physiologie
MARIGNIER	Romain	Neurologie
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie Néonatalogie Pharmaco Epidémiologie Clinique Pharmacovigilance
ROLLAND	Benjamin	Psychiatrie d'adultes
SIMONET	Thomas	Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

PIGACHE	Christophe
DE FREMINVILLE	Humbert
ZORZI	Frédéric

Maître de Conférences

LECHOPIER	Nicolas	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
NAZARE	Julie-Anne	Physiologie
PANTHU	Baptiste	Biologie Cellulaire
VIALLO	Vivian	Mathématiques appliquées
VIGNERON	Arnaud	Biochimie, biologie
VINDRIEUX	David	Physiologie

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

A mon jury,

Monsieur le Professeur Roland Chapurlat, pour ce sujet qui m'a permis de mieux découvrir cette pathologie encore mal étudiée, pour avoir accepté de présider ce jury et pour votre aide et votre disponibilité durant tout ce travail. Merci également pour votre implication dans notre formation, pour toutes les connaissances et toute l'expérience dont vous nous faites profiter au pavillon F. Merci pour votre aide durant ma mission de référente. Et surtout merci pour la confiance que vous m'accordez en m'acceptant en tant que chef de clinique dans votre service.

Monsieur le Professeur Cédric Barrey, pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury, pour ce que vos compétences et votre expérience nous apportent.

Monsieur le Professeur Jean Baptiste Pialat, pour m'avoir fait l'honneur d'être présent dans mon jury, pour vos connaissances et votre compétence que vous partagez si souvent avec nous lors des avis, des réunions. Pour votre disponibilité et votre gentillesse.

A Cyrille, pour avoir accepté d'être membre de mon jury, pour la confiance que vous m'accordiez lors de mon premier stage au pavillon F, pour avoir été si aidant lorsque j'étais référente, pour avoir été si disponible et accessible.

A Emmanuelle, pour être présente dans mon jury aujourd'hui, cela représente beaucoup pour moi. Pour ta gentillesse, ta justesse, ta patience, ta confiance, ton dynamisme, ta bonne humeur et ton implication durant mes deux semestres au pavillon F, pour tout ce que tu m'as appris, m'as apporté et pour tout ce qu'il me reste à apprendre à tes côtés durant ces deux prochaines années, c'est une véritable chance.

A ceux qui ont participé à cette thèse

A Monsieur le Professeur Thierry Thomas, qui malgré votre indisponibilité, avez lu et fait un retour sur mon travail, c'est un grand honneur, merci également pour votre implication dans notre formation en tant que coordonnateur de DES régional.

A Pawel, pour ton aide, ta disponibilité, tes corrections et remarques de toute justesse, qui ont permis que cette thèse se réalise.

A Charline et à Marine, pour votre travail sur cette cohorte, pour votre relecture et vos corrections.

Aux stages traversés et aux chefs, équipes et co internes rencontrés,

A Coline, ma première assistante, pour avoir été si disponible, si sympa, si patiente durant notre premier semestre, et avoir accepté la fatigue du vendredi matin...

A la Rhumatologie de Lyon Sud, à Fabienne, Muriel, Jean Paul, Mathilde, Loïs pour votre gentillesse et tout ce que vous avez partagé avec moi, **à l'excellent Dr Wach** pour ton phlegme, ton humour au second degré, ton indulgence, ta gentillesse, travailler avec toi a été un plaisir au quotidien, au bon **Dr Barba** pour avoir été un peu notre mentor, notre exemple, contente de bientôt te croiser plus souvent sur HEH.

A la Rhumatologie du Pavillon F x 2 : **Aurélie** pour ta gentillesse, ton aide, ton partage de compétence, **Elisabeth** pour tes anecdotes, ton expérience, **Deborah** pour ta confiance, ta gentillesse. Mais aussi à Johanna, Mathilde, à l'équipe : Christelle, Soraya, Audrey, Laetitia, Edith..... vous êtes super !

A Elodie, pour tout, ta confiance, tes encouragements, ton soutien encore aujourd'hui. Vraiment contente que tu sois présente ces deux prochaines années.

A Marie Eva, pour avoir été une super co interne, une super chef, pour nos soirées régulières, pour tes conseils précieux, ton aide, ton soutien... passer après toi va être un véritable challenge. Mais surtout félicitations, ce 13 septembre 2019 n'est pas tant un grand jour pour moi que pour toi!

A Lauriane, la plus gentille et dévouée des co internes, pour continuer à venir malgré la distance à nos soirées traditionnelles.

A Mélanie pour nos petites soirées, nos trajets en voiture, ces 4 ans de rhumatologie riches en émotion.

A la médecine interne du pavillon O et ses chefs pour tout ce que j'ai appris, à l'équipe d'O4 et O2 pour votre bonne ambiance et votre efficacité, à **Marie Hélène** pour m'avoir enseigné la patience, le self control..., à **Cécile Audrey** pour avoir été la 2^{ème} chef de O2, c'était vital, pour être si impressionnante et compétente, tout en restant si gentille et humaine.

Aux NeuroLove, pour avoir été le meilleur stage de mon internat, m'avoir montré que l'on pouvait s'amuser tout en faisant du bon travail, que travailler dans la bonne entente et la bonne humeur quotidienne c'était possible. Pour votre équipe infirmière/aide soignante/paraméd incroyable, pour vos personnalités uniques et si formidables : **Albert** pour ta capacité à t'intéresser aux gens pour ce qu'ils sont vraiment, ta culture, parce qu'on pourrait passer des heures à discuter de tout et de rien avec toi, à **Karine** pour être un véritable modèle de classe, de gentillesse, de compétence, à **Ludo** parce que les visites avec toi c'est simple, calme, efficace, avec la balance sérieux/non sérieux juste ce qu'il faut, à **Chris** pour ta gentillesse incroyable, ton côté si prévenant, si humain et à **Olivier** parce que je n'aurai pas assez de place pour dire ce que je pense, et même si toutes ces journées avec toi pouvaient parfois être éprouvantes... elles restent mon meilleur souvenir, parce que tu es bien plus qu'un ancien chef. Enfin parce que vous revoir reste un immense plaisir et j'espère en avoir souvent l'occasion.

A la rhumatologie de Saint Joseph Saint Luc, un petit havre de paix, **Anne** pour le temps que tu as pris pour partager tes connaissances, **Charles** parce que travailler avec toi est tout simplement facile, agréable, un vrai bonheur, **Daniel** pour ta vision fin du monde qui nous a bien occupé entre midi et deux.

A Dana, pour ce stage enrichissant et autonomisant.

A tous mes co internes de rhumato :

Alexandre, Adrien, Jordane, Lambert, Johann, Marine pour les stages passés ensemble, c'est que des bons souvenirs.

Et aux autres : Thomas, Caro, Thomas, Audrey, Mélanie, Maxime, Sarah, Camille, Julien, Laura-Lou

A ma famille, mes amis,

A mes parents, pour les 1000 raisons que j'ai de vous remercier, pour avoir vécu pleinement ces 10ans avec moi, le stress, les révisions, les concours, les bonnes nouvelles, les galères, les déménagements, pour avoir permis que je n'ai jamais d'autres soucis que celui de réussir, pour votre aide, votre soutien, en bref pour à peu près tout, j'ai énormément de chance et pas assez d'occasions de vous le dire.

A ma grande et si petite sœur, pour avoir été si dure lorsqu'on jouait à la maitresse, la preuve ça a payé ! Pour avoir si bien réussi de ton côté et avoir été un exemple. Pour tous ces moments passés toutes les deux et tous ces sacrés souvenirs, et pour toutes ces vacances que l'on doit encore partager.

A mes grands-parents, Mamie, Papé et ma Mamée pour avoir été garderie, infirmerie, cantine, taxi, un soutien précieux, pour être toujours si fiers de nous, si présents et si essentiels.

A tonton, parce qu'on prend toujours quelque chose de son parrain, et que pour moi ça a été la médecine. Pour m'en avoir toujours cru capable, m'avoir encouragé et avoir été fier de moi et parce que c'est agréable d'avoir quelqu'un avec qui partagé tout ça.

A **Marraine, Isa, Patrick, Arthur, Richard, Thibaud, Yohann, Annick, Eric, Claire, Marie José, Marie Christine et Jean Luc, Vérane, Flo, la famille Barre,** et tous ceux que j'oublie, pour tous les bons souvenirs et votre soutien depuis toutes ces années.

A Laura, pour m'avoir accompagné depuis la maternelle, pour ces journées passées ensemble, ces heures passées au téléphone, ces vacances partagées, parce que rien n'a changé après toutes ces années et que se revoir c'est comme de nouveau être au collège et ça c'est cool !

A Tanguy, toi qui a toujours été là, partout, tout le temps, qui connaît tous mes potes, toute ma vie, qui a traversé les époques, les innombrables soirées, pour ces nombreux souvenirs improbables, et pour toujours répondre présent (ou du moins « peut être »...)

A ceux qui ont traversé les époques : **Clément** pour être resté le même depuis le collège, pour les squats annuels de ta piscine, **Anis** s'être suivis depuis si longtemps et ne s'être jamais perdus de vue, hâte d'être invitée à ta thèse pour voir ce que c'est qu'une VRAIE thèse !, **Laure** pour ta présence ces dernières années, **Nadia** pour ton engouement et ta bonne humeur, ta spontanéité, tes aventures toujours incroyables, **Gaétane** pour ton côté idéaliste, artiste et rêveur, pour être la petite note colorée de ce groupe, **Clémimi** pour être celle qui m'a permis de relativiser ces 10 dernières années : véto c'est pire que médecine mais surtout pour toutes ces soirées où tu enflames le dancefloor sur Shakira, **Irenette** pour être partie si loin (non ça c'est nul !), mais pour tous ces bons souvenirs, tu nous manques, **Jérémy** pour ta réactivité légendaire qui fait que jamais tu ne rates une occasion de nous voir, **Brissouné** pour toutes ces soirées chez ta cousine et surtout pour celles où finalement tu venais avec nous, **Benoît** pour être réactif et partant, toujours et enfin surtout à **Charly** pour avoir comblé tous les blancs de nos soirées depuis à peu près 15ans.....

A Violette, ma première co interne, première coloc à Lyon, et surtout ma première véritable amie de l'internat. Pour être aussi incroyable, pour tout ce que l'on a partagé, pour avoir été toujours présente dans les bons moments, les coups de mou, les soirées folles et les soirées plus calmes, pour tout ce que j'espère encore partager avec toi. Et bien sûr à **Xav** pour avoir supporté ma présence ces 4 dernières années, pour m'avoir accueilli chez vous, pour être toujours aussi calme, gentil, souriant, sympa et à **petite Blanche** pour être si mignonne et adorable, hâte de te voir grandir.

A Valence, les premiers, les meilleurs parce que c'était 6mois inoubliables, pour être toujours présents après 4ans, parce que l'internat sans vous aurait été bien plus dur et la vie à Lyon bien moins fun : **Océane** pour être si trop bien, si toujours partante, un vrai rayon de soleil, une bouffée d'oxygène, **François** pour être le premier sur qui on peut compter, pour ces soirées traquenard dont tu as le secret et qui sont probablement parmi mes meilleurs souvenirs, pour être devenu un vrai ami, et pour avoir ramené **Elisabetta** à Lyon ! **Hugo** pour ce tout premier jour où tu as monté ma valise, je ne t'avais jamais remercié mais surtout pour tout ce qui a suivi : les soirées finies au kebab, Aïcha, les blagues lourdes qui se répètent et tout le reste... qu'est-ce qu'on ferait sans toi ?!, **Maël** pour être à la fois le plus fou, le plus cool, le plus sympa, mon plus grand regret : ne pas avoir été ta co interne à O, **Lolo** pour ces fou rires dans le bureau médical partagé et pour les bons moments à Lyon, **Marie** pour être si gentille et si prévenante, **Cécile** pour tous ces moments que l'on a passé à squatter la chambre l'une de l'autre avec nos longues discussions, et tous les autres : Leïla, Etienne, Marion, Gillou, John, Aymeric, Max

Aux caïpi girls, Louise, Pauline et Marie x3, pour notre soirée mensuelle indispensable à ma bonne humeur, pour avoir fait que mon Valence 2 soit plein de bons souvenirs.

Et surtout à toi, Maxime, parce que sortir de stage à 22h, quand c'était avec toi, c'était presque cool, pour tous ces blind tests improvisés, parce qu'être avec toi c'est évident, pour être si attentionné, me donner confiance en moi, me supporter (surtout ces dernières semaines...), me faire rire, n'être jamais stressé car tout va toujours bien, pour mon éducation cinématographique, pour ces moments où l'on est aussi fou l'un que l'autre, pour m'en avoir autant appris sur Federer (oui ... non... peut être pas ça...), pour tout ce que l'on partage et pour tout ce qui nous attend, ça va être E-NORME !

Table des matières

<u>Liste des abréviations</u>	26
<u>I – INTRODUCTION - Maladie de Forestier et généralités</u>	27
1. <u>Définition : un diagnostic radiologique</u>	28
2. <u>Sa place dans l'Histoire</u>	34
3. <u>Données épidémiologiques</u>	35
4. <u>Physiopathologie et facteurs de risque : les principales hypothèses</u>	37
a) <i>Physiologie du remodelage osseux : rappels</i>	37
<u>Formation osseuse</u>	38
<u>Minéralisation osseuse</u>	41
<u>Résorption osseuse</u>	41
<u>Organisation du tissu osseux</u>	42
b) <i>Maladie de Forestier et facteurs associés</i>	43
<u>Age et sexe masculin</u>	44
<u>Obésité</u>	44
<u>Diabète de type 2</u>	45
<u>Pathologies cardiovasculaires</u>	45
c) <i>Hypothèses physiopathologiques de la formation osseuse dans la maladie de Forestier</i>	46
<u>Augmentation du taux en vitamine A</u>	46
<u>Augmentation du taux en IGF1, hormone de croissance (GH) et insulino-résistance</u>	48
<u>Implication des voies de signalisation</u>	49
<u>Facteurs génétiques</u>	52
<u>Rôle des facteurs mécaniques</u>	53
5. <u>Différentes atteintes</u>	54
a) <i>Atteinte rachidienne</i>	54
<u>Rappels anatomiques</u>	55
<u>Description de l'atteinte</u>	56
<u>Description histologique</u>	59
b) <i>Atteinte périphérique</i>	61
<u>Rappels anatomiques : les enthèses</u>	61
<u>Descriptions des atteintes</u>	62
<u>Spécificité de l'atteinte des sacro iliaques</u>	66
6. <u>Evolution de la maladie</u>	68
7. <u>Les différentes complications</u>	70
a. <i>Douleur, raideur – Retentissement fonctionnel</i>	70
b. <i>Fracture vertébrale</i>	71
<u>Biomécanique rachidienne et son rôle dans les fractures vertébrales</u>	71
<u>Association maladie de Forestier et fracture vertébrale</u>	73
c. <i>Phénomènes compressifs</i>	77
<u>Compression neurologique</u>	77
<u>Spécifiques de l'atteinte cervicale : dysphagie, dysphonie, Dyspnée</u>	78

8. <u>Quelle prise en charge ?</u>	80
<u>II- ETUDE : Article en anglais (soumis)</u>	83
1. <u>Résumé (en français)</u>	83
2. <u>Article</u>	85
<u>Abstract</u>	86
<u>Introduction</u>	87
<u>Methods</u>	89
<u>Results</u>	92
<u>Discussion</u>	100
<u>Conclusion</u>	103
<u>References</u>	104
<u>III – CONCLUSIONS</u>	109
<u>IV – BIBLIOGRAPHIE</u>	112

Liste des abréviations

ADP : Adiponectin

BMP : Bone morphogenic protein

DISH : Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis

DKK1 : Dickkopf-related protein 1

FGF : Fibroblast growth factor

GH : Growth hormone

HTA : Hypertension artérielle

HVA : Hyperostose Vertébrale Ankylosante

IFN γ : Interféron γ

IGF1 : Insulin growth factor 1

IGF-BP : Insulin growth factor-Binding Protein

IL1 : Interleukine 1

IL6 : Interleukine 6

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie à magnétique

LRP5 : Low-density lipoprotein receptor-related protein 5

M-CSF : Mononuclear phagocyte colony-stimulating factor

NF κ B : Nuclear factor κ B

OLLA : ossification du ligament longitudinal antérieur

OLLP : ossification du ligament longitudinal postérieur

OPG : Ostéoprotégérine

PGI2 : Prostaglandin I2

PTH : Parathormone

RANKL : Receptor activator of nuclear factor κ B ligand

RunX2/Cbfa1 : Runt-related transcription factor 2/ Core binding factor a1

TNF α : Tumor necrosis factor α

TGF β : Transforming growth factor β

Wnt : wingless/ β catenin

I – INTRODUCTION – Maladie de Forestier et généralités

La maladie de Forestier ou hyperostose vertébrale ankylosante (HVA) est une atteinte fréquente avec une prévalence allant de 4% à plus de 30% selon les auteurs, elle atteint surtout les hommes de plus de 50ans avec une prévalence croissante avec l'âge(1–5). Elle correspond à une ossification des ligaments longitudinaux antérieurs des corps vertébraux formant ainsi des ponts entre eux, responsable d'une ankylose du rachis, mais peut aussi atteindre des zones périphériques comme les coudes, les poignets ou encore les chevilles avec une ossification au niveau des enthèses. (6)

Cependant cette pathologie reste peu étudiée et peu connue, avec 100 fois moins d'articles publiés sur le sujet comparé au nombre publié sur l'arthrose de 1999 à 2009 selon *Verdone F*(7). Pourtant, elle n'est pas toujours sans conséquence, parfois responsable de douleurs, d'enraidissement ou encore de complications, certaines étant spécifiques par exemple lors de l'atteinte cervicale, comme la dysphagie, la dysphonie, la dyspnée. Des atteintes neurologiques sont également rapportées, secondaires à la compression médullaire ou des racines nerveuses du fait de la présence possible d'un canal rétréci tout du long du rachis ou compliquant une fracture vertébrale(8–10).

L'association de la maladie de Forestier et des fractures vertébrales a elle aussi été suggérée mais il n'existe que peu de données sur le sujet. Or, on sait que les fractures vertébrales sont associées à une morbi-mortalité importante(11–13).

Enfin la maladie de Forestier semble s'intégrer dans un contexte plus systémique, l'obésité, le diabète, la dyslipidémie, les pathologies cardio-vasculaires semblant être augmentés chez ces patients(14–16). Et surtout, longtemps considérée comme une sous classe d'arthrose, elle présente en fait ses propres caractéristiques ce qui l'inscrit comme une pathologie à part entière(7).

Pour toutes ces raisons, la maladie de Forestier doit faire l'objet de plus amples investigations à tout niveau.

1. Définition : un diagnostic radiologique

Les premiers cas rapportés d'hyperostose du rachis remontent aux années 1930-1940. Cependant, ce n'est qu'en 1950 qu'une étude a permis d'aboutir à une première description. En effet, les médecins français et espagnols, Forestier et Rotès-Quérol, se sont intéressés de plus près à cette ankylose rachidienne touchant principalement les patients âgés, avec présence de ponts osseux reliant leurs vertèbres, sans signes d'arthrose rachidienne évoluée ni de spondylarthrite. Ils ont étudié les radiographies de 9 patients et 2 squelettes de patients post mortem. Ils ont alors noté que ces patients étaient tous âgés de plus de 60ans et ne présentaient ni arguments radiologiques ni arguments cliniques pour une spondylarthrite, ni discopathies avancées et ont ainsi décrit une atteinte rachidienne à part entière, qu'ils ont nommé « hyperostose ankylosante rachidienne sénile ». Ils l'ont définie comme une hyperostose intervertébrale avec ponts osseux se caractérisant par leur aspect en « flamme de bougie », responsable d'une rigidité rachidienne et ce affectant des patients âgés (17). Cependant aucun critère diagnostique n'avait été défini.

Vingt-cinq plus tard, lors d'une étude montrant que, chez ces patients atteints d'hyperostose vertébrale ankylosante ou « maladie de Forestier », il n'était pas rare d'observer une ossification des ligaments extra rachidiens comme au niveau de l'olécrane, la patella ou encore du calcanéum, que *Resnick et al* ont proposé une appellation plus générale : hyperostose idiopathique diffuse donnant en anglais « diffuse idiopathic skeletal hyperostosis » soit DISH, nom aujourd'hui largement utilisé (18). Déplorant ensuite l'absence de critères diagnostiques permettant une meilleure étude de cette atteinte, ils ont proposé, à l'aide de la définition initiale de Forestier, les critères suivants associant (*Photo 1*) (19) :

- La présence, sur les radiographies, d'une calcification et/ou ossification d'aspect « coulant » entre au moins 4 vertèbres adjacentes
- L'absence de signes marqués d'atteinte dégénérative du disque intervertébral
- L'absence d'ankylose, érosion ou sclérose des sacro iliaques

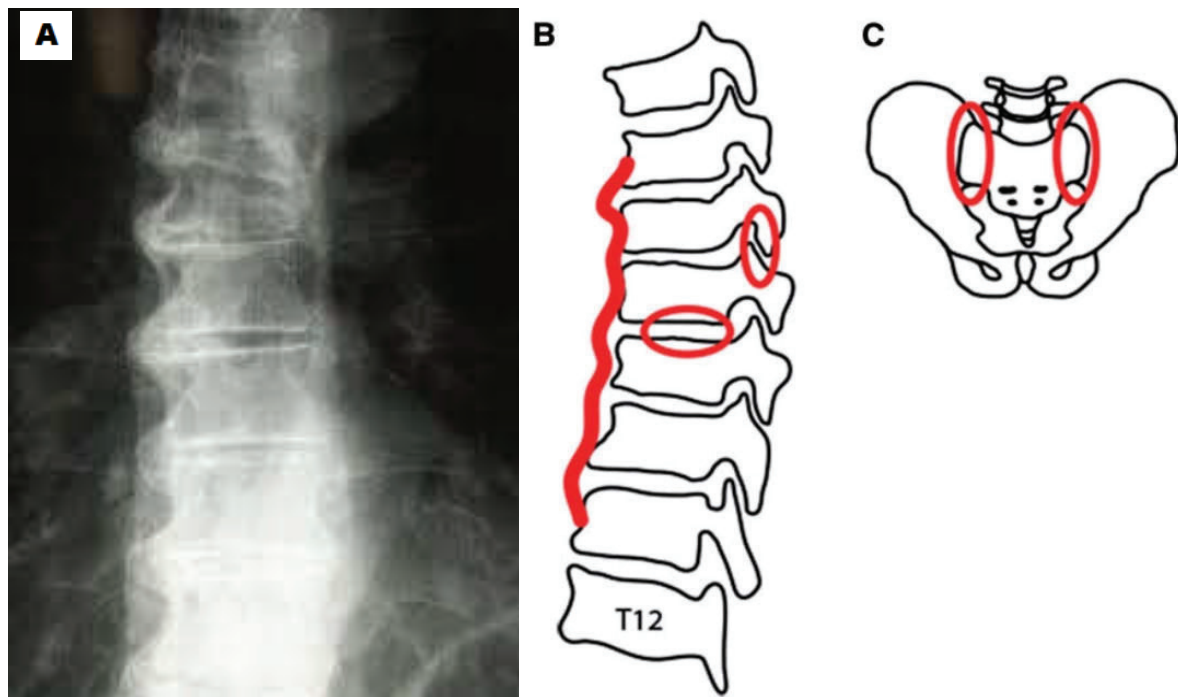


Photo 1 – Résumé des critères diagnostiques selon Resnick : A) ponts osseux à la radiographie touchant au moins 4 vertèbres adjacentes, B) Relative préservation du disque intervertébral, C) Absence d'atteinte inflammatoire ou ankylosante des sacro iliaques, d'après (20)

Ces critères sont encore aujourd'hui les plus utilisés dans la littérature concernant la maladie de Forestier. Mais depuis, de nombreux auteurs, trouvant ces critères trop rigides, qui ne prennent en compte qu'un stade avancé de la pathologie, ne considérant que l'atteinte rachidienne et excluant la possible association avec des discopathies alors que plusieurs études ont montré que cette association n'était pas rare, ont cherché à définir de nouveaux critères. Il y a ainsi eu de nombreuses propositions:

- *Arlet et Mazières* en 1985 proposaient des critères exclusivement rachidiens également, mais qui permettaient le diagnostic à un stade plus précoce avec:
 - A) ossification ligamentaire entre 3 vertèbres adjacentes,
 - B) l'absence d'ankylose des sacro iliaques tout en admettant la possibilité d'une ossification ligamentaire péri articulaire sacro iliaque ou ilio-lombaire,
 - C) la possibilité au rachis lombaire de ponts osseux discontinus(1).
- *Utsinger*, la même année, a voulu proposer une définition plus souple permettant une gradation avec la possibilité de cas « certains », « possible » ou « probable ». Ainsi, le diagnostic était :

- « certain », si les patients présentaient une ossification entre 4 vertèbres adjacentes dans la région thoraco-lombaire et ne devait avoir ni discopathie évoluée à ces mêmes niveaux ni ankylose des sacro iliaques.
- « probable » devant l'association d'une ossification entre 2 vertèbres adjacentes et d'un entésophyte bilatéral extra rachidien au niveau de l'ulna (insertion du triceps brachial), de la patella (insertion du biceps fémoral) et du calcanéum (insertion du triceps sural)
- Et enfin « possible » devant la présence d'une ossification entre seulement 2 vertèbres adjacentes sans atteinte extra rachidienne.

L'avantage d'une telle classification était de diagnostiquer les cas même précoces dans l'idée que les cas « possibles » allaient évoluer en cas « certains » (1,20). C'est dans cette même idée que, plus récemment, ont été définis les critères de Mata. Ils consistent en une gradation de l'atteinte hypersostotique rachidienne avec

- grade 0 = pas d'ossification,
- grade 1 = ossification sans aspect de pont osseux intervertébral,
- grade 2 = ossification avec aspect de pont osseux non complet,
- grade 3 = ossification formant un pont osseux complet entre 2 vertèbres
- grade 4 = ossification sévère avec ponts osseux étendus de plus de 1cm d'épaisseur.

Ainsi le diagnostic de maladie de Forestier était retenu chez les patients présentant des grades ≥ 2 entre au moins 3 vertèbres adjacentes (21,22). Ceci n'est pas sans conséquence puisque, comme nous le verrons plus loin, la prévalence de la maladie de Forestier varie significativement selon les critères diagnostiques utilisés.

Seulement, du fait de ce manque de consensus, beaucoup d'auteurs cherchent à définir de nouveaux critères diagnostiques et, comme l'étude réalisée par *Kuperus et al* montre bien, cela rend son étude plus complexe. Dans sa revue de la littérature il a résumé les différents sets de critères diagnostiques (*Tableau 1*) (20). En 2013, une étude menée par *Mader et al* confirme que, sur 32 spécialistes (rhumatologues et chirurgiens orthopédiques), les seuls critères jugés valables pour le diagnostic de la maladie de Forestier sont la présence de ponts osseux intervertébraux avec formation osseuse exubérante, les autres propositions telles que présence d'enthésopathies extra rachidienne, d'atteinte fonctionnelle (douleur,

raideur), d'une obésité, d'un diabète, ne sont pas retenus par les spécialistes. Les auteurs expliquent cela essentiellement par le manque d'études sur le sujet qui fait que l'atteinte extrarachidienne ainsi que le retentissement restent très mal connus et le peu d'études existantes sont souvent contradictoires (23).

Reference	Number of contiguous vertebral bodies involved	Complete spinal ankylosis	Location of the hyperostosis		Intervertebral disc quality	Apophyseal joint involvement	SI joint involvement
			Spinal	Peripheral			
Julkunen <i>et al.</i> [25]	≥3	Yes	-	-	-	-	-
Bregeon <i>et al.</i> [26]	≥3	Yes	Anterolateral Thoracic spine Hypertrophic osteophytes: cervical and lumbar spine	Hypertrophic osteophytes: pelvis	The bone bridge spans the disc	Regular joint quality	Regular joint quality
Harris <i>et al.</i> [27]	≥3	Yes	Right side ^a Thoracic spine	-	-	-	Absence of sacroiliitis
Resnick and Niwayama [9]; Maertens <i>et al.</i> [29] ^b	≥4	Yes, flowing	Anterolateral Total spine	-	Relative preservation of disc height	Absence of bony ankylosis	Absence of erosion, sclerosis or bony ankyloses
Arlot and Mazières [11]	≥3	Yes	Thoracic spine	-	No exclusion criterion	-	Para-articular lesions may be present
Morgan and Stavenborn [23]	≥3	Yes	Ventral and lateral Total spine	Peripheral enthesophytes	Relative preservation of disc height	Periarticular osteophytes may be present	Para-articular osteophytes, sclerosis and ankylosis
Marcelli <i>et al.</i> [28]	≥3	Yes	Predominance of right side Lower thoracic or upper lumbar spine	-	-	-	-
Rogers and Waldron [12]	≥3	Not necessary	Right side ^a Thoracic spine	Peripheral enthesophytes	Relative preservation of disc height ^c	Absence of bony ankylosis ^c	-
Fujimori <i>et al.</i> [30]	≥4	Yes Thickness cervical 4 mm thoracolumbar 6 mm	Anterolateral aspect Total spine	-	Relative preservation of disc height	Absence of bony ankylosis	Absence of erosion, sclerosis or bony ankyloses
Oudkerk <i>et al.</i> [15] ^d	≥4	Yes >90° angle	Thoracic spine	-	Absence of severe disc degeneration	-	-

Tableau 1 – Comparatif des différents critères diagnostiques selon les différents auteurs d'après (20)

Il faut aussi noter que, jusque-là, le diagnostic repose sur une étude exclusivement radiographique. Ces dernières années des études ont été menées sur l'extension du diagnostic au scanner cela pouvant permettre à terme d'améliorer la description de l'atteinte, sa prise en charge diagnostique mais aussi mieux comprendre la physiopathologie. La première étude scannographique, menée au Japon en 2016, utilisant les critères diagnostiques de Resnick identiques à ceux utilisés pour les radiographies, était une étude de prévalence cherchant à démontrer que celle-ci était supérieure en utilisant le scanner comparativement aux radiographies ce qui fut le cas (respectivement 27.1% et 17.6%)(24). L'année d'après, Oudkerk *et al* démontrent que ces critères ne peuvent pas être appliqués tels quels pour poser le diagnostic à l'aide du scanner, le scanner étant bien plus précis que la radiographie et capable de mieux étudier le stade des discopathies. Ils ont ainsi proposé des critères spécifiques pour l'étude scannographique, appelés critères de Resnick modifiés, qui sont les

suivants :

- Présence d'un pont osseux entre 4 vertèbres adjacentes sur un plan sagittal
- L'angle formé par les formations osseuses entre 2 vertèbres devait être $\geq 90^\circ$ pour le différencier d'ostéophytes, clarifiant ainsi la notion d'aspect coulant (*Photo 2*)
- N'étaient exclues que les discopathies sévères et non les légères à modérées

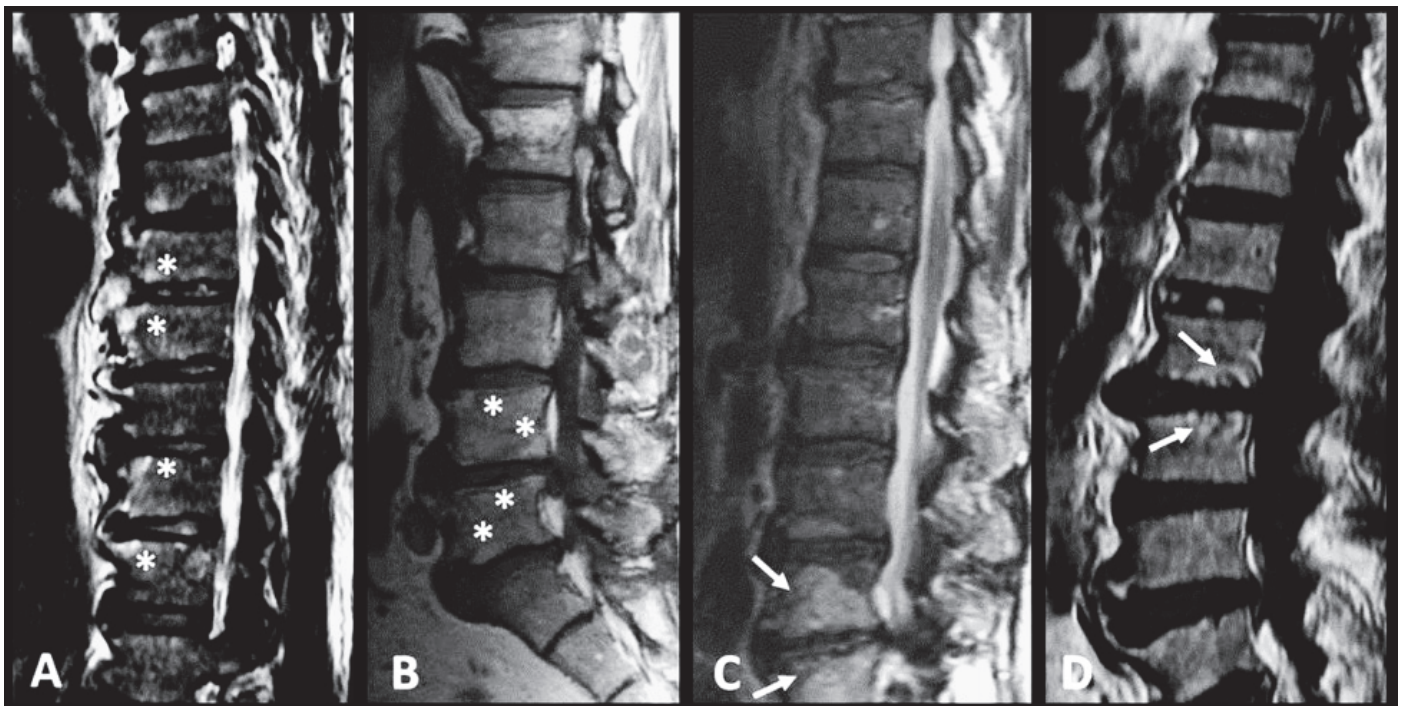


Photo 2 -Angulation du pont osseux devant être supérieure à 90° pour être différencié d'un ostéophyte secondaire à l'arthrose d'après (25)

Ainsi, le groupe utilisant les critères de Resnick initiaux avait une reproductibilité de 0.3 à 0.74 alors que celui utilisant les critères de Resnick modifiés avait une reproductibilité de 0.5 à 0.86, cette différence étant significative. Probablement cette amélioration s'explique par le manque de clarté de la définition initiale de l'ossification décrite comme « coulante » qui restait sujet à interprétation (25). L'utilisation de ces critères modifiés a également montré une très bonne reproductibilité dans une étude plus récente qui, elle, s'est intéressée à l'apport du scanner sur la radiographie dans ce diagnostic. Ainsi, au scanner, on peut différencier l'ossification du ligament longitudinal antérieur (atteinte la plus fréquente), de l'ossification du ligament longitudinal postérieur et du ligament jaune (atteinte plus rare) contribuant à la compréhension de cette maladie, et il permet de mieux en étudier les conséquences : les

fractures vertébrales et leurs complications, les complications de l'atteinte cervicale comme la dysphagie(2).

L'étude à l'IRM reste encore très sommaire. Deux études existent et visent essentiellement à comparer l'aspect IRM d'une maladie de Forestier avec celui d'une SA et à décrire l'aspect IRM du rachis dans la maladie de Forestier(26,27). Ainsi il a été mis en évidence qu'il existait dans les 2 pathologies des œdèmes osseux des coins antérieurs en hyper signal T1 dus à un remplacement graisseux comme ce que l'on peut trouver dans la spondylarthrite ankylosante mais également des aspects de spondylite ou d'atteintes que l'on peut également retrouver dans les discopathies dégénératives, montrant que maladie de Forestier et discopathies peuvent coexister (Photo 3) (27). L'IRM semble être un examen discriminant pour différencier SA et maladie de Forestier, notamment sur l'étude des sacro iliaques (26).



*Photo 3 – Coupes sagittales en IRM de patients avec une maladie de Forestier et présence de signes inflammatoires à l'IRM – A) Séquence STIR, coupe sagittale du rachis thoracique où l'on peut voir des ossifications volumineuses formant des ponts osseux entre les vertèbres en avant, et des lésions de spondylite en hyper signal marquées par * / B) Séquence T1, coupe sagittale du rachis lombaire avec présence de remplacements graisseux des coins antérieurs et postérieurs marqués par * / C) Séquence STIR, coupe sagittale du rachis lombaire avec présence d'un aspect de spondylite des plateaux inférieurs et supérieurs (signalé par les flèches) en L5S1 / D) Séquence T1, coupe sagittale du rachis lombaire avec présence de remplacements graisseux des plateaux inférieurs et supérieurs (signalés par les flèches) en L2L3, d'après (27)*

Enfin, la dernière question qui se pose est : est-ce que le terme « maladie » est bien approprié dans ce cas. Pour rappel, la définition officielle d'une maladie est une altération de l'état de santé qui résulte d'une cause connue et donc directement imputable à cette cause (exemple : les pathologies infectieuses imputables à l'agent pathogène). Or les études sur la « maladie de Forestier » semblent décrire une atteinte plus complexe qu'une simple atteinte dégénérative rachidienne, s'intégrant dans un contexte plus systémique avec des associations décrites avec le syndrome métabolique, le diabète, les pathologies cardiovasculaires et que par conséquent l'appellation « syndrome » lui conviendrait mieux. C'est ce qui a été proposé par *Pappone et al* mais là encore, le manque d'études sur le sujet empêche d'aboutir à un consensus (28).

Si l'on résume :

- Seuls les critères de Resnick sont pour le moment considérés et retenus par la majorité des auteurs sur le sujet comme valides.
- Plus récemment, il semble que les critères de Resnick modifiés soient adoptés pour l'utilisation du scanner.
- Il faut retenir le manque de consensus concernant la définition de cette pathologie en grande partie à cause du manque d'études sur le sujet.

2. Sa place dans l'Histoire

Bien que la première description ne remonte qu'aux années 1950, de nombreuses études de squelettes d'époques différentes, lors d'études archéologiques, ont montré que cette atteinte hyperostotique ankylosante a toujours existé. Une étude menée sur des squelettes de moines allant de 275 à 1795 après J.C, dans une des plus vieilles églises des Pays Bas, a montré une prévalence de 40% d'hyperostose vertébrale ankylosante du rachis. Cela ayant fait supposer qu'un mode de vie monacal, peu d'activité physique, tendance au surpoids, nourriture riche, pourrait favoriser cette affection (29,30).

Plusieurs personnages de l'histoire ont pu souffrir de cette atteinte rachidienne, comme par exemple Ramsès II. Les premières études du squelette de ce dernier retrouvaient une ankylose rachidienne importante, ce qui a longtemps laissé croire que ce pharaon, connu pour avoir eu le règne le plus long, puisque mort à l'âge de 87ans, souffrait d'une spondylarthrite ankylosante. Or une étude récente a permis d'exclure ce diagnostic, et grâce à une étude des squelettes par scanner pan rachidiens et du bassin, a révélé que Ramsès II tout comme son fils Merenptah, présentait une HVA et ce devant l'absence d'atteinte des sacro iliaques et la présence de ponts osseux entre au moins 4 vertèbres adjacentes (31,32).

D'autres personnages illustres de l'Histoire auraient été atteints eux aussi par la maladie de Forestier, avec par exemple certains membres de la famille Médicis ou encore Goethe (33–35).

3. Données épidémiologiques

La maladie de Forestier touche essentiellement les patients de plus de 50ans avec une prévalence croissante avec l'âge pouvant aller jusqu'à plus de 1 patient sur 2 après 80ans (5,36). Elle touche préférentiellement les hommes avec un sex-ratio de 3 hommes pour 2 femmes environ voire 2 pour 1 selon la population étudiée (5,24). En effet, la prévalence varie nettement selon l'ethnie. Ainsi :

- En Corée, le taux est le plus faible avec, sur une cohorte de 3595 patients de plus de 50ans, seulement 2.9% atteints par la maladie de Forestier et 7 fois plus d'hommes que de femmes(37).
- Il en est de même chez les patients de race noire avec cette étude en Afrique du Sud montrant une prévalence de 3,9% sur une cohorte de 1500 patient de plus de 40ans avec une prévalence croissante avec l'âge (moins de 1% de 40 à 50ans jusqu'à plus de 13% chez les plus de 70ans) et un sex-ratio de 1:1 (38).

- Chez les patients européens, la prévalence est plus élevée avec, aux Pays-Bas, sur 500 patients, 17% de maladie de Forestier (39), en Hongrie 27,3% sur 635 patients (40) et enfin sur une très large étude finlandaise de plus de 12 000 patients, chez les plus de 40ans, la prévalence était de 28% (41). A noter qu'aucun cas de moins de 40ans n'a été diagnostiqué.
- Enfin une étude américaine a étudié une population mixte avec patients de race blanche, noire, des américains natifs et hispaniques avec une prévalence plus importante chez les patients de race blanche ou hispaniques et moindre chez les patients de race noire chez qui la maladie de Forestier semble également apparaître plus tardivement. La prévalence la plus basse étant chez les américains natifs (*Figure 1*).

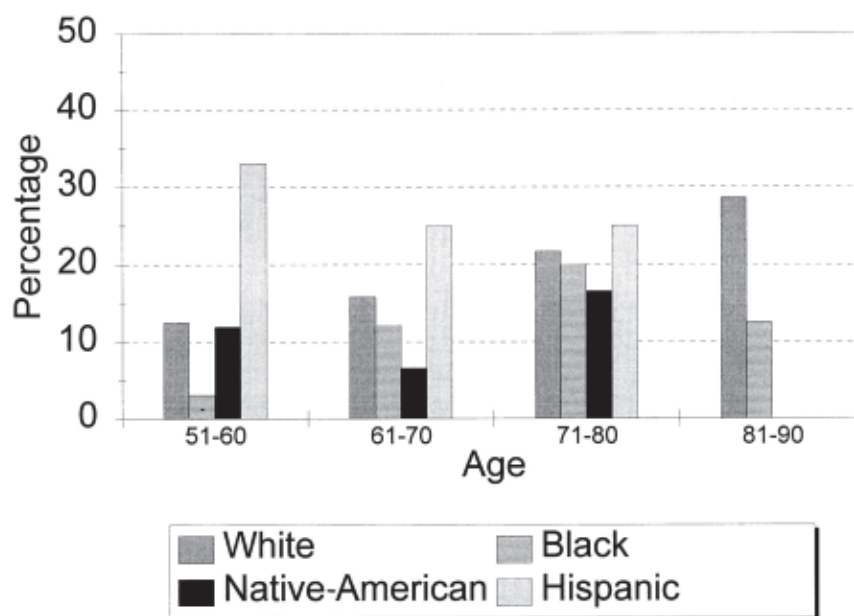


Figure 1 – Prévalence de la maladie de Forestier dans une population mixte du centre ouest américain avec 667 patients de race blanche, 144 de race noire, 72 américains natifs et 11 d'origine hispanique d'après (5).

Toutes les études ci-dessus ont utilisé les critères de Resnick, puisqu'ils sont les seuls à être reconnus. Or, étant les plus stricts, la prévalence semble varier selon les critères utilisés. Ainsi, une étude décrit 52% de diagnostic en utilisant les critères de Mata, tenant compte des

état moins avancés de la maladie, contre 38% avec les critères de Resnick(22). Cela suggérant que la prévalence est certainement supérieure à ce que l'on sait actuellement puisque les cas précoces ne sont pas considérés.

Comme décrit précédemment, la prévalence semble également supérieure si l'on utilise le scanner comme outil diagnostique plutôt que la radiographie avec, respectivement, 27,1% contre 17,6% (24).

4. Physiopathologie et facteurs de risque : les principales hypothèses

a) Physiologie du remodelage osseux : rappels

Le tissu osseux résulte d'un remodelage osseux alliant formation et résorption et est en constante activité. Cela se fait grâce à la participation, via différents facteurs régulateurs, des différentes cellules osseuses que sont les ostéoblastes, ostéoclastes et ostéocytes (*Figure 2*). Une fois mature, il est composé de 70% de substance minérale et 30% de matrice organique, elle-même composée de 90% de collagène de type 1 et 10% de protéines non collagéniques.

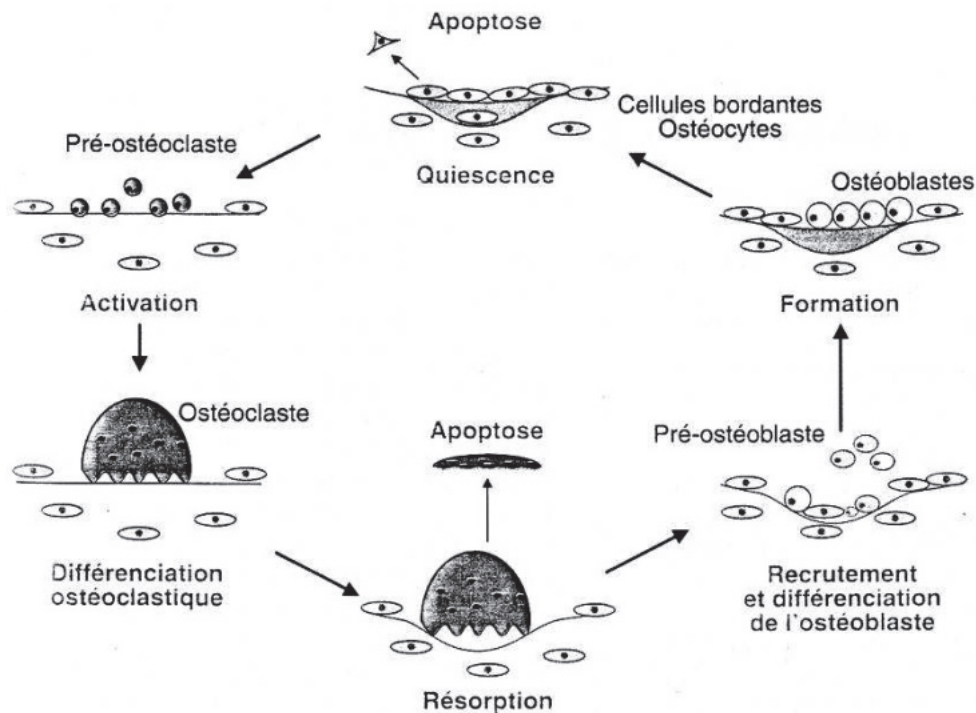


Figure 2 – Séquence du remodelage osseux d'après (42)

Formation osseuse

Les cellules responsables de la formation osseuse sont les ostéoblastes. Celles-ci proviennent de cellules souches mésenchymateuses pluripotentes, résidant dans la moelle, qui prolifèrent puis se différencient grâce à des facteurs de transcription spécifiques. Elles vont donner naissance à des cellules précurseurs se différenciant ensuite en pré ostéoblastes puis en ostéoblastes matures qui, eux même, vont devenir des ostéocytes, des cellules bordantes ou bien mourir par apoptose. Les fonctions principales d'un ostéoblaste mature sont la synthèse puis le renouvellement de la matrice osseuse ainsi que sa minéralisation (43).

Pour sa régulation, différents facteurs entrent en jeu : les facteurs de transcription *Runx2* et *Osterix* mais aussi des facteurs systémiques ou locaux tels que les œstrogènes, le métabolite actif de la vitamine D (1,25OH di-hydroxy- vitamine D3), la parathormone (PTH) ou encore des cytokines et facteurs de croissance (Figure 3).

- *Runx2* (ou *Cbfa-1*) permet le contrôle de l'ostéogénèse en augmentant la différenciation des ostéoblastes à un stade précoce (44,45) ainsi la mutation ou

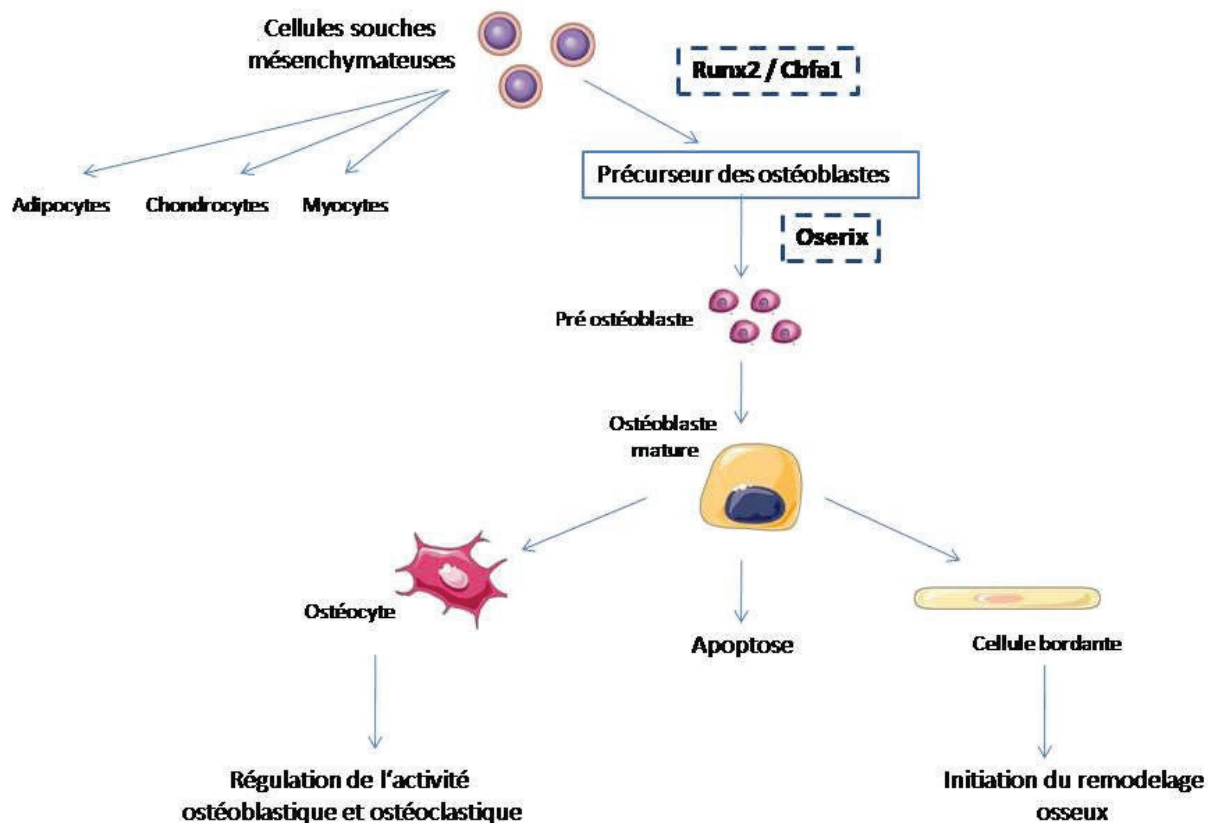
délétion de ce gène résulte en l'absence de tissu ossifié par absence de différenciation ostéoblastique. C'est par exemple le cas dans la dysplasie cléidocrânienne, où il existe une mutation de ce gène, se traduisant par une hypoplasie ou aplasie des clavicules, anomalie dans la fermeture des fontanelles, de la dentition et autres anomalies du squelette (46).

- *Osterix* est également un facteur de transcription essentiel dans la différenciation ostéoblastique, en son absence, on observe un défaut de formation osseuse(47).
- Parmi les facteurs systémiques :
 - les œstrogènes, via leurs récepteurs sur les ostéoblastes, augmentent la prolifération et la différenciation de ces derniers.
 - La 1,25OH di-hydroxy- vitamine D3 agit sur la transcription de gène de collagène de type 1 mais aussi sur celle de gènes codant pour des protéines non collagéniques (ostéocalcine, ostéopontine, fibronectine) (43).
 - Les glucocorticoïdes, eux, inhibent la formation osseuse par une suppression de l'expression *Runx2/Cbfa1* avec une différenciation orientée vers la lignée adipocytaire aux dépens de la lignée ostéoblastique. Ils augmentent l'apoptose des ostéoblastes et ostéocytes, entraînent une diminution de la synthèse d'ostéocalcine, d'*IGF1* et de collagène de type 1 dans les ostéoblastes. Enfin ils augmentent l'expression de DKK-1, inhibiteur de la voie *wingless/βcatenin* (Wnt)(48).
 - Cette dernière, la voie *Wnt*, découverte plus récemment, joue un rôle clé dans la croissance, la différenciation et la mort des cellules avec notamment une différenciation préférentielle des ostéoblastes et inhibition de leur apoptose mais aussi inhibition de l'ostéoclastogénèse. Ainsi un taux élevé de DKK-1 favorise la résorption osseuse alors qu'un taux faible favorise l'ostéoformation.
 - La PTH, en excès chronique augmente la résorption osseuse corticale alors qu'administrée en faible dose intermittente, augmente préférentiellement la formation osseuse trabéculaire.
- Les facteurs locaux sont produits par les cellules ostéoblastiques comme par exemple les interleukines 1 et 6 (*IL-1*, *IL-6*), le *TNFα*, l'interféron γ (*IFN\gamma*). Mais ils produisent aussi des facteurs de croissance dont les plus importants sont :
 - Les *FGF* actifs grâce à leur liaison avec leurs récepteurs régulent eux aussi la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules ostéoblastiques.

- Le $TGF-\beta$ stimule la prolifération ostéoblastique, la sécrétion de collagène et protéines non collagéniques et inhibe l'apoptose cellulaire.
- Les *bone morphogenic protein* (BMP) agissent sur la différenciation des cellules mésenchymateuse, la *BMPR-1B* induisant la voie ostéogénique et augmentent l'expression *Runx2*.

Il existe d'autres facteurs connus comme *LRP5* ou la sclérostine.

Figure 3 - Ostéoblastogénèse



Les ostéocytes sont les cellules majoritaires du tissu osseux organisés en réseau dense interconnecté. Ils sont la source principale de RANKL et de sclérostine qui, sous l'effet de contraintes mécaniques, contrôlent respectivement la différenciation en ostéoclaste ou ostéoblaste (49).

Minéralisation osseuse

La formation osseuse aboutit, entre autre, à la formation de la matrice organique composée à 90% de collagène de type 1 et 10% de protéines non collagéniques. La substance minérale, composée de phosphate de calcium cristallisé, se dépose ensuite sur cette matrice puis la minéralisation progresse par un mécanisme de nucléation. Ce dernier est défini par le changement de phase dans laquelle les ions et groupes d'ions en solution précipitent, une fois réunis, en une phase solide. Ainsi lorsqu'une solution est composée d'une certaine proportion d'ions de calcium et phosphore, elle est dite métastable signifiant sa capacité à se transformer en phase solide. C'est donc sur des sites précis avec des initiateurs que le changement de phase s'effectue résultant en la calcification : passage de la solution liquide à une phase solide qu'est le cristal d'hydroxyapatite. Ceci correspond à la minéralisation primaire, et, dans un second temps, a lieu la minéralisation secondaire qui aboutit à l'amélioration lente et progressive de la composante minérale (augmentation du nombre et de la taille des cristaux, ainsi que l'amélioration de la composante cristalline). Tout ceci est indispensable à l'obtention d'une bonne architecture osseuse ainsi qu'à une bonne résistance mécanique (50).

Résorption osseuse

L'ostéoclaste en est la cellule principale. Il adhère à la matrice osseuse grâce à des intégrines qui vont se fixer sur des protéines non collagéniques. Se forme alors un compartiment de résorption où se déversent les ions H^+ , libérés par la pompe à protons de l'ostéoclaste, acidifiant le compartiment et permettant la dissolution du minéral. Les lysosomes déversent ensuite des enzymes protéolytiques comme la cathepsine K. Plusieurs facteurs locaux et de croissance sont impliqués dans cette activité de résorption. Ainsi les cytokines produites comme l'*IL-1*, l'*IL-6*, le *MCSF* ou le *TNF α* activent la différenciation ostéoclastique via le *RANKL*, appartenant à la famille du *TNF α* , et se fixent sur son récepteur *RANK*, le *MCSF* se fixant également sur son récepteur. L'ostéoprotégérine (*OPG*) est un

récepteur soluble se fixant sur le *RANKL* inhibant la différenciation ostéoclastique et donc la résorption. Une balance existe entre la sécrétion de *RANKL* et d'*OPG*, régulée grâce à différents acteurs : un taux augmenté de PTH, de 1,25,*IL-1*, *TNFα* augmente la sécrétion de *RANKL* et l'activité des ostéoclastes, alors qu'un taux augmenté de *TGF-β* ou d'estradiol augmente la sécrétion d'*OPG* et inhibe l'activité des ostéoclastes (*Figure 4*)(43).

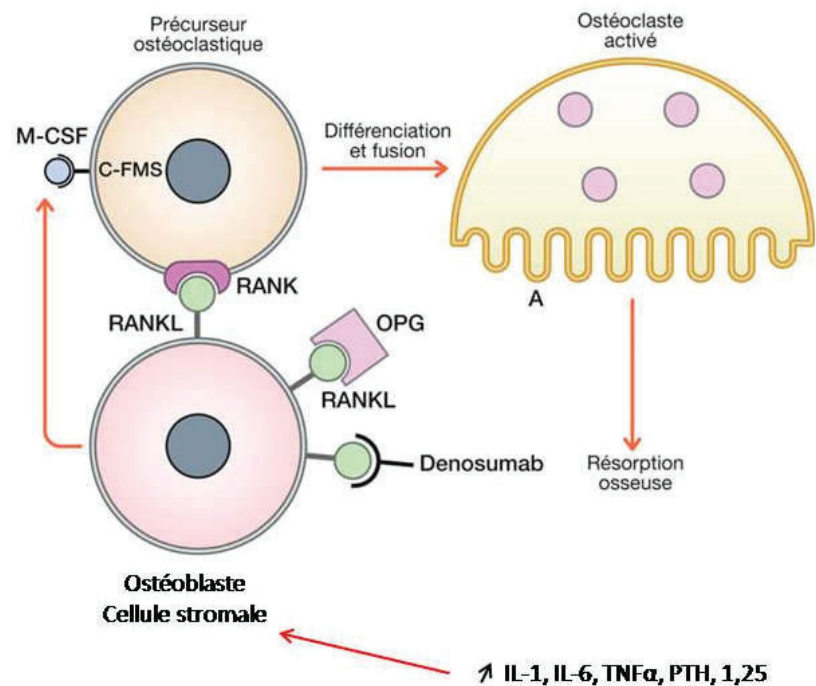


Figure 4 – Ostéoclastogénèse d'après (51)

Organisation du tissu osseux

L'organisation structurale se divise en 2 étapes. Une structure primaire composée d'un os fibreux caractérisé par une trame collagénique peu ordonnée et irrégulièrement minéralisée. Il est synthétisé rapidement et est mécaniquement peu résistant. C'est le seul type de tissu osseux qui se forme de novo sans matrice préalable. Il est caractéristique de l'os fœtal mais on peut l'observer dans des situations pathologiques: cals de fracture, ossifications ectopiques... Puis a lieu la maturation et cet os sera remplacé par de l'os lamellaire qui compose la structure secondaire et constitué de lamelles renfermant des ostéocytes.

L'organisation architecturale (*Figure 5*) est elle aussi séparée en 2 parties : l'os cortical composant la paroi externe de tous les os et représentant ainsi 80% du squelette et l'os trabéculaire, constitué de travées à l'intérieur de la pièce osseuse. Son renouvellement est plus rapide que pour l'os cortical, et il joue un rôle majeur dans l'équilibre phosphocalcique.

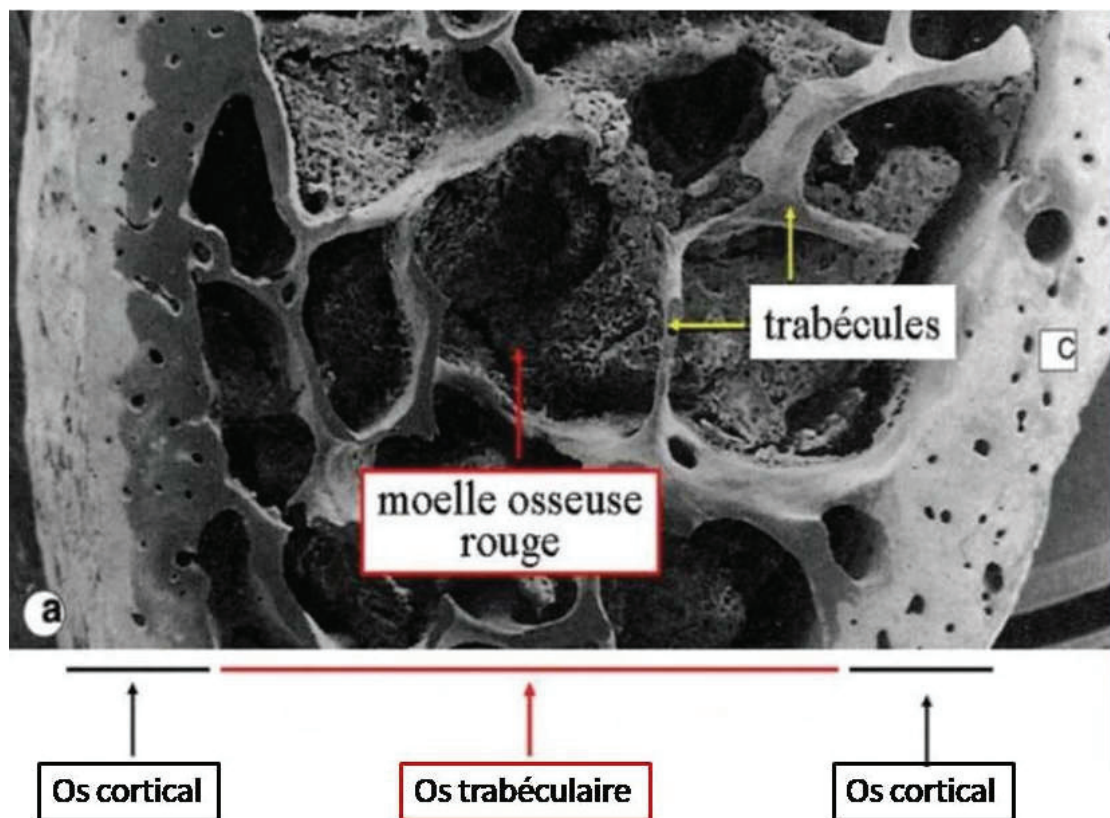


Figure 5 – Organisation de l'architecture osseuse d'après (52)

b) Maladie de Forestier et facteurs associés

La maladie de Forestier est une maladie de cause encore inconnue. Cependant plusieurs études semblent suggérer des associations à d'autres pathologies plus systémiques.

Age et sexe masculin

Le premier facteur de risque évident est l'âge. En effet, toutes les études sur le sujet montrent une prévalence croissante de maladie de Forestier avec l'âge, quelque soit la population étudiée, comme montré dans la *Figure 1* citée plus haut et que les premiers cas apparaissent après 40ans(5). Le deuxième est le sexe masculin comme montré dans la partie données épidémiologiques avec un sex-ratio de 2 pour 1 si ce n'est plus. Pour tous les autres facteurs, il existe des études contradictoires, le nombre d'études étant peu élevé avec souvent des effectifs peu importants, il est souvent difficile de conclure à une association significative.

Obésité

Parmi ces autres facteurs apparaissant comme associés, l'obésité semble être l'un des plus consensuels. Déjà lors de la description de Forestier et Rotès-Quérol, les patients atteints de la maladie de Forestier semblait avoir un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé que la population générale avec 6 patients sur 11 obèses dans leur étude, bien que ces résultats soient simplement observationnels (17). Depuis, de nombreuses études ont confirmé cela avec les groupes de patients avec maladie de Forestier présentant des IMC significativement supérieurs aux groupes sans maladie de Forestier (53–55). Il semble même, selon *Kiss et al*, que les patients chez qui l'on diagnostique une maladie de Forestier avait, déjà plus jeune, un poids supérieur et également une prise de poids plus importante que chez les patients sans maladie de Forestier (54). Enfin, dans une étude récente de 2018, 100% des patients dans le groupe Forestier présentaient un $IMC > 30\text{kg/m}^2$ avec une moyenne à 33kg/m^2 [33,2 ; 36] contre une moyenne à $29,7\text{ kg/m}^2$ [26 ; 33] dans le groupe contrôle (53).

Diabète de type 2

Le diabète de type 2 serait également plus présent chez les patients atteints de maladie Forestier(14,15,53,54).Et ce malgré quelques études contradictoires comme par exemple celle de *Daragon et al* en 1995 (56). En effet, depuis, de nombreuses études, avec des effectifs plus importants ont permis de mettre en évidence un taux plus important de diabète de type 2, de l'ordre d'environ 19,8% contre 9,1% dans le groupe contrôle (54) mais aussi un taux d'hyperglycémie plus important (41), des HbA1c plus hautes (53), un nombre plus élevé de parents de 1^{er} degré avec des diabètes de type 2 (14). L'explication physiopathologique n'est pas encore déterminée, il faut prendre en compte que ces patients sont aussi plus en surpoids voire obèses et donc plus susceptibles d'être diabétiques, mais il semble également qu'ils aient en commun une hyperinsulinémie jouant directement sur le métabolisme osseux, induisant la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en chondrocytes, favorisant la chondrogénèse et la calcification et donc possiblement l'ossification des ligaments (10,57).

Pathologies cardiovasculaires

L'association aux maladies cardiovasculaires est encore discutée. Une étude récente menée par *Mader et al* a montré une augmentation significative de syndrome métabolique ainsi que de maladie coronarienne, 4,7 fois plus important, ou d'AVC chez les patients présentant une maladie de Forestier (58). En 2017, une autre étude confirme l'association significative avec le syndrome métabolique (55.6% vs. 36.6%; $p = .0001$). En revanche, pour l'hypertension artérielle (HTA), le taux d'acide urique, de cholestérol, de triglycérides, même si il semble se dessiner une tendance à leur augmentation dans la maladie de Forestier, aucune différence significative n'est mise en évidence (59). Ceci est également le cas dans une étude en 2012 comparant un groupe maladie de Forestier contre un groupe témoin qui présentaient des caractéristiques d'âge et d'IMC comparable, et qui ne montre aucune différence significative pour HTA, cholestérol, triglycérides, mais là également se dessine une tendance à l'augmentation de ces paramètres dans le groupe Forestier (16). Cependant, les études

existantes sont souvent contradictoires, certaines retrouvant des associations significatives (60,61) mais du fait du peu d'études, il est difficile de conclure.

En ce qui concerne la consommation de tabac ou d'alcool, les études ne montrent pas d'association significative.

c) Hypothèses physiopathologiques de la formation osseuse dans la maladie de Forestier

Si l'on arrive à déterminer certains facteurs associés, l'explication physiopathologique n'est toujours pas connue. Et la raison pour laquelle s'ossifient certains ligaments chez ces patients âgés souvent en surpoids parfois diabétiques n'est pas encore expliquée. Cependant les progrès dans la connaissance du métabolisme osseux, et des calcifications dans l'athérosclérose ont permis d'émettre différentes hypothèses et de les tester.

Augmentation du taux en vitamine A

L'hypothèse la plus ancienne et la plus connue est la présence d'un taux élevé en vitamine A. Dès les années 1940-1950, des cas de patients, notamment d'enfants, présentant une hyperostose vertébrale après une exposition chronique à la vitamine A, étaient rapportés (62–64). Des études prospectives sur les animaux menées par la suite ont permis de mettre en évidence une corrélation entre une intoxication en vitamine A et l'apparition d'hyperostose vertébrale, notamment une étude chez des chats, où était induite une intoxication en vitamine A et chez qui apparaissaient dans les suites une hyperostose vertébrale (65). Plus récemment, était rapporté le cas d'un patient de 35ans traité par isotrétinoïne, acide rétinoïque utilisé dans le traitement de l'acné sévère, présentant une hyperostose vertébrale unilatérale, à droite de la colonne. Il ne présentait par ailleurs aucun signe de spondylarthrite à l'IRM, était HLA B27 négatif (toutefois la question avec un diagnostic différentiel de SAPHO peut se poser dans son contexte d'acné) (66). Afin de mieux comprendre cette association, une étude prospective sur 8 patients âgés de 5 à 26ans, présentant des pathologies cutanées, traités par 9 à 12 mois

d'isotrétinoïne avec réalisation de radiographies rachidiennes avant, à 6 mois puis en fin de traitement. A 12mois, 6 des 8 patients présentaient une hyperostose non présente avant traitement et 2 dès 6 mois de traitement (*Photo 4*) (67).

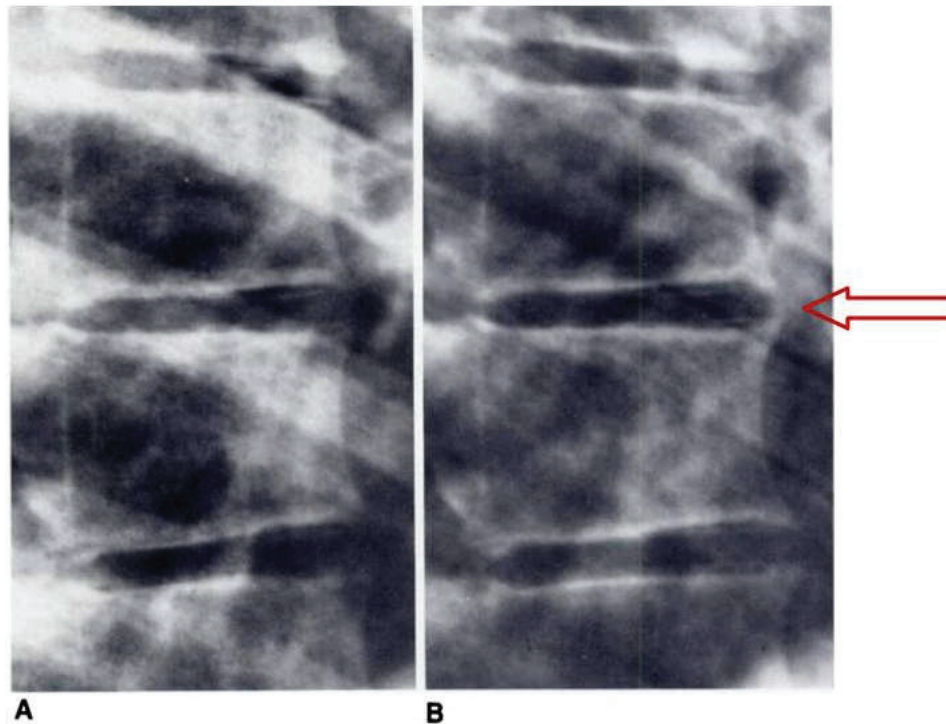


Photo 4 – A = radiographie du rachis thoracique avant traitement, B = radiographie de la même zone du rachis thoracique après 6 mois de traitement avec apparition d'un pont osseux indiqué par la flèche rouge (d'après (67))

Cela montre effectivement qu'un taux élevé de vitamine A semble favoriser la formation osseuse et cela s'explique par l'accélération de la maturation du cartilage et de la prolifération du périoste par la vitamine A(66). Plusieurs études ont également montré le rôle de l'acide rétinoïque dans la différenciation et prolifération des cellules souches en ostéoblastes et donc sur le remodelage osseux (68). Toutefois, cela ne démontre pas que les patients atteints de maladie de Forestier aient un taux élevé de vitamine A. Et en effet les études considérant les patients atteints de maladie de Forestier mais non traités par vitamine A et mesurant leur taux de vitamine A, ne montraient pas de taux élevé. Cette hypothèse est donc de moins en moins retenue (10,69).

Augmentation du taux en IGF1, hormone de croissance (GH) et insulino-résistance

Comme rappelé précédemment, l'*IGF-1*, produit par la *GH*, joue un rôle important dans la différenciation cellulaire puis dans la prolifération des ostéoblastes tout en inhibant leur apoptose, stimulant ainsi la formation osseuse. Pour cette raison, de nombreux auteurs ont émis l'hypothèse que les patients présentant une maladie de Forestier avaient un taux de *GH* et d'*IGF-1* supérieur à la population générale. Cependant les données sur le sujet restent très controversées. En effet, des études montrent des taux élevés comme par exemple *Denko et al* en 2002 comparant un groupe contrôle avec un groupe Forestier symptomatique et un groupe Forestier asymptomatique, et qui retrouve chez le groupe Forestier symptomatique des taux sanguins de *GH* et *IGF-1* significativement supérieurs aux 2 autres groupes sans différence dans le groupe Forestier asymptomatique (70). Ce même auteur, quelques années plus tôt, a également démontré que, dans le Forestier comme dans l'arthrose, les taux de *GH* étaient plus élevés, sans élévation significative pour l'*IGF-1* (71), puis en 1996 s'est intéressé aux taux de *GH* et *IGF-1* dans le liquide synovial, significativement plus élevés chez les patients atteints d'une pathologie rhumatismale comme l'arthrose ou la maladie de Forestier(72). Cependant d'autres auteurs comme *Altomonte et al* en 1992 ou *Eckertova et al* en 2009, n'ont pas confirmé ces données (73,74). Par conséquent, le nombre d'études actuel ne permet pas de retenir cette hypothèse.

Par ailleurs, du fait que la maladie de Forestier soit souvent associée à l'obésité ou au diabète de type 2, des auteurs ont cherché à mettre en évidence une relation entre maladie de Forestier et insulino-résistance. Ceci a été étudié par plusieurs auteurs, notamment *Mader et al* se servant du taux d'adiponectine (ADP) comme reflet de l'insulino-résistance (un taux bas d'ADP semblant être impliquée dans l'insulino-résistance, le syndrome métabolique, ou l'athérosclérose). Si *Eckertova et al* retrouvaient une insulino-résistance plus importante dans le groupe Forestier, pour *Mader et al* le taux d'ADP chez les patients Forestier n'était pas significativement supérieur (53,74). Par conséquent, cette hypothèse, une fois de plus, ne peut être retenue du fait de données contradictoires. Il faut noter que cela pourrait expliquer l'association maladie de Forestier, obésité et diabète de type 2, ainsi que la néo formation

osseuse à l'origine de la maladie de Forestier puisque, comme dit ci-dessus, l'hyperinsulinémie agirait directement sur le métabolisme osseux (10,57).

Implication des voies de signalisation

La plus récente hypothèse est celle concernant la voie de signalisation *Wnt* et son principal inhibiteur DKK-1. Comme expliqué plus haut, ils jouent un rôle clé dans le remodelage osseux et depuis ces 20 dernières années de nombreuses études à ce sujet sont publiées. Tout d'abord, il a été prouvé qu'un taux élevé de DKK-1 était présent chez les patients avec des polyarthrites rhumatoïdes érosives ou encore des myélomes présentant des lésions ostéolytiques expliquant la lyse osseuse par l'activation de l'ostéoclastogénèse et de l'apoptose des ostéoblastes tout en diminuant leur différenciation cellulaire(36). Par contre, dans la spondylarthrite, où il existe également des néo formations osseuses, des taux bas de DKK-1 ont été mis en évidence. Et des données sur les animaux ont montré qu'un taux diminué de DKK-1 était indispensable à l'ostéoformation dans la spondylarthrite mais aussi dans l'arthrose (57,75). Ainsi des études ont été menées pour chercher à savoir si, chez les patients avec une maladie de Forestier, le taux de DKK-1 était diminué. Mais les données à ce sujet sont contradictoires, et là encore les études manquent. En effet *Aeberli et al* n'ont pas trouvé de taux significativement plus bas chez les patients avec maladie de Forestier alors que *Niu et al* comme *Senolt et al*, eux, démontrent une association entre un taux diminué de DKK-1 et la maladie de Forestier (75–77). Dans leur étude, *Senolt et al* montrent également que plus le taux est bas, plus l'ossification est importante (*Figures 6 et 7*).

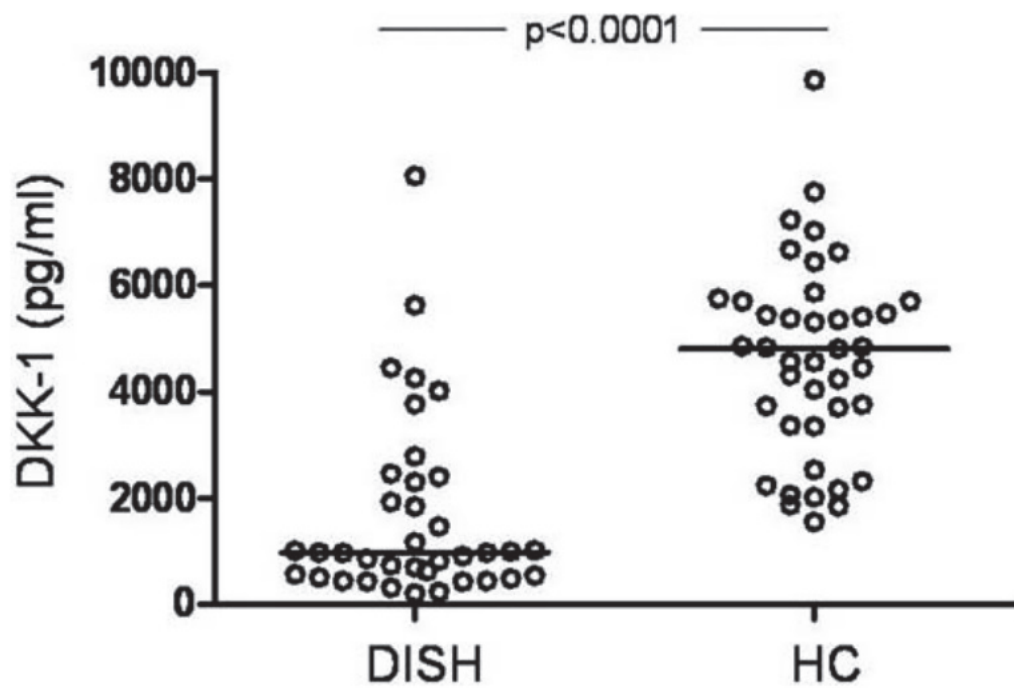


Figure 6 – Un taux significativement plus bas est observé dans la groupe maladie de Forestier (DISH) comparé au groupe contrôle (HC). La barre verticale représentant la médiane.

D'après (77)

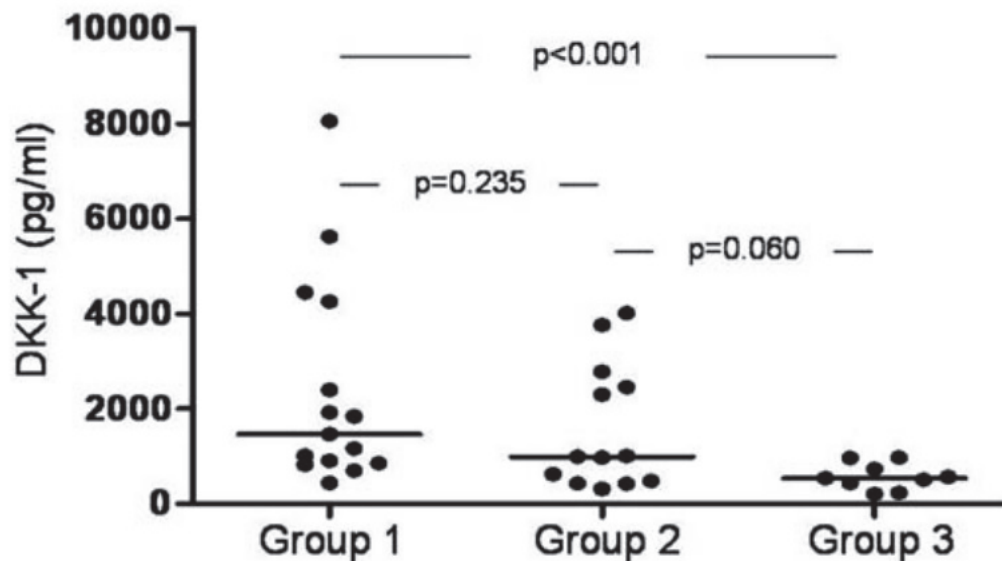


Figure 7 – Les groupes 1, 2 et 3 sont répartis selon la sévérité du Forestier ainsi respectivement les patients présentent 4 pont osseux adjacents au niveau des vertèbres thoraciques, > 4 ponts osseux adjacents au niveau des vertèbres thoraciques et enfin > 4 ponts osseux adjacents au niveau des vertèbres thoraciques + atteinte des vertèbres cervicales. Cette figure montre qu'il existe une corrélation entre le taux le plus bas de DKK-1 et la sévérité de l'atteinte. D'après (77)

D'autres voies de signalisation peuvent être impliquées, comme citées par *Mader et al*, mais n'ont pas été étudiées (10). Par exemple, la voie *nuclear factor κB (NF κB)* dont l'activation via notamment le *TGF- $\beta 1$* , dont le rôle sur l'ostéoblastogénèse a déjà été décrit plus haut, permet la différenciation ostéoblastique. Il paraît intéressant de noter que le *TGF- $\beta 1$* est augmenté chez les diabétiques de type 2, ce qui pourrait expliquer son association avec la maladie de Forestier (78). A noter également la voie *BMP2* ou encore *prostaglandin I2 (PGI2)* ou *endotheline 1* connue pour être un peptide vasoactif régulant la calcification vasculaire qui s'exprime également dans les ostéocytes, ostéoblastes et ostéoclastes (10). Mais tout cela nécessiterait des études dédiées.

Facteurs génétiques

La question d'une prédisposition génétique s'est également posée. Tout d'abord aucune étude n'a mis en évidence un lien avec le HLA B27 majoritairement présent dans la spondylarthrite. Cependant des cas familiaux ont été rapportés laissant supposer l'implication d'un gène (79). La seule étude positive sur le sujet est une étude japonaise mettant en évidence un certain polymorphisme du gène *COL6A1* chez les patients atteints de maladie de Forestier japonais mais non chez ceux d'origine tchèque. Ce gène codant pour une chaîne α du collagène de type VI, est aussi connu comme le gène responsable de l'ossification de ligament longitudinal postérieur (OLLP), atteinte souvent associée avec la maladie de Forestier. Ainsi dans cette étude, il a été démontré une association significative entre *COL6A1* et maladie de Forestier bien que l'association était plus forte chez les patients présentant seulement la maladie de Forestier comparé à ceux présentant Forestier + OPPL (80).

Si l'on résume toutes ces hypothèses (*Figure 8*), même si certaines semblent prometteuses, l'état actuel des données ne permet pas d'explication physiopathologique certaine.

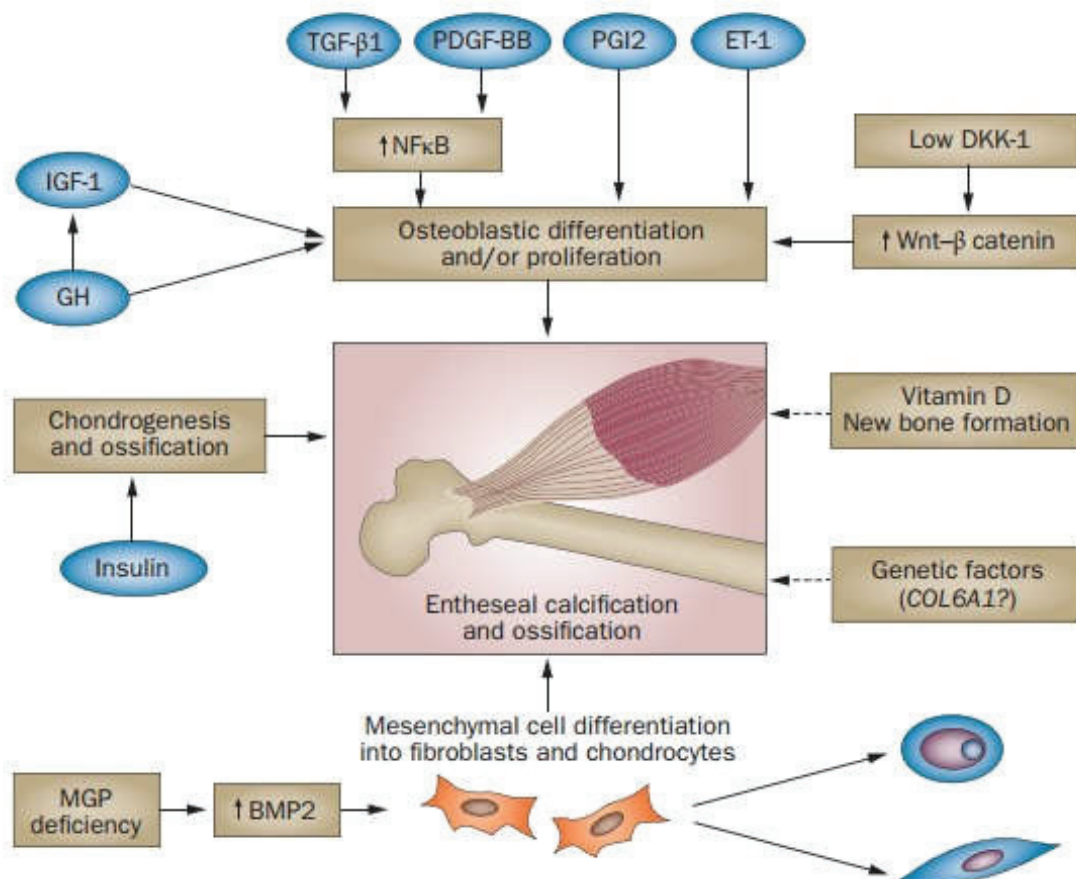


Figure 8 – Résumé des différentes hypothèses physiopathologiques avec l'action de chaque facteur suspecté d'agir sur la formation osseuse dans la maladie de Forestier d'après (10)

Rôle des facteurs mécaniques

Pour finir, la prédisposition de la formation des ponts à se faire sur la droite du rachis, serait en lien avec les pulsations de la crosse aortique prévenant l'ossification intervertébrale sur le côté gauche (10). En effet, quelques cas rapportés de Forestier qui présentaient des ponts osseux à gauche de la colonne thoracique et non à droite, présentaient aussi un situs inversus totalis (position du cœur et de la crosse de l'aorte à droite) (81,82). Une étude à ce sujet a été menée très récemment par *Mori et al*, et, grâce à une étude scannographique, a mis en évidence que dans 50% des cas l'ossification du ligament longitudinal antérieur (OLLA)

était à distance de l'aorte et dans 50% des cas adjacente à l'aorte thoracique. Mais, même dans ce dernier cas, il persistait une légère distance et la paroi de l'aorte n'était pas touchée (*Photo5*). Pour cela, les auteurs semblent également convaincus du rôle mécanique des pulsations aortiques pour éviter l'extension de l'ossification du ligament (83).

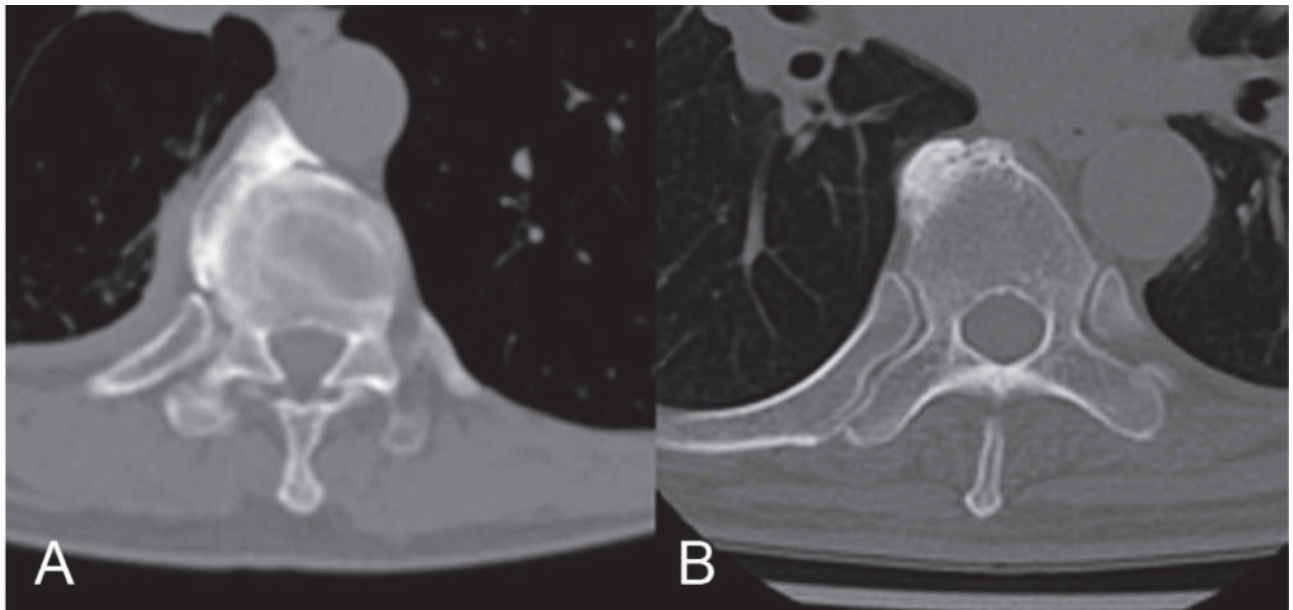


Photo 5 – A] Ossification du ligament longitudinal antérieur (OLLA) adjacente à l'aorte sans pour autant déborder sur la paroi aortique, B] OLLA à distance de l'aorte. D'après (83).

5. Différentes atteintes

a) Atteinte rachidienne

L'atteinte rachidienne est la principale atteinte de la maladie de Forestier. Sa présence est indispensable au diagnostic.

Rappels anatomiques

Avant de la décrire, quelques rappels anatomiques fondamentaux sur le rachis dans sa globalité. Il est composé de 3 parties : 7 vertèbres cervicales, 12 thoraciques, 5 lombaires, soit 24 vertèbres s'articulant entre elles. Chaque vertèbre est séparée d'une autre par un disque intervertébral. Les vertèbres s'articulent en arrière par les apophyses épineuses et transverses. Plusieurs ligaments permettent la mobilité rachidienne (*Figure 9*).

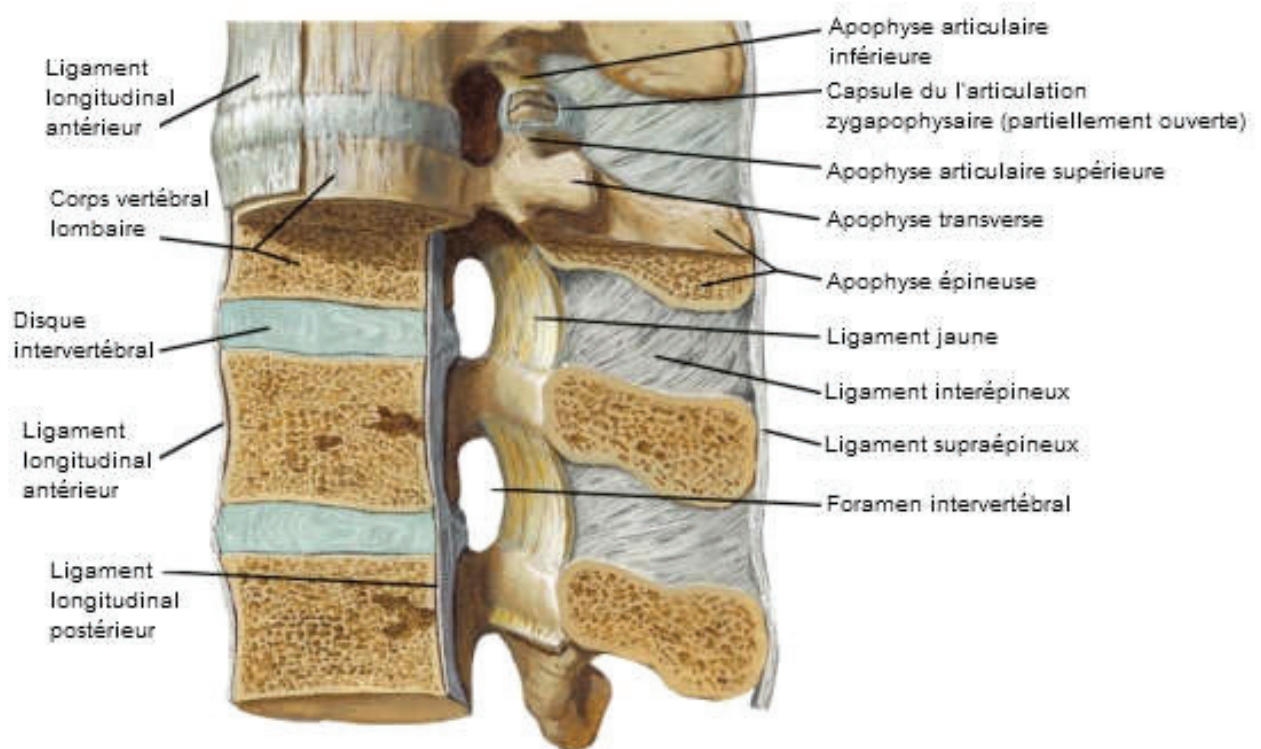


Figure 9 – Schéma anatomique des différents ligaments rachidiens. (Tirés du Netter 2006, planche 158)

L'os vertébral est composé principalement d'os trabéculaire. Celui-ci apporte une résistance importante au rachis notamment lors des forces de compression. Sa corticale est fine sauf en arrière du corps vertébral expliquant une plus grande résistance au niveau du mur postérieur qu'à l'avant du corps vertébral. Les plateaux supérieurs et inférieurs sont concaves.

Le disque intervertébral est un cartilage fibreux adhérent aux plateaux vertébraux adjacents, avec en son sein un nucleus pulposus qui est une masse gélatineuse très déformable mais inextensible entouré d'un anneau fibreux (annulus fibrosus) (*Figure 10*).

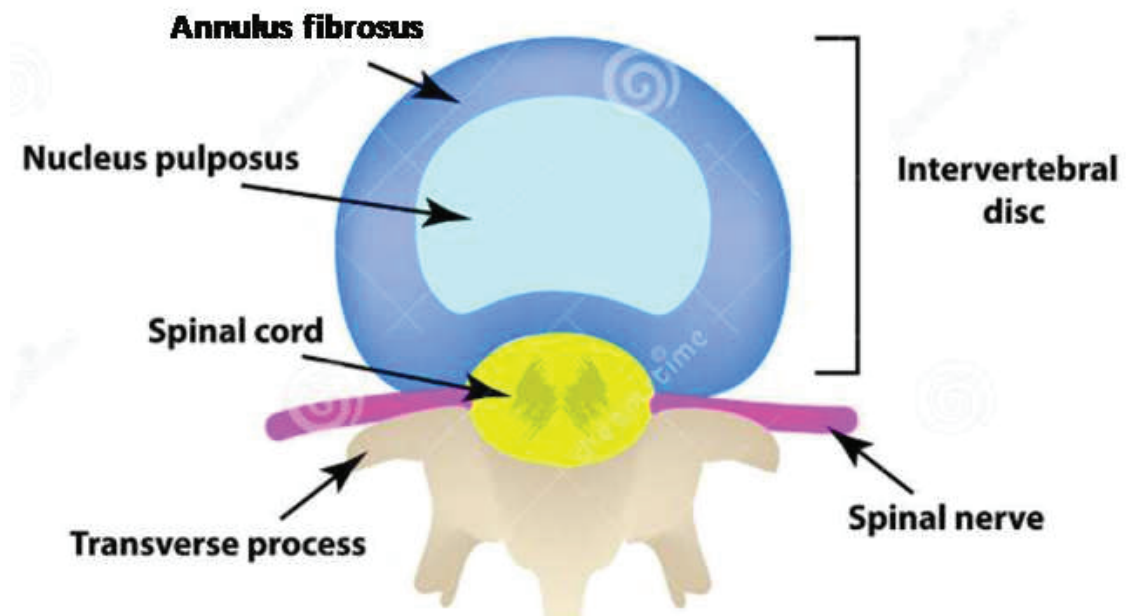


Figure 10 – Anatomie d'un disque intervertébral(84)

Description de l'atteinte

L'atteinte typique dans la maladie de Forestier est l'ossification du ligament longitudinal antérieur avec une atteinte prédominante à droite du rachis. L'ossification est souvent décrite comme épaisse, d'allure coulante ou en « flamme de bougie », avec une épaisseur maximale en regard du disque intervertébral, une orientation verticale et une tendance à la formation d'un pont, en opposition avec les syndesmophytes de la spondylarthrite qui sont fins (19,85). Les espaces intervertébraux les plus atteints sont la partie moyenne et basse du rachis thoracique (*Figure 11 et Figure 12*).

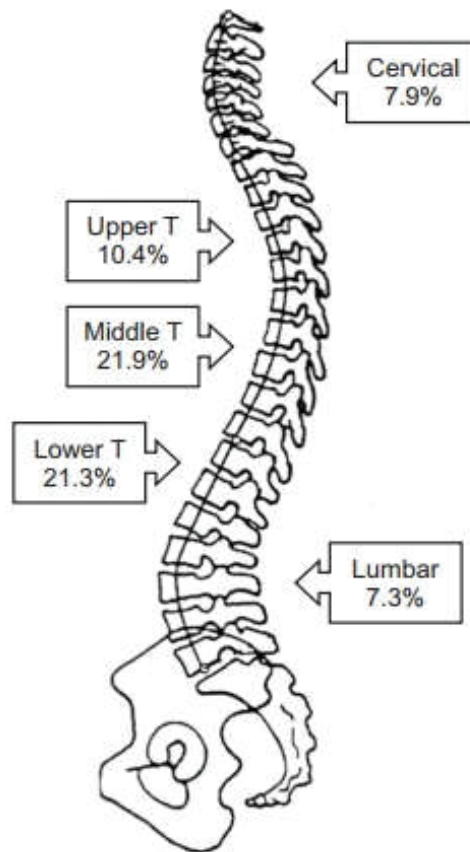


Figure 11 – Prévalence de la maladie de Forestier selon une étude scannographique pan rachidienne répartie sur 5 régions : rachis cervical, haut thoracique, moyen thoracique, bas thoracique et lombaire, selon (2).

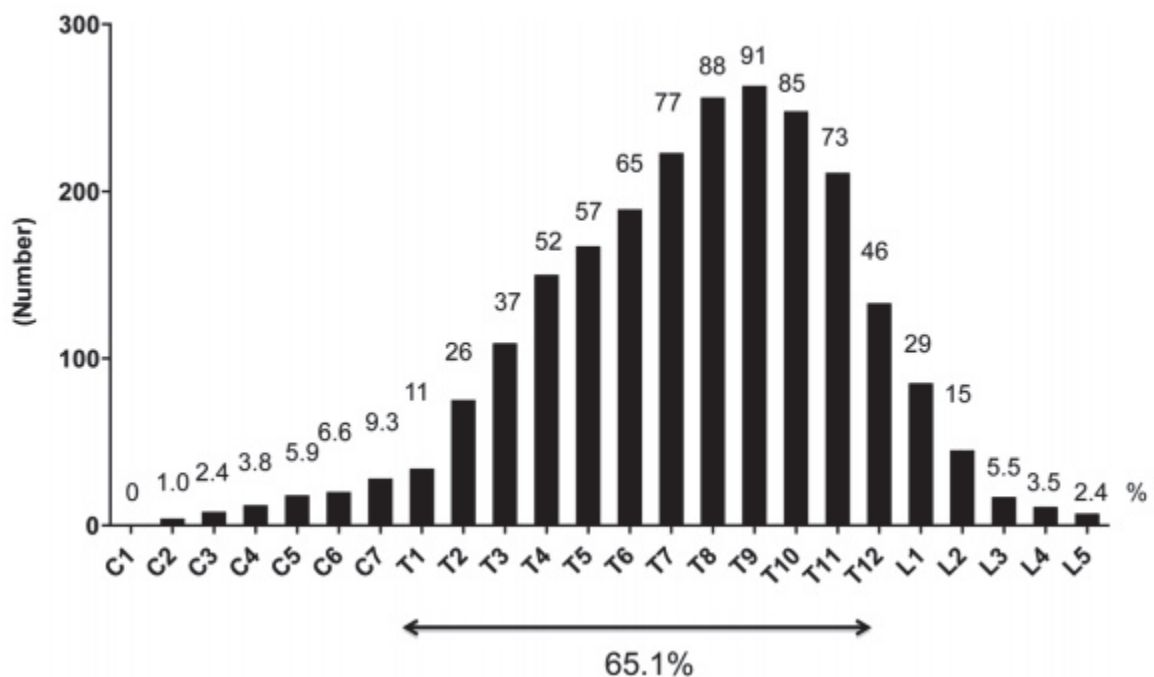


Figure 12 – Prévalence de la maladie de Forestier classée selon le niveau d'atteinte rachidienne selon (4).

Hirasawa *et al* dans leur étude, ont analysé en axial la localisation de l'ossification en T9 (vertèbre la plus touchée selon la figure 12) selon 4 aires : antérieure droite, antérieure gauche, postérieure droite et postérieure gauche. Ceci a permis de mettre en évidence que la zone la plus atteinte est la zone antérieure droite (Figure 13) mais aussi que la zone péri aortique n'était quasiment jamais atteinte, et que la zone postérieure était plus rarement atteinte. Son atteinte augmentait avec l'âge des patients (4).

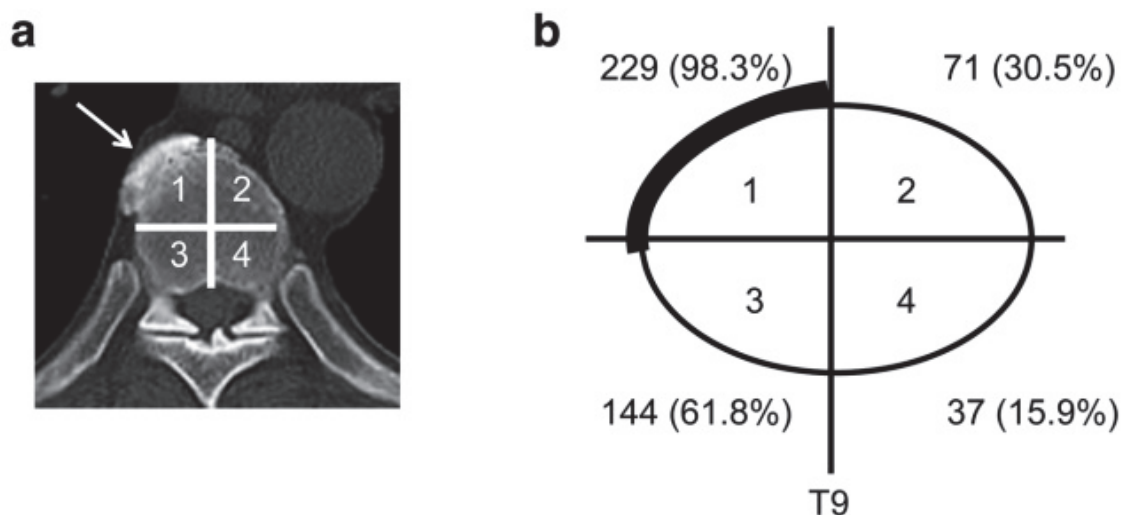


Figure 13 – a) Coupe axiale scannographique passant par T9 découpée en 4 aires : 1 = aire antérieure droite, 2 = aire antérieure gauche, 3 = aire postérieure droite, 4 = aire postérieure gauche, et la flèche désignant l'ossification de ligament longitudinal antérieur. b) Répartition de l'ossification selon les différentes aires chez les 289 patients de l'étude selon l'analyse de T9
D'après (4)

Enfin une étude récente, a permis d'évaluer, par pan rachidien, la prévalence de coexistence d'OLLA avec OLLP et ossification du ligament jaune chez les patients répondant aux critères de maladie de Forestier. Cette association n'est pas rare puisque 22,5% et 37,5% des patients, présentaient respectivement une ossification du ligament jaune et une OLLP (2). Cela est comparable à l'étude de *Mori et al*, qui n'ont étudié que le rachis thoracique et qui retrouvaient une prévalence de 38% d'ossification du ligament jaune et 7,7% d'OLLP chez les patients avec une maladie de Forestier (86).

Description histologique

Certains auteurs se sont intéressés à l'aspect histologique de cette ossification. La première description histologique remonte à l'observation de Forestier et Rotès-Quérol qui ont étudié 2 squelettes post mortem et ont noté que la composition de cette nouvelle ossification était aussi dense que de l'os cortical, qu'elle était située principalement sur le bord antérolatéral droit des vertèbres, qu'elle pouvait coexister avec des ostéophytes qui eux

prennent leur origine au niveau de l'anneau fibreux du disque intervertébral et s'étendent de façon horizontale et enfin qu'elle semblait indépendante du ligament longitudinal antérieur puisque ce dernier était bien présent mais séparé de l'ossification (17). Ce dernier point est aussi remarqué dans l'étude de *Vernon-Roberts et al* avec une surélévation du ligament longitudinal antérieur par la nouvelle formation osseuse et seulement 15% d'ossification intra-ligamentaire. Ils ont également démontré que 100% des squelettes présentaient une perte étendue d'os trabéculaire du fait d'une ostéoporose, et que la coexistence d'un pincement discal sévère était rare (10%) alors que celle avec des hernies de Schmörl était fréquente (85%) (87). Bien plus récemment *Kuperus et al* ont mené une étude scannographique et histopathologique comparant 10 cadavres étiquetés maladie de Forestier à 10 cadavres témoins. Cela a permis d'observer que les ossifications étaient à 75% liées à l'os cortical des vertèbres, qu'elles avaient une composition mixte d'os cortical et trabéculaire et contenaient majoritairement de l'os tissé. L'espace intervertébral était plus remanié mais pas plus réduit dans le groupe maladie de Forestier que dans le groupe contrôle. A noter également que des anomalies structurales de l'anneau fibreux adjacent aux ossifications étaient fréquemment retrouvées (88). Les différentes caractéristiques histologiques sont résumées dans la *Figure 14*.

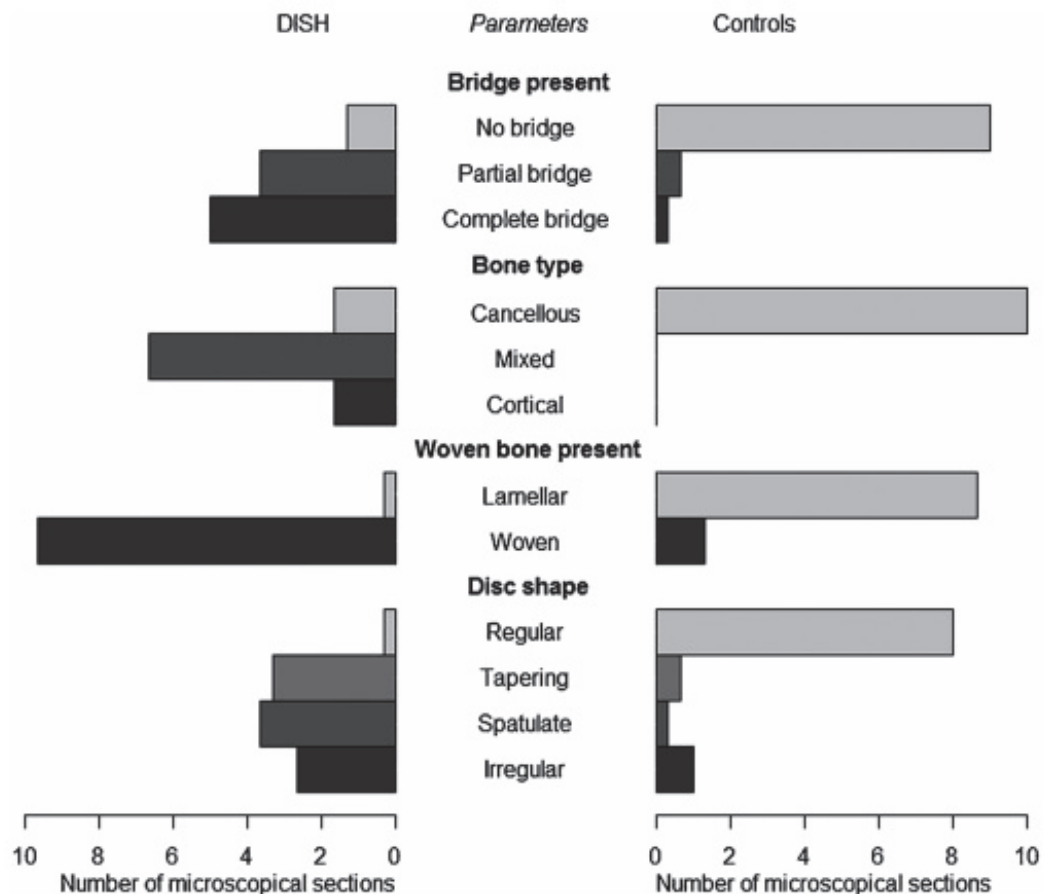


Figure 14 – Résumé des différentes caractéristiques histologiques de la zone ossifiée dans la maladie de Forestier selon (88)-

Traduction : Bone type = type d'os : cancellous = trabéculaire, mixed = cortical trabéculaire / Woven bone present = présence d'os fibreux : woven = fibreux, lamellar = lamellaire / Disc shape = forme du disque plus particulièrement de l'anneau fibreux : regular = régulier, tapering = effilé, spatulate = spatulé/en lame plate, irregular = irrégulier

b) Atteinte périphérique

Rappels anatomiques : les enthèses

L'enthèse est la zone d'insertion dans l'os, des ligaments, tendons et capsule, elle est la jonction entre 2 tissus très différents. Il en existe 2 sortes : les enthèses fibreuses ou directes s'insérant sur les zones diaphysaires ou métaphysaires et les enthèses fibrocartilagineuses s'insérant sur l'épiphyse des os longs ou des petits os (Figure 15). Ces dernières semblent plus impliquées dans les atteintes pathologiques(89).

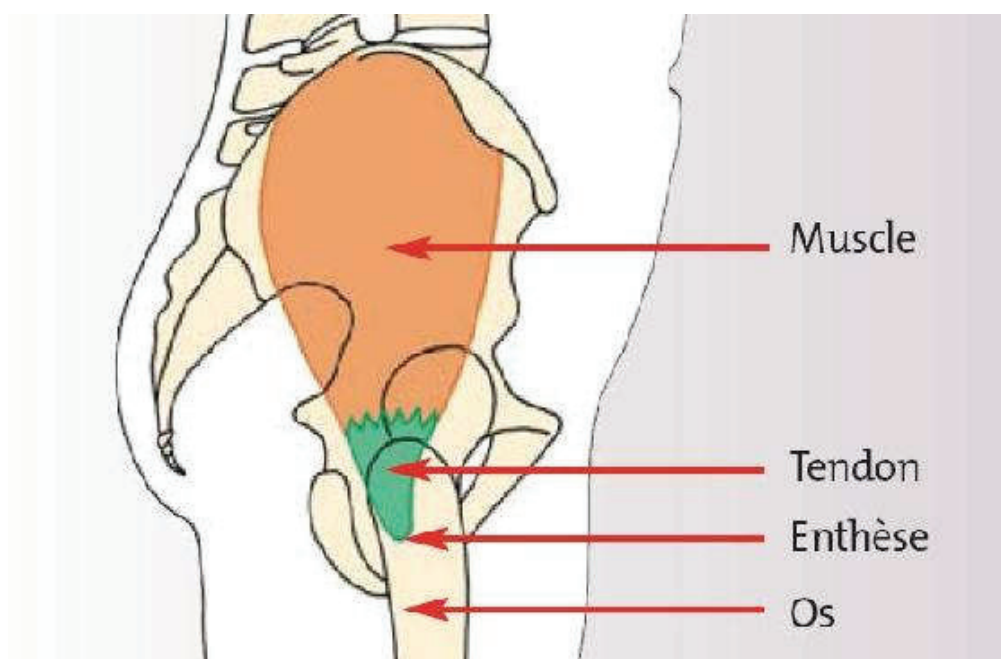


Figure 15 – Schéma de l'enthèse du moyen fessier (90)

Elles ont un rôle mécanique de transmission et dissipation des forces exercées par les tendons et ligaments sur la surface osseuse, zone moins adaptable aux contraintes. Elles sont donc la principale zone permettant le bon déroulement des mouvements multidirectionnels lors de la mobilisation des articulations et soumises à des contraintes physiques importantes et quasi permanentes. Ceci serait une des explications à leur implication dans des phénomènes pathologiques en médecine du sport ou phénomènes dégénératifs avec la survenue d'entésophytes ou encore des atteintes inflammatoires nommées enthésites comme dans la spondylarthrite (91).

Descriptions des atteintes

Bien que l'atteinte prédominante soit l'atteinte rachidienne, de nombreuses études ont mentionné la coexistence d'une atteinte périphérique(92,93). Il n'existe que peu d'études à ce sujet et la difficulté est que la population touchée par la maladie de Forestier est semblable à celle touchée par l'arthrose et par conséquent il est difficile de différencier ces 2 atteintes

surtout devant le peu de descriptions existantes. Certains auteurs ont cherché à intégrer l'atteinte périphérique dans les critères diagnostiques mais pour le moment aucune de ces classifications n'a été retenue. *Mader et al* ont essayé de définir des caractéristiques spécifiques à cette atteinte, (6):

- Atteinte d'articulations non touchées habituellement par l'arthrose
- Une allure très hypertrophique comparée à l'arthrose
- Présence de volumineuses enthésopathies adjacentes aux articulations périphériques
- Et calcification et ossification d'enthèses sur des zones extra articulaires

Mais cela reste flou et peu précis. Elles sont souvent décrites comme larges et symétriques, apparaissant à distance de la jonction os-cartilage (siège plutôt préférentiel des ostéophytes), mais aucun consensus n'existe (36). *Resnick et al*, dans une étude de 1975, ont montré que les atteintes préférentielles étaient le pelvis, le calcanéum, l'olécrane, le tarse et la patella, zones peu fréquemment touchées par l'arthrose (94). Effectivement, on retrouve dans une étude scannographique du pelvis récente, chez 210 patients dont 104 avaient un diagnostic de maladie de Forestier porté grâce aux critères de Resnick, une plus forte proportion d'enthésopathie au pelvis que ce soit au niveau de l'insertion des adducteurs de la symphyse pubienne, du moyen fessier sur le grand trochanter ou la crête iliaque ou encore du tendon sur la tubérosité de l'ischion, en comparaison au groupe témoin (*Photo 6*) (95).

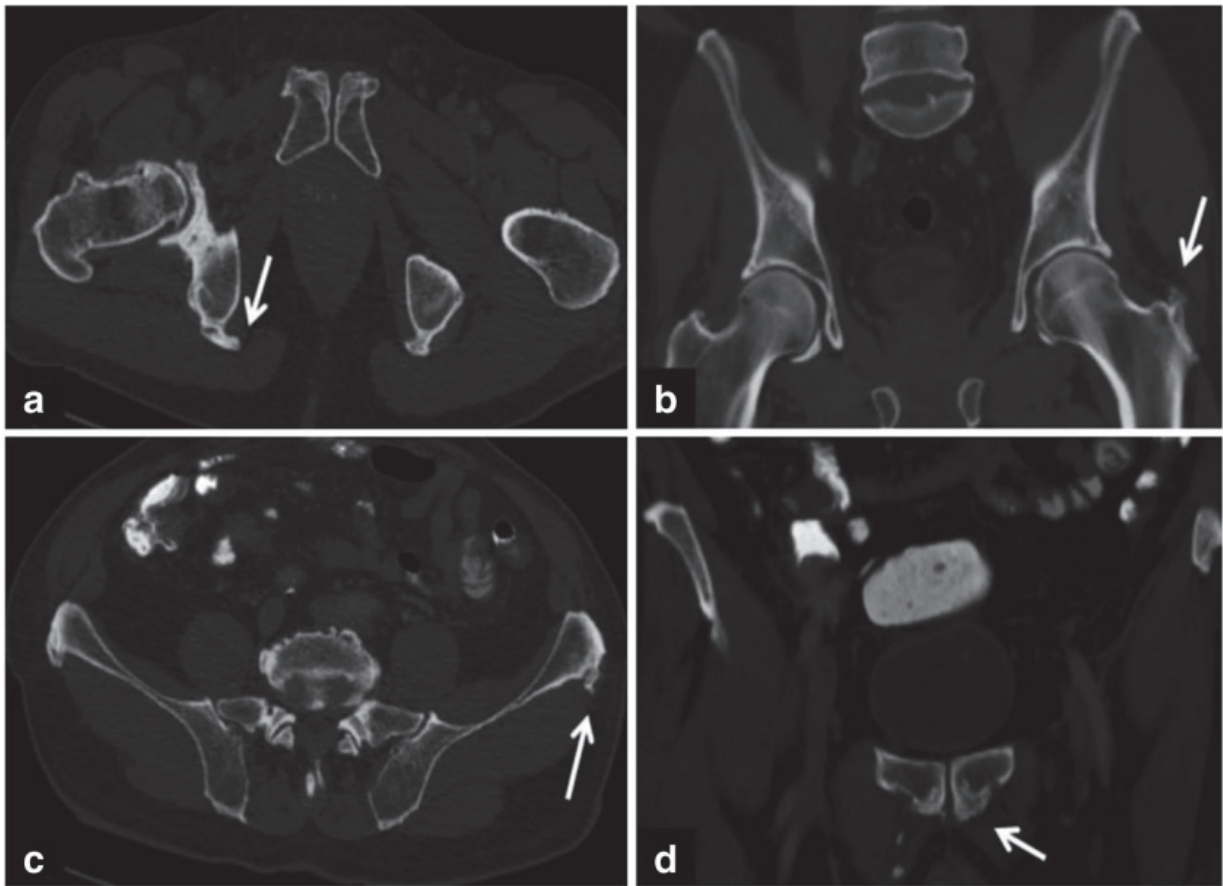


Photo 6 – Coupes scannographiques du pelvis en coupe axiale ou coronale désignant de volumineuses enthésopathies (montrées par les flèches) au niveau : a) de l'attachement du tendon sur la tubérosité de l'ischion, b) de l'insertion du moyen fessier sur le grand trochanter, c) de l'insertion du moyen fessier sur la crête iliaque, d) de l'insertion des adducteurs sur la symphyse pubienne d'après (95).

Une étude à peu près comparable s'est, elle, intéressée aux enthésopathies du coude sur des radiographies standards, montrant ainsi que chez des patients dont le diagnostic de maladie de Forestier, retenu par la présence des critères de Resnick, présentaient plus fréquemment une hyperostose au niveau des épicondyles latéral et/ou médial ou encore de l'olécrane que le groupe contrôle et ce de façon significative (respectivement 78,8% versus 48,1%, 72,7% versus 48,1% et 77,8% versus 13,6%) (*Photo 7*) (96). L'atteinte de la tubérosité tibiale et de la patella sont également souvent décrites (*Photo 8*) (6).

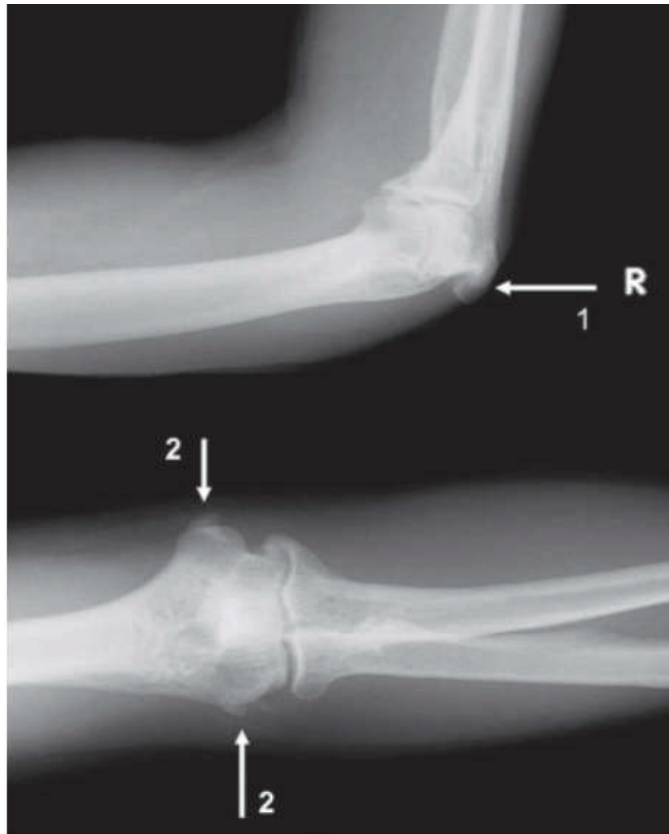


Photo 7 – Exemple d’enthésopathies à la radiographie de l’olécrane (1) et des épicondyles (2) d’après (6).



Photo 8 – Exemple radiographique d’enthésopathies de la patella et de la tubérosité tibiale d’après (6)

Enfin, ces enthésopathies ont fait l'objet d'une étude échographique afin de permettre une meilleure description et l'élaboration d'un score aidant au diagnostic. Ainsi 50 patients dans le groupe Forestier, comparés à 34 patients présentant de l'arthrose sans arguments pour une maladie de Forestier, ont bénéficié d'une échographie de l'apex de la patella, de la tubérosité tibiale, de l'enthèse du tendon calcanéen et de l'aponévrose plantaire sur la tubérosité calcanéenne avec des normes d'épaisseur des zones d'insertion définies pour chaque site (respectivement >6,1mm, >4mm, >5,29mm et >4,4mm). Chaque site bénéficiait d'une étude longitudinale et transversale, en mode B et doppler puissance, cela permettant le calcul d'un score le « Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System » (GUESS) déjà existant dans la spondylarthrite. Il en résultait que le GUESS score total était significativement supérieur dans le groupe Forestier, et que l'aire sous la courbe ROC de ce score révélait une aide significative au diagnostic des enthésopathies dans la maladie de Forestier de 88,53% avec une sensibilité et spécificité de 92 et 70,6% (97). Cela doit être confirmé par d'autres études mais peut être une piste pour permettre un meilleur dépistage des atteintes périphériques dans la maladie de Forestier.

Spécificité de l'atteinte des sacro iliaques

Si les critères diagnostiques de la maladie de Forestier excluent toute atteinte des sacro iliaques, des études récentes ont montré que les deux n'étaient pas contradictoires. Au contraire, il semble qu'une atteinte des sacro iliaques soit fréquente dans la maladie de Forestier en comparaison avec la population générale comme le montre l'étude de *Leibushor et al* (98). En effet, grâce à une étude scannographique comparant les sacro iliaques de patients avec une maladie de Forestier à un groupe contrôle, il existait un nombre significativement plus important de ponts osseux antérieur, postérieur ou au niveau de l'enthèse des sacro iliaques ou encore de fusion articulaire (*Photo 9*) chez les patients avec une maladie de Forestier. Cela semble se confirmer avec une prévalence de 24,91% de patients atteints de maladie de Forestier et 8,05% de spondylarthrite dans une étude de 289 squelettes présentant des ponts au niveau des sacro iliaques (99). Il semble que lorsqu'un

doute entre une atteinte inflammatoire des sacro iliaques, secondaire à une spondylarthrite, et une atteinte en lien avec une maladie de Forestier existe, une IRM permette de différencier aisément les 2 atteintes (26).

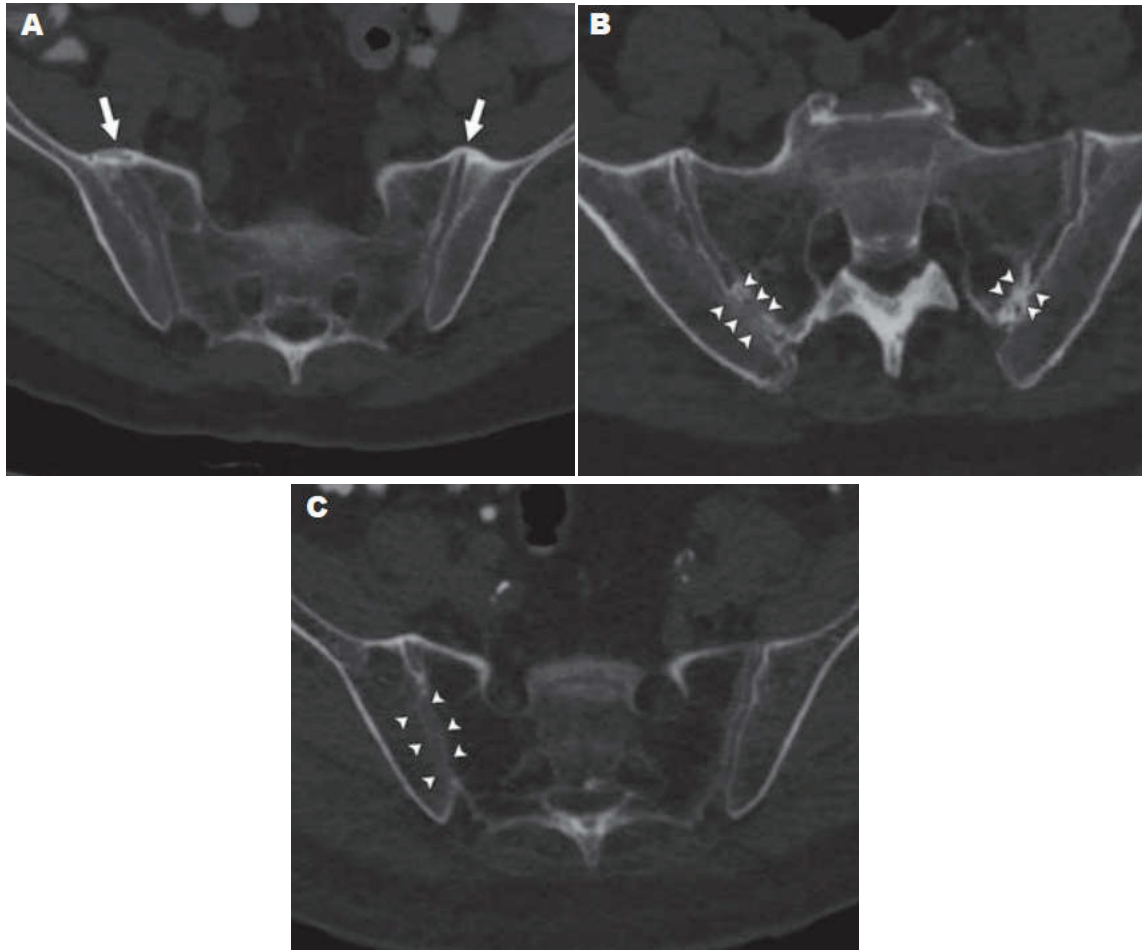


Photo 9 – Coupes scannographiques axiales de sacro iliaques chez des hommes >70ans présentant une maladie de Forestier avec A) Présence de ponts osseux antérieurs en bilatéral (flèches blanches) et irrégularités osseuses sous chondrales à droite, B) Présence en bilatéral d'une fusion au niveau des enthèses (flèches blanches) avec un pont osseux antérieur à droite, C)Présence d'une ankylose de la sacro iliaque droite avec pont antérieur, et sacro iliaque gauche intact, d'après (98)

6. Evolution de la maladie

Plusieurs études ont suggéré qu'il existait une corrélation entre le degré d'ossification et l'âge du patient, l'ossification évoluant avec le temps et augmentant avec l'âge. Ceci a d'ailleurs valu certaines propositions de critères diagnostiques prenant en compte des stades peu avancés considérant que l'évolution en ferait des stades confirmés de maladie de Forestier un jour ou l'autre. Ceci semble se confirmer dans les études.

Dans une de ces études, 26 patients présentant une maladie chronique nécessitant un suivi scannographique régulier, ont bénéficié d'une évaluation de l'évolution de l'ossification intervertébrale et ce sur différentes coupes scannographiques du rachis dorsolombaire effectuées durant un suivi de 3 à 10ans. Un système de scoring a été mis en place permettant le suivi (système schématiquement résumé dans la *Figure 16*), les reproductibilités intra et inter observateur étaient satisfaisantes. Sur les 24 patients présentant ≥ 1 ossification au 1^{er} scanner, toutes ont connu une progression sur l'évaluation du dernier scanner en comparaison au premier (*Photo 10*) (100). Des résultats semblables sont retrouvés dans l'étude menée par *Baraliakos et al* qui ont suivi des patients avec une maladie de Forestier sur 2 à 6 ans avec des radiographies et là aussi tous présentaient une progression des ossifications de façon significative entre les premières et dernières radiographies (101).

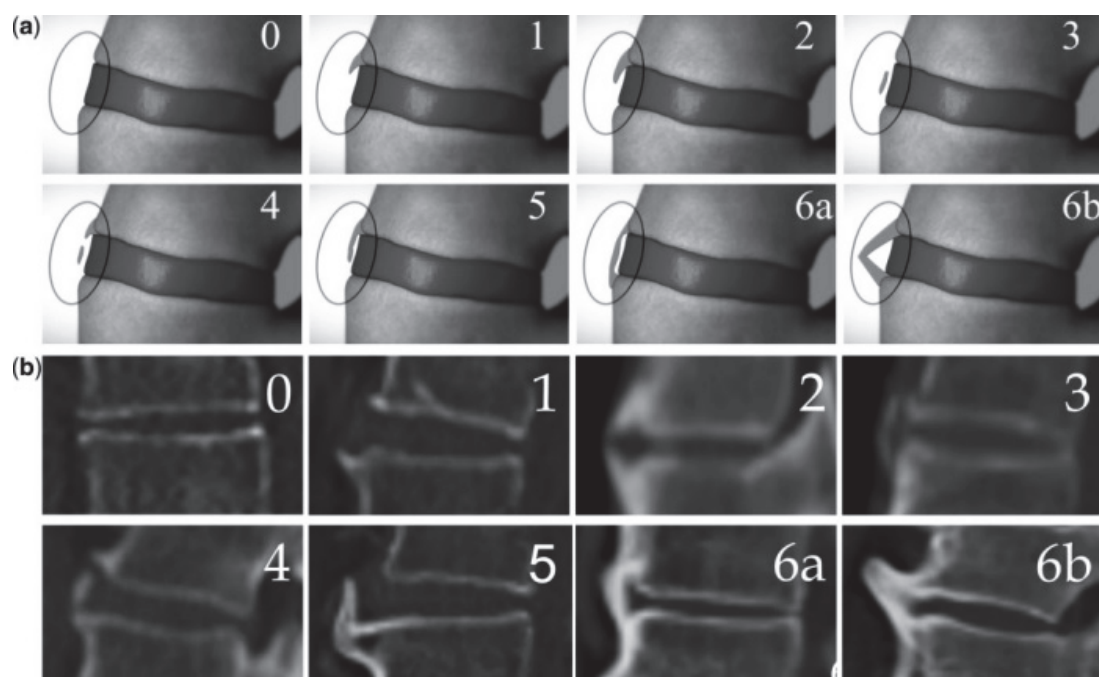


Figure 16 – Schématisation du système de scoring pour suivi de l'évolution des ossification a) schéma et b) correspondance sur coupes scannographiques sagittales, d'après (100)

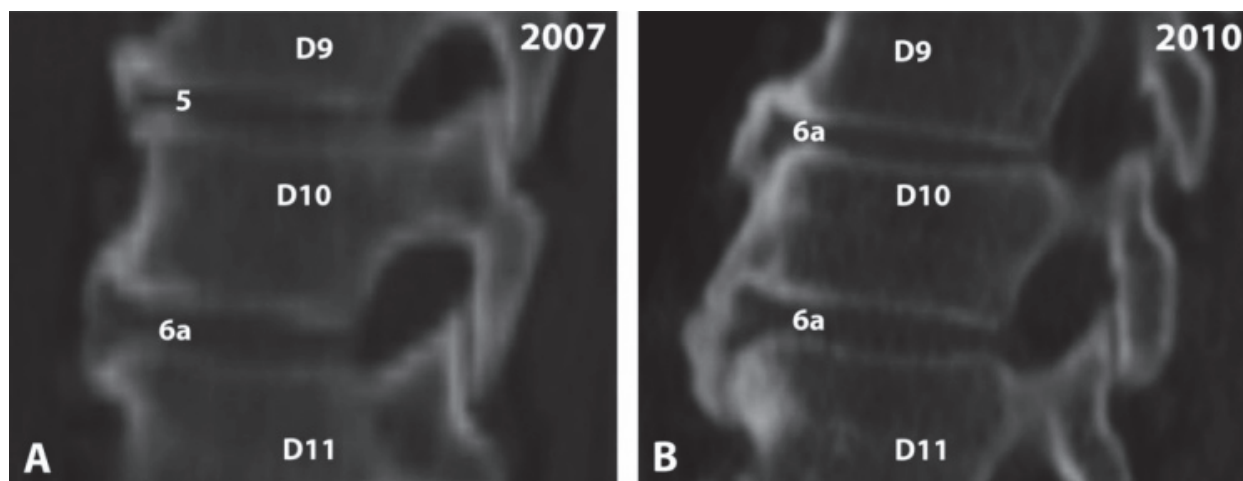


Photo 10 – Exemple de l'évolution des ponts osseux en formation entre D9D10 et D10D11, à noter que si le score entre D10D11 ne change pas, l'ossification se modifie tout de même en épaisseur, d'après (100)

7. Les différentes complications

Très longtemps la maladie de Forestier a été considérée comme une affection asymptomatique, sans conséquences, ce qui explique d'ailleurs le peu d'études sur le sujet. Elle a d'ailleurs été décrite comme occasionnant peu de gêne aux patients par Forestier et Rotès-Quérol (17). Mais des cas rapportés et des études plus récentes semblent apporter de nouvelles informations à ce sujet.

a) Douleur, raideur – Retentissement fonctionnel

La plupart des études démontrent que les patients avec une maladie de Forestier ne sont pas plus douloureux au niveau du rachis que la population générale du même âge. Par exemple, prenons l'étude menée par *Schlapbach et al*, comparant 106 patients avec une maladie de Forestier contre 178 patients sans maladie de Forestier, tous hospitalisés pour d'autres raisons que douleurs rachidiennes. Ils ont tous été interrogés par des médecins, en aveugle, sur la douleur ressentie au niveau du dos et il n'y avait pas de différence entre les deux groupes (102). *Holton et al* ont eux aussi mené une étude semblable sur 298 patients dont 126 avec un diagnostic de maladie de Forestier, les deux populations ayant les mêmes caractéristiques notamment d'âge, étudiant leur niveau de douleur du dos et du cou sur les 12 derniers mois, comparé au groupe contrôle. Là non plus, il n'y avait pas de différence significative de douleurs entre les deux groupes et la tendance semblait plutôt montrer que le groupe contrôle était plus sujet au mal de dos sans que cela soit significatif (103).

Cependant, il semblait logique de penser que les patients aient des répercussions sur leur mobilité et leur souplesse au vu de l'atteinte radiologique pouvant parfois être très étendue. C'est pourquoi certains auteurs ont cherché à évaluer, outre la douleur, la raideur mais aussi le retentissement fonctionnel dans la vie quotidienne de ces patients. Les résultats sont plutôt unanimes sur un retentissement fonctionnel avec une raideur plus importante chez les patients avec une maladie de Forestier, bien que la qualité de vie ne semble pas en être très affectée (9,104). *Mata et al*, en 1997, ont, par exemple, démontré qu'il n'existait pas de différence significative de douleur entre le groupe maladie de Forestier et le groupe contrôle mais que par contre ces patients rapportaient une raideur rachidienne plus importante et que

leur retentissement fonctionnel, évalué grâce à un questionnaire HAQ, était plus important que le groupe contrôle (55). En 2017, *Katzman et al*, ont cherché à confirmer cela et à mettre en évidence le retentissement de façon objective. Ainsi, ils ont évalué d'une part l'activité physique et la sensation de raideur rapportés oralement par les patients dans chaque groupe mais aussi la capacité de marche, de monter des escaliers, de se fléchir, de tenir la station assise sans appui, et la force de préhension, mesurés par des tests physiques en séparant dans chaque groupe les hommes des femmes. Les données auto rapportées montraient une raideur plus importante et une activité physique moins importante chez les patients hommes avec une maladie de Forestier. Pour les données mesurées, il existait une diminution de la force de préhension et de la capacité à se fléchir et à tenir la position assise sans appui dans le groupe homme maladie de Forestier. A noter qu'aucune différence significative n'était observée chez les femmes mais les effectifs étaient très faibles (105).

Pour ce qui est de l'atteinte périphérique, deux études, menées par *Beyeler et al*, ont montré que les patients avec des enthésopathies du coude ou de l'épaule, présentaient de façon significative plus de douleurs que les groupes contrôles (106,107).

De façon globale, il semble exister un retentissement physique surtout en lien avec une raideur importante mais aussi des douleurs enthésitiques. Cependant, les données sont trop peu nombreuses et d'autres études sont nécessaires pour tirer des conclusions.

b) Fracture vertébrale

Biomécanique rachidienne et son rôle dans les fractures vertébrales

L'anatomie du rachis est conçue pour permettre à la fois une grande stabilité et une importante mobilité ainsi que pour résister à des forces et contraintes extérieures importantes. Il doit sa stabilité aux corps vertébraux et au complexe ligamentaire le composant, sa mobilité est surtout assurée par les articulations intervertébrales que l'on appelle « segment mobile », composées du disque intervertébral, des ligaments postérieurs et des articulations postérieures (*Figure 17*).

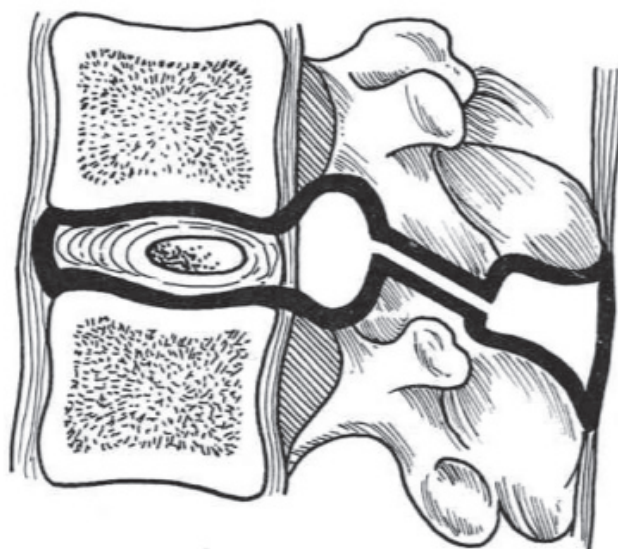


Figure 17 – Schéma d'une articulation intervertébrale ou segment mobile (entourée en gras)

Ce segment mobile autorise les mouvements qui se font dans 3 plans : le plan sagittal avec la flexion/extension, le plan frontal avec les inclinaisons latérales et la rotation dans le plan axial mais aussi la compression et distraction et les glissements d'avant en arrière et transversaux. Tous ces mouvements et le poids supporté par la colonne exercent sur elle des contraintes mécaniques majeures de compression, cisaillement, tension et inclinaison latérale et axiale. Pour y faire face elle est dotée d'une stabilité intrinsèque que constituent la tension permanente dans les ligaments associée à une pression permanente intra discale, et d'une stabilité extrinsèque représentée par l'obliquité des corps vertébraux et la contraction des muscles spinaux et antérolatéraux permettant de diminuer de 30 à 50% la pression sur les disques (108,109).

Lorsque ces forces sont dépassées, il peut survenir des traumatismes comme des fractures vertébrales qui surviennent essentiellement lors de traumatisme en flexion ou en compression. De nombreuses études ont démontré que lors d'une atteinte affectant l'articulation intervertébrale, il existe un dérèglement de la biomécanique et que, face à des traumatismes même faibles, pouvaient survenir des fractures vertébrales. Ainsi la présence d'un espace intervertébral diminué résultant de discopathies est associé (de manière indépendante à la densité minérale osseuse rachidienne) à un sur risque de fracture vertébrale (110,111). Une étude a même démontré une association entre risque de fracture vertébrale et

présence d'ostéophytes (112), cependant ces données sont controversées car d'autres études n'ont pas confirmé cette association (113). Les atteintes des plateaux vertébraux avec présence d'irrégularités, comme dans la maladie de Scheuermann par exemple, semblent aussi associées de façon significative à un risque plus important de fracture vertébrale à moindre traumatisme (114). Enfin, une étude reproduisant les contraintes de compression exercées sur un rachis qui présente déjà une fracture vertébrale a démontré que cela entraînait une augmentation du risque de survenue d'une nouvelle fracture vertébrale (115).

Dans la maladie de Forestier, les forces et contraintes sont modifiées du fait de l'ossification antérieure créant des ponts osseux entre les vertèbres et ce sur plusieurs niveaux adjacents entraînant une ankylose du rachis. De ce fait, le rachis ankylosé perd en flexibilité et la répartition des forces est inégale. La partie ankylosée se trouve semblable à la diaphyse d'un os long agissant face aux contraintes comme un levier et risquant la fracture comme cela a pu être observé dans les rachis ankylosés par la spondylarthrite (116). Par ailleurs, les zones au-dessus mais surtout en dessous de l'ankylose se voient soumises à des forces plus importantes du fait d'une mauvaise absorption et répartition des contraintes exercées (22,116,117).

Association maladie de Forestier et fractures

Plusieurs études ont montré une association avec les fractures vertébrales prévalentes chez les patients présentant un rachis ankylosé par une maladie de Forestier en comparaison à des groupes témoins. La particularité de ces fractures est qu'elles surviennent avec un faible traumatisme, ceci s'expliquant par la modification de la biomécanique, avec des densités minérales osseuses (DMO) lombaires, mesurées par dual energy Xray absorptiométrie (DXA), méthode la plus utilisée en pratique, plus hautes. Elles sont aussi plus à risque de complications.

Pour commencer, la DMO par DXA étant considéré en pratique quotidienne comme l'un des meilleurs facteurs prédictifs de survenue d'une fracture vertébrale (118,119), il est intéressant de noter que des études ont rapportés, chez les patients avec maladie de Forestier, une DMO plus haute au rachis lombaire que chez les patients sans maladie de Forestier. C'est le cas des études de *Westerveld et al*, *Di Franco et al* et *Sahin et al* qui ont montré des DMO significativement plus hautes, respectivement au rachis, au radius, et aux 2 sites : rachis

lombaire et col fémoral dans les groupes maladies de Forestier (39,120,121). Cependant les données à ce sujet sont très peu nombreuses et nécessitent d'autres études pour les confirmer. *Diederichs et al* ont confirmé dans leur étude prospective d'une part la présence de DMO au rachis lombaire plus hautes mais aussi une prévalence des fractures vertébrales significativement augmentée (22). Il est intéressant de noter que dans cette étude, comme dans celle de *Eser et al*, si les mesures par DXA étaient plus hautes, les mesures par scanner QCT, respectivement au rachis et en périphérie, étaient comparables au groupe témoin (22,122). Cela pose le problème de l'interprétation de la DXA dans la maladie de Forestier et de son apport dans la prédiction de survenue de fracture vertébrale, à cause des ossifications qui conduisent à surestimer la DMO.

D'autres études ont observé une association à la fracture vertébrale et se sont intéressées à leur localisation et leurs potentielles complications. *Westerveld et al*, par une revue de la littérature sur les patients atteints de maladie de Forestier présentant une fracture vertébrale, ont retrouvé que 69,1% de ces patients avaient présenté la fracture après un faible traumatisme (chute de leur hauteur), 60% des fractures étaient localisées au rachis cervical contre 35% au rachis thoracique et 5% au rachis lombaire, cela s'expliquant par la grande quantité de case reports sur l'atteinte cervicale dans la littérature et que les cas de fractures cervicales étant plus souvent compliquées, sont plus souvent rapportées. Enfin 64% des fractures étaient au niveau du corps vertébral (*Photo 11*) contre 35% en transdiscal (*Photo 12*), 40% se sont compliquées sur le plan neurologique et 54,5% ont été traitées chirurgicalement contre 45,5% traitées par immobilisation (corset, collier cervical) (123). Une autre revue de la littérature a mis en évidence la survenue de fractures le plus souvent dans le rachis ankylosé ou à la jonction rachis ankylosé/rachis mobile avec, là aussi, une prédominance de fracture des corps vertébraux, ceci démontrant l'implication de la modification de la biomécanique par l'ankylose favorisant la fracture. Les fractures survenaient aussi plus fréquemment au rachis thoracique et lombaire et par mécanisme d'hyperextension (124). Les études semblent montrer que ces fractures ont un fort risque de complications neurologiques avec, par exemple, 75% de complications neurologiques pour les fractures cervicales contre 33% en thoracique et lombaire et 23% pour la charnière thoraco lombaire (117).

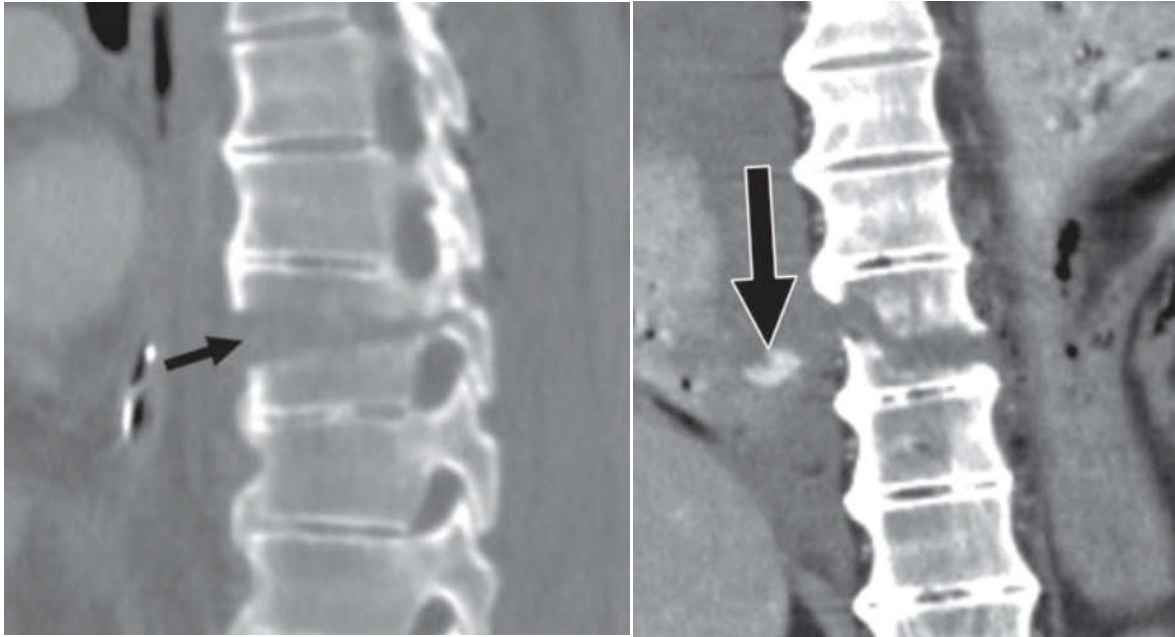


Photo 11 – Exemple d'un patient présentant une maladie de Forestier avec fracture transverse du corps vertébral de T7, dans la région ankylosée, sur un scanner en vue sagittale à gauche et coronale à droite avec visualisation sur cette coupe d'une extravasation signalée par la flèche, d'après (124)



Photo 12- Exemple d'une patiente avec une maladie de Forestier et une fracture cervicale transdiscale dans la zone ankylosée, d'après (124)

Okada et al dans leur étude ont détaillé la répartition des niveaux des fractures avec une prédominance des fractures au niveau de la charnière thoraco lombaire (*Figure 18*) (125).

Toutes les études ci-dessus s'accordent sur l'importance de la réalisation d'un scanner dans un contexte de fracture chez un patient avec une maladie de Forestier afin d'en étudier les possibles complications et de ne pas méconnaître une fracture instable pouvant occasionner des dommages neurologiques.

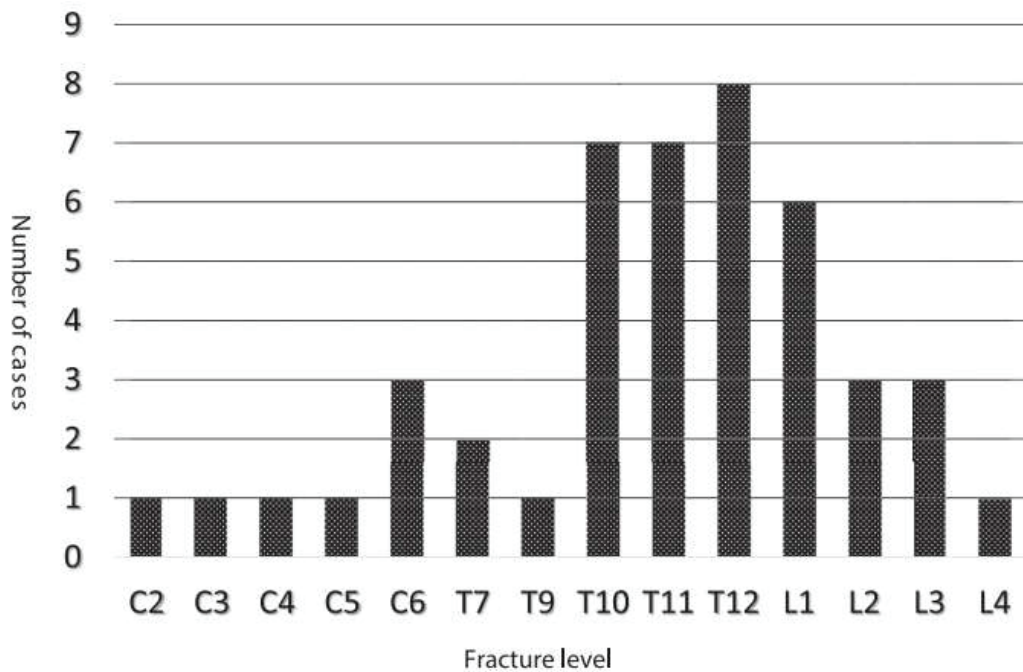


Figure 18 – Répartition des fractures vertébrales dans l'étude de Okada et al (125)

c) Phénomènes compressifs

Compression neurologique

Les complications neurologiques restent rares mais quelques cas de myélopathie cervicale ou de canal lombaire rétréci ont été rapportés dans la littérature. Le plus souvent, ils sont dus à la présence, en plus de l'ossification antérieure, d'une ossification du ligament longitudinal postérieur ou du ligament jaune venant ainsi réduire la canal cervical ou lombaire avec retentissement neurologique possible (126–129). Un rare cas de spondylolisthésis antérieur thoracique en T10-T11, segment mobile avec présence de ponts osseux sus jacent, mis sur le compte de l'augmentation des contraintes portées sur ce segment mobile du fait de l'ankylose vertébrale des étages du dessus, a été rapporté. Il n'était pas rapporté à cet étage d'ossification du ligament postérieur ou jaune. Il existait une compression médullaire en regard nécessitant une prise en charge chirurgicale ayant permis la résolution des symptômes (*Photo 13*) (130).

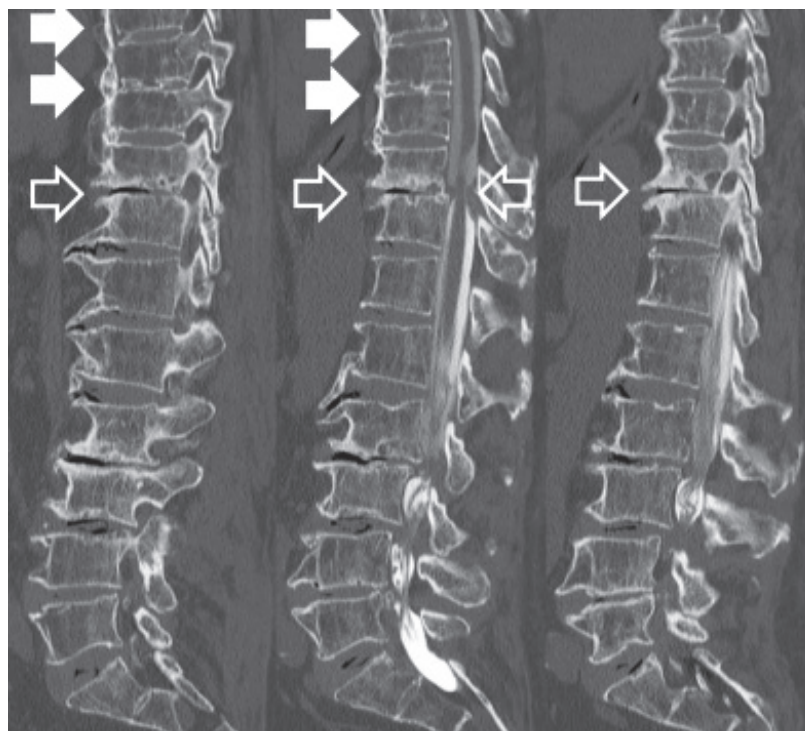


Photo 13–Myéloscanner retrouvant une compression médullaire sur spondylolisthésis antérieur de T10 sur T11 (montré par la flèche aux contours blancs) avec une ankylose des étages du dessus par la maladie de Forestier (montrée par les flèches blanches remplies), d'après (130)

Spécifiques de l'atteinte cervicale : dysphagie, dysphonie, dyspnée

L'atteinte cervicale peut se compliquer de phénomènes compressifs responsables de dysphagie ou de dyspnée du fait de compression sur l'œsophage et/ou la trachée par une volumineuse ossification antérieure. Ces atteintes semblent compliquer environ 30% des atteintes cervicales de la maladie de Forestier et peuvent en être le seul symptôme (131,132). Il semble que cela soit peu connu et qu'il existe un retard diagnostique et de prise en charge chez ces patients. Par exemple, *Yoshimatsu et al* rapportaient le cas d'un patient admis pour détresse respiratoire sans aucun point d'appel cardiaque, infectieux ou pneumologique expliquant ces symptômes. Il présentait en fait une volumineuse ossification antérieure allant de C3 à C7 responsable d'une sténose sévère de la trachée et de l'œsophage (*Photo 14*) avec un retard diagnostique de 10jours. A noter la disparition des symptômes après chirurgie pour

ostéophylectomie chez ce patient (133). Les descriptions les plus fréquentes sont celles de dysphagie surnommées dans la littérature « DISHphagie » (DISH étant l'appellation anglophone de la maladie de Forestier pour Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis). Elle est le plus souvent d'apparition progressive et lentement évolutive avec une prédominance aux solides, l'oesogastroscope est le plus souvent normale (134–136). La prise en charge chirurgicale permet de libérer l'œsophage et le plus souvent la disparition de la dysphagie. D'autres atteintes ont été rapportées comme des cas de dysphonie par compression laryngée ou encore d'apnées du sommeil par obstruction des voies aériennes aggravée lors de l'hyper extension du rachis cervical, là encore résolutives après chirurgie visant l'ostéophylectomie(131,137–139).

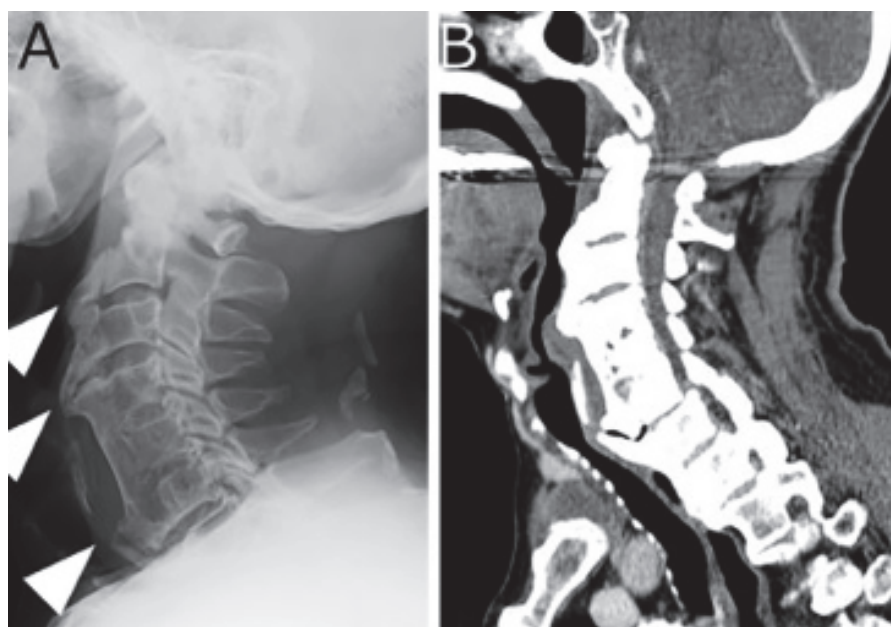


Photo 14 – Radiographie et scanner en coupe sagittale retrouvant la volumineuse ossification antérieure coulante de C3 à C7 (flèches blanches) responsable d'une sténose sévère de la trachée et de l'œsophage causant une détresse respiratoire d'après (133)

8. Quelle prise en charge ?

Peu d'études se sont penchées sur la prise en charge adéquate d'un patient avec une maladie de Forestier. Sur le plan symptomatique : antalgiques, AINS, kinésithérapie, perte de poids, en somme une prise en charge semblable à celle dans la spondylarthrite ou l'arthrose paraît logique et est conseillée dans la plupart des études déjà citées.

La prévention des complications et notamment des fractures apparaît indispensable au vu du risque de fracture instable et de l'atteinte neurologique possible. Cela passe par l'évaluation et la prise en charge du risque de chute et du dépistage et traitement de l'ostéoporose. Surtout il faut avoir connaissance du risque de compression neurologique ou au niveau ORL, ou de fracture instable et donc les rechercher dans ce contexte afin d'organiser une prise en charge adéquate.

Pour la prise en charge des fractures, les études rapportent soit une immobilisation rigide soit une prise en charge chirurgicale selon le niveau d'instabilité et/ou les complications existantes, consistant le plus souvent en une décompression/fusion postérieure, parfois des décompressions/fusions circonférentielles ou antérieures, et plus rarement des laminectomies (117,125,140,141).

La prise en charge des phénomènes compressifs neurologiques est chirurgicale avec décompression et ablation des zones ossifiées responsables puis fixation des vertèbres. La chirurgie est aussi souvent indispensable lorsqu'il existe une dysphagie/dyspnée ou autre atteinte ORL compressive. Un algorithme de prise en charge de dysphagie a été proposé par *Sebaaly et al* et est rapporté dans la *Figure 19* (132).

Mader et al insistent également sur la prise en charge des comorbidités: syndrome métabolique, diabète, hypertension, obésité, qui semblent favoriser la maladie de Forestier, et recommandent donc un contrôle maximal de ces facteurs de risque (6).

Enfin, la véritable question est comment ralentir voire stopper l'évolution, l'accroissement de ces ossifications pour en éviter ses complications ? L'absence de connaissance sur la physiopathologie exacte est un frein pour répondre à cette question. Plusieurs pistes pourraient être explorées comme des traitements influant sur des facteurs favorisant l'ostéoblastogénèse, mais cela doit faire l'objet de plus d'études (*Figure 20*) (6).

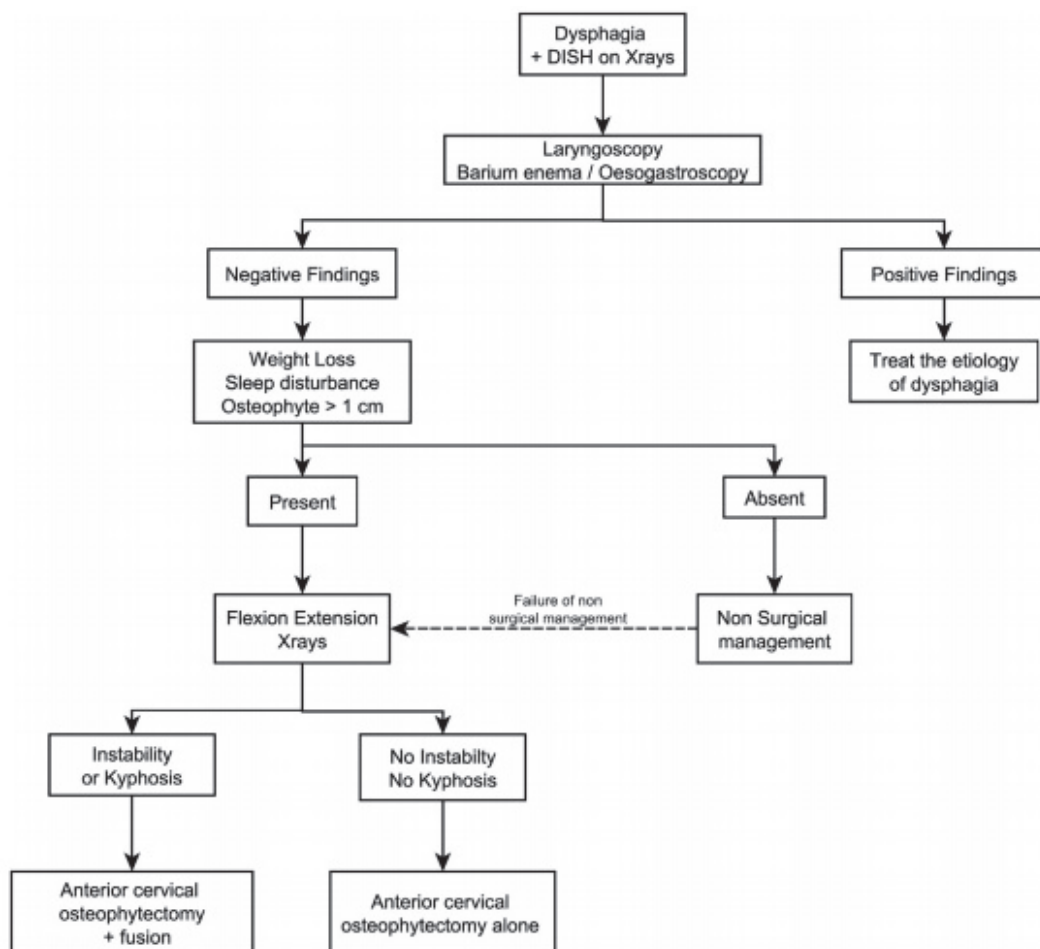


Figure 19 – Algorithme décisionnel pour décision de prise en charge d’une dysphagie en lien avec la maladie de Forestier d’après (132)

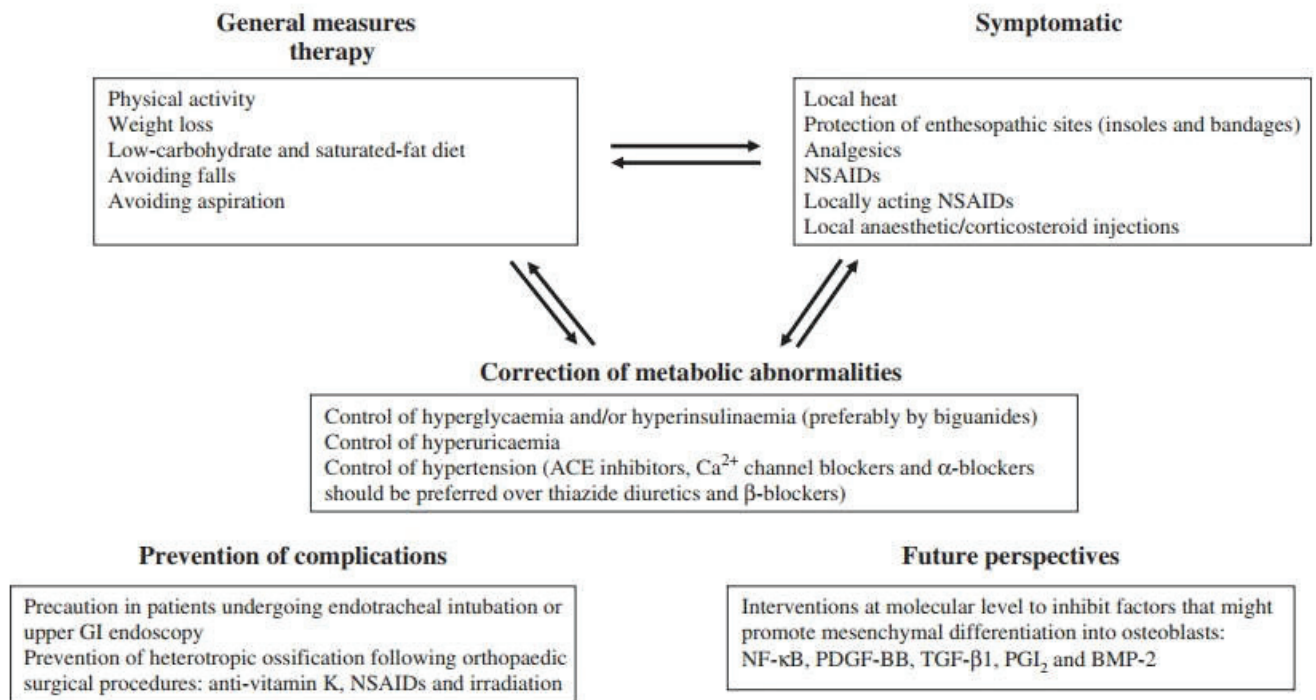


Figure 20 – Résumé de proposition d'une prise en charge globale d'un patient avec une maladie de Forestier d'après(6).

II- ETUDE : Article soumis

1. Résumé

Introduction La maladie de Forestier concerne 4 à 35% de la population générale après 50 ans, et se manifeste par une ossification des ligaments vertébraux ou des enthèses en périphérie. Le sujet est peu étudié mais certaines études ont suggéré un risque augmenté de fracture vertébrale chez ces patients.

Objectif Analyser la densité minérale osseuse (DMO) et le risque de fracture vertébrale et non vertébrale chez des hommes présentant une maladie de Forestier en comparaison aux hommes sans maladie de Forestier.

Matériel et Méthodes Parmi 782 hommes de 50 à 85 ans, 164 avaient une maladie de Forestier selon les critères de Resnick. Ils ont été suivis prospectivement durant 7,5 ans pour les fractures vertébrales et 10 ans pour les fractures périphériques. Une FV incidente était diagnostiquée sur la radiographie par une diminution d'au moins 20% ou 4 mm de la hauteur du corps vertébral. Les fractures non vertébrales étaient auto-rapportées puis confirmées par les données médicales disponibles. La DMO était mesurée par une ostéodensitométrie aux rayons X (HOLOGIC QDR1500).

Résultats Les patients avec une maladie de Forestier présentaient une DMO augmentée uniquement au rachis lombaire ainsi qu'un sur risque de FV en comparaison aux hommes sans maladie de Forestier (respectivement 10/164 (6.1%) vs. 16/597 (2.7%); $p<0.05$), et ce sans sur risque de fracture non vertébrale. Ceci se confirmait après ajustement sur la présence d'un pincement discal, d'irrégularités des plateaux vertébraux (IPV), sur l'âge, la DMO et la présence de fracture vertébrale prévalente (OR=2.89, 95%CI: 1.15–7.28; $p<0.05$). Enfin, le pincement discal, les IPV et/ou la présence d'une maladie de Forestier, regroupées sous le nom de dysfonction de l'espace intervertébral (DEIV), sont associées à un sur risque de fracture vertébrale (OR=3.99, 95%CI: 1.45–10.98, $p<0.01$). Il existe une tendance à l'augmentation de ce risque avec l'augmentation du nombre de composants de la DEIV. Leur recherche améliore la prédiction du risque de fracture vertébrale ($\Delta_{AUC}=+0.111$, $p<0.05$), en

particulier chez les hommes avec une DMO normale au rachis lombaire ($>0,9\text{g/cm}^2$) ($\Delta_{\text{AUC}}=+0.189$, $p<0.001$).

Conclusion La maladie de Forestier est associée à un sur risque de FV. Son diagnostic et celui des autres composants de la DEIV, semblent améliorer la prédiction de ce risque.

Relationship between diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and fragility vertebral fracture – A prospective study in older men.

A Guiot^{1,2}, C Estublier^{3,4}, M Gaude^{1,2}, P Szulc³, R Chapurlat^{1,2,3}

PS and RC are co-senior authors

¹ Service de Rhumatologie, Hôpital Edouard Herriot, Pavillon F, 5 place d'Arsonval, 69003 LYON

² Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine, 8 avenue Rockefeller, 69008 LYON

³ INSERM, Hôpital Edouard Herriot, Pavillon F, 5 place d'Arsonval, 69003 LYON

⁴ Service de Rhumatologie, Hôpital Lyon Sud, 165 Chemin du Grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite

Corresponding author:

Anaïs Guiot

Service de Rhumatologie

Hôpital Edouard Herriot, Pavillon F,

5 place d'Arsonval,

69003 LYON

Téléphone: 04.72.11.74.79

Email: anais.guiot@chu-lyon.fr

ABSTRACT

Objective To analyze the risk of incident vertebral and non-vertebral fracture in men with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH).

Methods In 782 men aged 50-85, DISH was diagnosed using Resnick's criteria. In men followed prospectively for 7.5 years, a radiographic incident vertebral fracture was defined by a decrease of $\geq 20\%$ or $\geq 4\text{mm}$ in any vertebral height vs. baseline. Self-reported incident non-vertebral fractures were confirmed by medical records.

Results Men with DISH had higher BMD at the lumbar spine ($p < 0.05$), but not at other skeletal sites. After adjustment for confounders including disc space narrowing (DSN) and endplate irregularity (EI), vertebral fracture risk was higher in men with DISH vs. men without DISH ($\text{OR} = 2.89$, $95\% \text{CI}$: $1.15 - 7.28$; $p < 0.05$). DISH and low spine BMD were each associated with a higher vertebral fracture risk. The vertebral fracture risk was higher in men who had both DISH and severe DSN. DISH and EI were each associated with higher vertebral fracture risk. DISH, DSN and EI define the intervertebral space dysfunction (IVSD), which was associated with higher vertebral fracture risk ($\text{OR} = 3.99$, $95\% \text{CI}$: $1.45 - 10.98$, $p < 0.01$). IVSD improved the vertebral fracture prediction ($\text{AUC} = +0.111$, $p < 0.05$), mainly in men with higher spine BMD ($> 0.9 \text{g/cm}^2$) ($\text{AUC} = +0.189$, $p < 0.001$). DISH was not associated with the risk of non-vertebral fracture.

Conclusions DISH is associated with higher vertebral fracture risk, independently of other risk factors. Assessment of the IVSD components may improve the vertebral fracture prediction in older men.

Key words: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, vertebral fracture, bone mineral density, ankylosis, spine

1. Introduction

Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) is a frequent disorder in older people. Its prevalence ranges from 4% to 35% according to the studied population (1–4). In contrast to osteoarthritis, it concerns mainly men and involves preferentially the spine (5). DISH was first described by Forestier and Rotès-Quérol in 1950 as senile ankylosing hyperostosis (6). Then, Resnick & al defined the diagnostic criteria: ossification and calcification of anterior longitudinal ligament over 4 adjacent vertebrae, preservation of the intervertebral disc space, and absence of changes in apophyseal or sacroiliac joints (7). The prevalence of DISH is higher in the elderly and obese subjects (8). However, its pathogenesis is poorly studied (9). Some hypotheses exist, such as high vitamin A concentration (10,11), increased levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) (12), or low concentrations of Dickkopf1 (DKK-1) (13,14).

Ossification of entheses leads to the articular stiffness, back or joint pain, dysphagia or airway obstruction. In spine, ossification is predominant on the anterior longitudinal ligament. It may cause ankylosis and increase the spine fracture risk even after a minimal injury (8,15,16). Consequences may be severe because vertebral fracture is associated with higher mortality, back pain and limited respiratory function (17,18). However, ossifications of ligament may falsely increase bone mineral density (BMD) values as measured by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and limit our ability to evaluate fracture risk in these patients (15,19).

The higher vertebral fracture risk can depend on altered spinal biomechanics. Normal spine favors flexibility and absorbs forces. By contrast, ankylosis leads to the loss of flexibility and results in a structure that behaves like a rigid cylinder unable to adequately dissipating the energy of a traumatic event, even of a minimal trauma, with transient deformity (16,20). Hence, vertebral fractures may be more frequent in DISH, like in other spine affections such as ankylosing spondylitis (AS) (16). Moreover, fractures can be under-diagnosed because of frequent back pain in patients with these diseases (16,20). Studies did not report higher incidence of non-vertebral fracture in DISH and data on BMD at the other sites that lumbar spine are scarce and discordant (15,21).

Severe disc space narrowing (DSN) and endplate irregularities (EI) are associated with higher risk of vertebral fracture (22,23). These abnormalities (DISH, EI, DSN) may alter spinal biomechanics, by inducing intervertebral space dysfunction (IVSD) and increase vertebral

fracture risk regardless of BMD. They may coexist at different vertebral levels in one person and jointly increase vertebral fracture risk (24,25). However, it is not known whether their diagnosis may improve the identification of the individuals at high risk of vertebral fracture.

Therefore, our study has two aims. The former is to evaluate bone status (BMD, vertebral fracture risk, non-vertebral fracture risk) in men with DISH. The latter is to assess the usefulness of the IVSD assessment for the vertebral fracture prediction.

2. Methods

Study population The MINOS study is a single-center prospective study of male osteoporosis initiated in 1995 as a collaboration between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale and health insurance company Société de Secours Minière de Bourgogne (SSBM) (26). The study obtained the authorization of the ethics committee (SSPPRB Lyon A) and was performed according to the 1983 Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all patients. Letters inviting participation were sent in 1995-98 to 3400 randomly selected men aged 51-85 years. Among them, 841 men responded to the invitation and signed the informed consent. The study was performed in 782 patients who had at least one coronal and lateral radiograph and DXA at baseline.

Radiographic assessment of DISH Coronal thoracic and lumbar spine radiographs were obtained at baseline in participants placed in weight-bearing position with a 40-inch tube-to-film distance. Lateral spine radiographs were obtained using a breathing technique, with thoracic films centered at T7 and lumbar films centered at L3. DISH was assessed by one reader (AG) and defined by flowing ossification alongside the antero-lateral aspect of at least four contiguous vertebral bodies, relative intervertebral disc preservation and the absence of apophyseal ankylosis and inflammatory changes of the sacroiliac joints (7). Intra- and inter-reader agreement was good for intervertebral levels ($\kappa=0.76$, 95%CI: 0.68–0.83 and $\kappa=0.74$, 95%CI: 0.65–0.81). For the diagnosis of DISH, the intra- and inter-reader agreement was excellent ($\kappa=1.00$ for both).

Bone mineral density assessment BMD was measured at the lumbar spine, right hip and whole body by DXA (QDR1500, Hologic, Waltham, MA) (27). For the lumbar spine, the coefficient of variation (CV) was 0.33% using a commercial phantom and 0.62% using a human lumbar spine embedded in methyl methacrylate. For the total hip and its components, CV was 0.81–0.94% using a hip phantom. BMD of the distal forearm and ultradistal radius was measured by single-energy X-ray absorptiometry (DTX100, Osteometer, Rodovre, Denmark) (27). CV was 0.47% using a calibration standard. All scans were analyzed manually. Three hip scans and 3 forearm scans with positioning errors were excluded.

Assessment of incident fractures Spine lateral radiographs were performed at baseline, 36 and 90 months. An incident vertebral fracture was defined by a decrease of at least 20% or 4 mm in any vertebral height (anterior, central, posterior) between the follow-up and the

baseline radiographs (28). Non-vertebral fractures were recorded by epidemiological questionnaire every 18 months over 7.5 years and then over 2.5 years by telephone call. Men who dropped out were contacted by telephone and asked about incident fractures. For men who died, information was obtained from their proxy. The non-vertebral fractures were confirmed by verification of medical records. Fractures after severe trauma (accidents, professional traumas) and those of the skull, face, hand and toe were not retained.

Other covariates Weight and height were measured using standard devices (29). Prior low trauma non-vertebral fractures and falls in the year preceding the recruitment were self-reported and not checked. Prevalent vertebral fractures were identified on lateral spine radiographs using Genant's semiquantitative score with a modification for men (28,30). Grade 1 deformities were not included because the distinction between fractures and other spine diseases was not considered to be reliable. Abdominal aortic calcification (AAC) was assessed on lateral X-rays of the lumbar spine using a semiquantitative score (31). AAC score >6 was defined as severe AAC because this threshold was associated with an increased risk of fracture(32).

Disc space narrowing (DSN) and endplate irregularity (EI) assessment DSN and EI were assessed by CE and MG, respectively. At the lumbar spine the intervertebral spaces L1L2 to L4L5 were assessed. At the thoracic spine, two levels with the most severe disease were assessed. A 4-point scale was used: normal, 0; mild, 1; moderate, 2; severe, 3. The total DSN score is the sum of DSN scores for each intervertebral level (0 to 18)(23). Severe DSN was defined as the highest quartile (5+) vs. three lower quartiles (0-4) (23). Endplate irregularities (EI) were assessed at the upper and lower endplates of the vertebral bodies T4 to L4 as a part of the Berlin criteria of Scheuermann's disease (22,33)

Statistical analysis Data were analyzed using SAS 9.3 software (SAS Institute, Cary, NC). Data are presented as mean (SD), number (%) or OR (95%CI). BMD was compared according to the presence of DISH by the analysis of covariance adjusted for age. The association of DISH with the vertebral fracture risk was assessed using logistic regression adjusted for age, BMI, spine BMD, AAC, prior vertebral fractures, DSN and EI. The link of DISH with the non-vertebral fracture risk was assessed using Cox model adjusted for age, BMI, femoral neck BMD, AAC, prior falls and fractures. The link of IVSD with the vertebral fracture risk was assessed by logistic regression adjusted for age, BMI, spine BMD, AAC and prior vertebral fractures (Grades 2&3). IVSD was analyzed as the ordinal category variable (0

to 3 components) and as a dichotomized variable (≥ 1 vs. 0). To assess the ability of IVSD to discriminate between men with or without vertebral fractures, the receiver operating characteristic curves obtained from logistic regression were analyzed. Areas under the curve (AUC) were compared using the non-parametric DeLong test.

3. Results

Baseline characteristics

Among 782 men examined at baseline, the prevalence of DISH was 21.7%. Men with DISH were older and heavier compared to the controls (**Table 1**). Men with DISH had higher median DSN score. BMD did not differ between the groups except for slightly higher BMD at the lumbar spine and whole body in men with DISH.

Association between DISH and vertebral incident fracture

Among the 761 men who had at least one spine X-ray after baseline (164 with DISH), incident vertebral fractures occurred in 26 men (3.4%). The incidence was greater in men with DISH vs. those without DISH (10/164, 6.1% vs. 16/597, 2.7%; $p < 0.05$). After adjustment for age, BMI, lumbar spine BMD, prior vertebral fractures (Grades 2&3), AAC, DSN and EI, DISH was associated with a higher risk of vertebral fracture (OR = 2.89, 95%CI: 1.15–7.28, $p < 0.05$). In men with DISH, vertebral fracture occurred most frequently in the two first lumbar vertebrae under ankylosed spine (**Fig. 1**) whereas intervertebral bridges are predominant between T4 and T12 (**Fig. 2**).

DISH and low spine BMD ($< 0.900 \text{ g/cm}^2$, T-score < -1.5) were each associated with a higher vertebral fracture risk (**Table 2**). However, their coexistence was not associated with a greater increase in the fracture risk compared with the presence of only one of them. DISH and prevalent Grade 2&3 vertebral fractures were each associated with a similar increase in the risk of vertebral fracture. The risk of vertebral fracture was higher in men who had both DISH and severe DSN. Finally, DISH and EI were each associated with a similar increase in the vertebral fracture risk. However, their coexistence was not associated with a greater increase in the fracture risk compared with the presence of only one of them.

Intervertebral space dysfunction (IVSD) and vertebral fracture risk

The vertebral fracture incidence was the lowest (1.6%) in men without IVSD and the highest (10.3%) in men with 3 components of IVSD (trend $p < 0.005$). After adjustment for confounders (age, BMI, BMD, prior vertebral fractures, AAC), the vertebral fracture risk increased with the increasing number of IVSD components and was 19-fold higher in men with 3 components of IVSD vs. men without IVSD (p for trend < 0.001) (**Table 3**). When men with the lowest spine BMD ($< 0.900 \text{ g/cm}^2$, T-score < -1.5) were excluded, vertebral fracture

risk increased with the number of the components of IVSD (OR= 5.32 per component, 95%CI: 2.41–11.77, $p<0.001$).

In order to assess whether the addition of IVSD improves the prediction of vertebral fracture, we compared AUC for the respective models. AUC of the basic model (age, BMI, BMD, AAC, prevalent vertebral fracture) was 0.683 (95%CI: 0.574–0.792) and increased after addition of IVSD (AUC=0.794, 95%CI: 0.713–0.875). The increase was statistically significant ($\Delta_{AUC}= +0.111$, 95%CI: 0.019–0.202, $p<0.05$). When men with spine BMD $<0.900\text{g/cm}^2$ were excluded, AUC of the basic model was 0.669 (95%CI: 0.553–0.784) and increased after addition of IVSD (AUC= 0.858, 95%CI: 0.776–0.939). The increase was statistically significant ($\Delta_{AUC}=+0.189$, 95%CI: 0.093–0.284, $p<0.001$).

Association between DISH and non-vertebral fracture

Among 769 men followed up prospectively (at least one information after baseline over 1.5 to 10 years), 59men sustained at least one non-vertebral fragility fracture. DISH was not associated with the non-vertebral fracture risk after adjustment for age, BMI, femoral neck BMD, prior falls and fractures, DSN, EI and severe AAC (HR= 0.72, 95%CI: 0.33–1.56, $p<0.41$).

Table 1.

Baseline characteristics

	Men with DISH (n = 170)	Men without DISH (n = 612)	p*	p**
Age (years)	68 ± 7	65 ± 7	<0.001	
Weight (kg)	84 ± 13	79 ± 12	<0.001	<0.001
Height (cm)	169 ± 6	169 ± 6	0.37	
BMI (kg/m ²)	29.5 ± 3.9	27.5 ± 3.6	<0.001	<0.001
Prior falls	15 (9%)	66 (11%)	0.46	
Prior fractures	28 (16%)	83 (13%)	0.34	
Grade 2&3 vertebral fractures	12 (7%)	34 (5%)	0.45	
DSN score	3 [1; 5]	2 [0; 4]	<0.001	<0.005
Severe DSN (>4)	49 (28%)	114 (18%)	<0.005	0.06
AAC score	4 [1; 7]	2 [0; 6]	<0.005	0.23
AAC score ≥6	49 (29%)	144 (23%)	0.16	
Bone mineral density (g/cm²)				
Lumbar spine	1.081 ± 0.199	1.019 ± 0.180	<0.001	<0.05
Femoral neck	0.843 ± 0.121	0.841 ± 0.121	0.79	
Trochanter	0.739 ± 0.109	0.735 ± 0.110	0.69	
Total hip	0.968 ± 0.126	0.960 ± 0.131	0.42	
Whole body	1.224 ± 0.115	1.202 ± 0.110	<0.05	
Distal forearm	0.516 ± 0.069	0.521 ± 0.065	0.27	
Ultradistal radius	0.425 ± 0.069	0.428 ± 0.064	0.55	

p* - unadjusted, p** - adjusted for age

Figure 1. Levels of vertebral fractures in men with DISH (number of fractures)

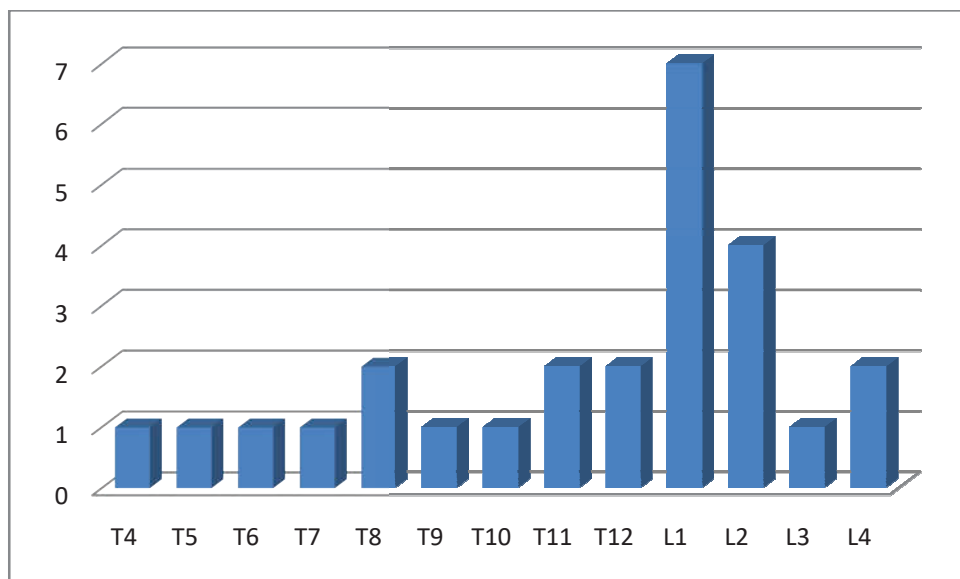


Figure 2 – Distribution of intervertebral bridges (%) according to their levels

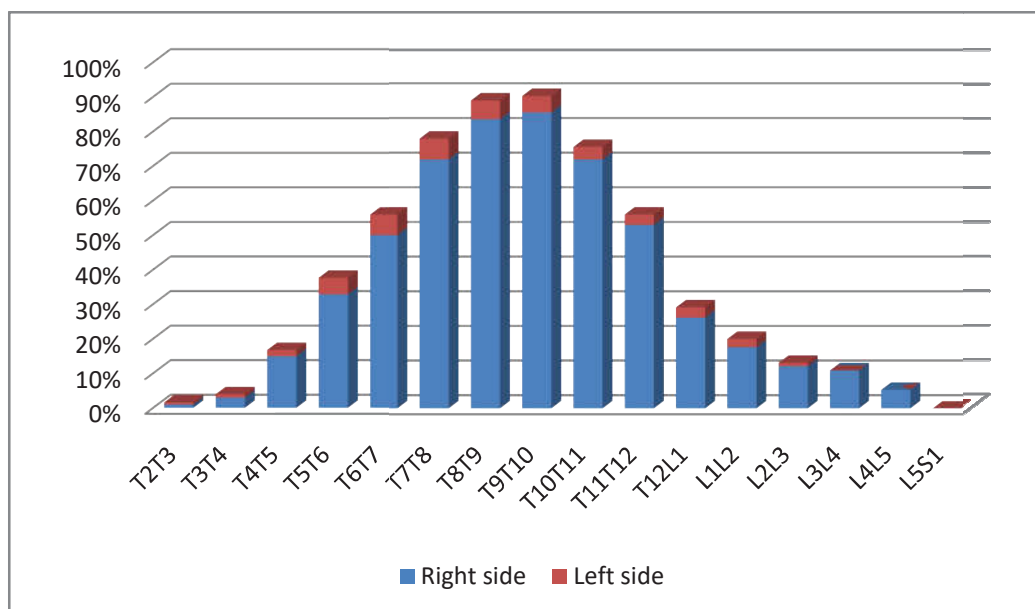


Table 2

Incidence of vertebral fracture according to the presence of DISH and another factor associated with higher risk of vertebral fracture.

DISH ^a	Spine BMD ^b	n/N (%)	OR (95%CI)	p
Absent	≥0.900 g/cm ²	6/447 (1.4%)	1.00	
Present	≥0.900 g/cm ²	8/135 (5.9%)	4.18 (1.35 – 12.97)	<0.05
Absent	<0.900 g/cm ²	9/150 (6.4%)	6.60 (1.18 – 21.64)	<0.05
Present	<0.900 g/cm ²	3/ 29 (10.3%)	7.05 (2.29 – 36.80)	<0.05
DISH ^a	Grade 2&3 ^c	n/N (%)	OR (95%CI)	p
Absent	Absent	12/565 (2.1%)	1.00	
Present	Absent	10/153 (6.5%)	3.98 (1.52 – 10.44)	<0.05
Absent	Present	4/ 32 (12.5%)	4.65 (1.27 – 17.04)	<0.05
Present	Present	0/ 11 (0.0%)	-	-
DISH ^a	Severe DSN ^d	n/N (%)	OR (95%CI)	p
Absent	Absent	14/489 (2.9%)	1.00	
Present	Absent	4/119 (3.4%)	1.46 (0.43 – 4.93)	0.52
Absent	Present	2/108 (1.9%)	0.87 (0.17 – 4.53)	0.19
Present	Present	6/ 45 (13.3%)	11.60 (3.25 – 41.46)	<0.001
DISH ^a	Endpl. Irreg. ^e	n/N (%)	OR (95%CI)	p
Absent	Absent	5/371 (1.4%)	1.00	
Present	Absent	5/ 71 (7.0%)	6.73 (1.76 – 25.70)	<0.05
Absent	Present	11/226 (4.9%)	4.09 (1.33 – 12.59)	<0.05
Present	Present	5/ 93 (5.4%)	6.60 (1.66 – 26.33)	<0.05

^aAccording to Resnick's criteria

^bLumbar BMD 0.900 g/cm² corresponds to T-score = -1.5

^cPrevalent vertebral fractures Grade 2&3 vs 0&1

^dSevere disc space narrowing: total DSN score 5+ (highest quartile) vs. 0-4 (three lower quartiles combined)

^eUndulating irregularities of the endplate of vertebral bodies in Scheuermann's disease

Table 3

Presence of intervertebral space dysfunction (IVSD) and risk of vertebral fractures

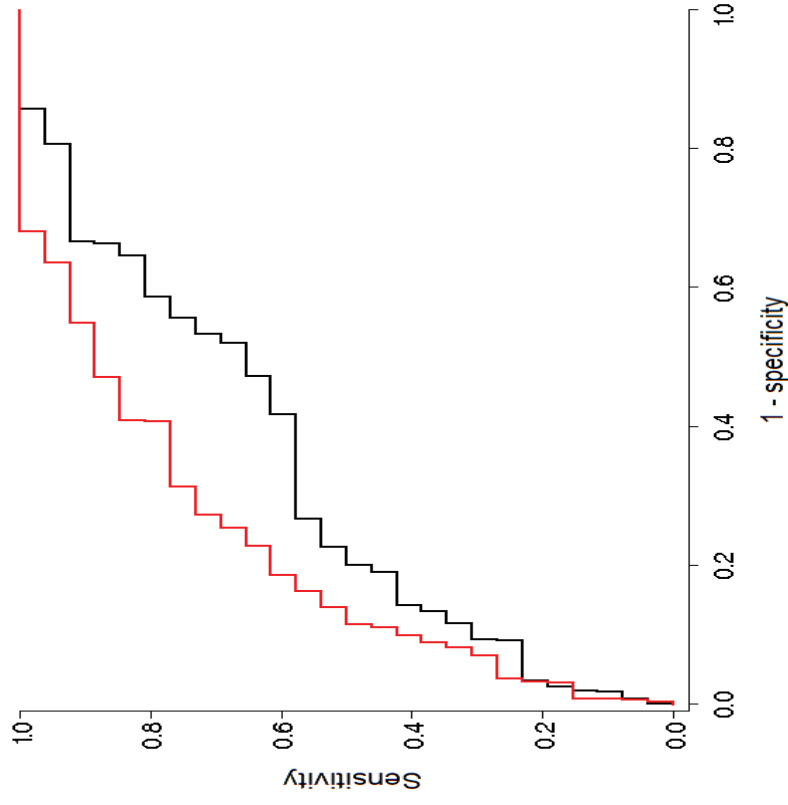
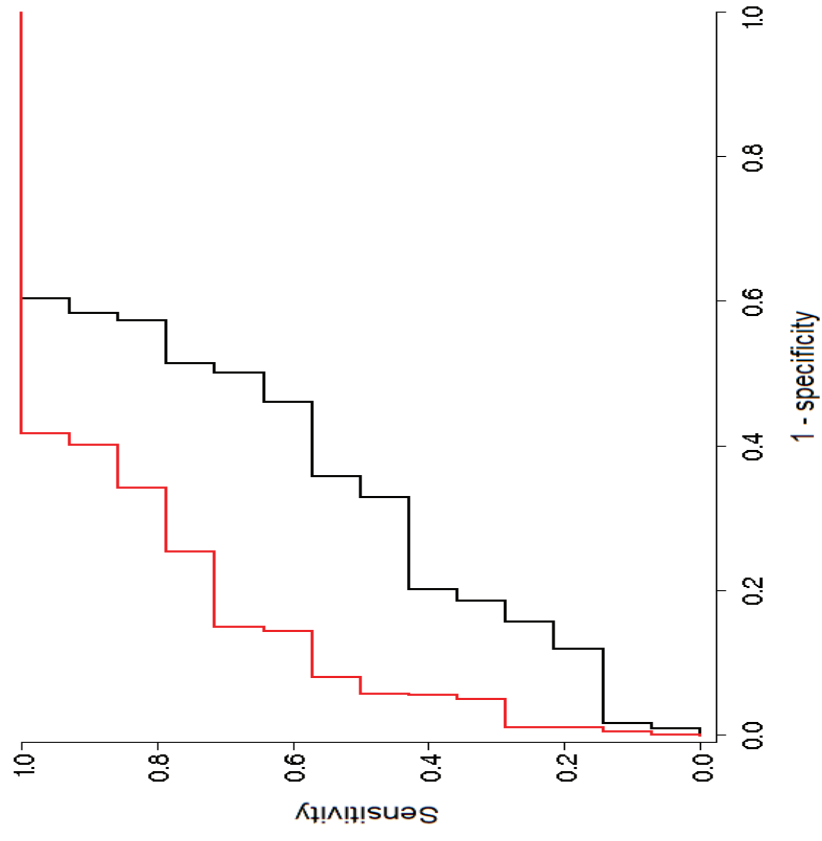
		Adjusted for age	Adjusted for age, BMI, spine BMD	Adjusted for age, BMI, spine BMD, AAC, prior vertebral fractures
No	5 / 320 (1.6%)	1.00	1.00	1.00
1	11 / 275 (4.0%)	2.67 (0.91 – 7.80)	3.10 (1.04 – 9.19) ^a	2.92 (0.98 – 8.71)
2	7 / 137 (5.1%)	3.53 (1.08 – 11.53) ^a	6.60 (1.92 – 22.66) ^a	6.63 (1.93 – 28.84) ^a
3	3 / 29 (10.3%)	7.77 (1.67 – 36.20) ^a	20.65 (3.91 – 109.00) ^b	19.08 (3.52 – 103.56) ^b
Trend	<0.005	<0.01	<0.001	<0.001
No	5 / 320	1.00	1.00	1.00
≥1	21 / 441	3.17 (1.17 – 8.57) ^a	4.19 (1.53 – 11.47) ^b	3.99 (1.45 – 10.98) ^b

^a – p<0.05 vs. the reference group, ^b – p<0.01 vs. the reference group,

Figure 2

(left panel) Comparison of the AUC from the ROC curves - Black line represents the basic model: age, BMI, spine BMD, prevalent vertebral fractures, abdominal aortic calcification (AUC =0.683 [95%CI: 0.574–0.792]). Red line represents the studied model: basic model + intervertebral space dysfunction (IVSD) (AUC =0.794 [95%CI: 0.713–0.875]). Increase in AUC: +0.111 [95%CI: 0.019–0.202] $p<0.05$.

(right panel) Comparison of the AUC from the ROC curves in men with normal spine BMD ($>0.900 \text{ g/cm}^2$) - Black line represents basic model (AUC =0.669 [95%CI: 0.553 –0.784]). Red line represents the studied model: basic model + IVSD (AUC = 0.858 [95%CI: 0.776–0.939]). Increase in AUC: +0.189 (95%CI: 0.093–0.284) $p<0.001$.



4. Discussion

In our study, the incidence of vertebral fracture was greater in men with DISH compared to men without DISH. However, DISH was not associated with a higher risk of non-vertebral fracture. DISH was associated with slightly higher BMD at the lumbar spine, but not at other skeletal sites. Presence of IVSD (DISH, DSN or EI) was associated with higher vertebral fracture risk, which increased with the increment of the IVSD components.

The prevalence of DISH in our study is similar to that reported previously(1–4). The prevalence of DISH varies widely between the studies according to the population, ethnicity, age range, sex, imaging and diagnostic criteria (1,4,33–35). Similarly to the previous studies, the prevalence of DISH was higher in the older and obese men (1,37).

In our cohort, DISH was associated with higher BMD at the lumbar spine, but not other skeletal sites. Previously, only few authors studied the relationship between DISH and BMD. Similarly to our data, lumbar spine BMD was higher in DISH (15,38), which may be due to spinal ligamentous ossification in these patients. Westerweld &al. studied thoracolumbar spines from cadavers of individuals with and without DISH (19). In patients with DISH, BMD was higher on the right side on the spine (where ligament ossification was present), but not on its left side (without ligament ossification). This could explain higher risk of vertebral fracture in men with DISH despite higher lumbar spine BMD ($>0.900\text{g/cm}^2$) and suggest that BMD is not a reliable measure of vertebral fracture risk in DISH.

Data on peripheral BMD are controversial. DiFranco &al. found higher radius BMD in patients with DISH, whereas Eser &al did not find differences in radial, tibial or metacarpal BMD between patients with DISH and controls (39,40). This could be explained by a small number of patients in these studies.

We found higher risk of vertebral fracture in men with DISH, but no increased risk of peripheral fracture. This pattern has been suggested previously (15,41,42). A normal spine is both stable and flexible thanks to its high number of joints, the trabecular bone structure of vertebral bodies and the presence of hydrated intervertebral discs. When trauma or heavy load occurs, spine behaves like a spring, intervertebral discs absorb forces and the energy is equally distributed (43). In DISH, vertebral fractures occur mainly at the junction between mobile and ankylosed spine suggesting implication of the ankylosis (determined by a series of adjacent bony bridges)to their occurrence (42,44). It has been compared with what happens when spine is ankylosed in AS. In DISH, the

fused spine acts like a lever with an important loss of flexibility and of capacity to adequately dissipate the energy, resulting in vertebral fracture (16).

In this study, men with DISH and with low spine BMD or prior vertebral fracture or EI have higher risk of vertebral fracture without a cumulative impact in case of their coexistence. On the contrary, men having either only DISH or severe DSN without DISH do not have higher vertebral fracture risk, but men with both conditions do. Previous studies showed that the existence of a prevalent vertebral fracture, EI or DSN affected spine biomechanics increasing the vertebral fracture risk (22,23,45,46). In our study, DISH and low BMD increased vertebral fracture risk even in the absence of the other one. This may be due to the fact that they reflect different mechanisms leading to a vertebral fracture: ankylosis and low bone mass. DISH and EI also reflect different mechanisms: ankylosis and fragility of vertebral endplates. Finally, DISH and Grade 2/3 vertebral fracture reflect different mechanisms: ankylosis and instability. By contrast, severe multi-level DSN results in the loss of spine mobility because of disintegration of the intervertebral discs. As the preserved disc height is one of the prerequisites of DISH, DSN and DISH have to be present in two different parts of the spine. Thus, if only one of them is present, the remaining healthy spine may cushion the energy of a trauma and limit the risk of fracture. By contrast, if both are present the remaining part of normal spine may be insufficient to absorb the energy of the trauma (or repeated micro-traumas) leading to a very high risk of vertebral fracture.

DISH, EI and DSN may all increase the risk of vertebral fracture regardless of spine BMD. DISH and disc degeneration in the lumbar spine may be even associated with higher BMD (47–49). These three conditions may coexist in one patient at different levels. Thus, we made a hypothesis that, if they coexist, the vertebral fracture risk is higher compared to patients who have none or only one of them. The normal spine beside impaired spine should compensate the energy of the trauma(s) and reduce the fracture risk. However, if these diseases coexist, the spine cannot appropriately react even to a mild trauma (43,50). Moreover, in these patients, vertebral fracture is not predicted reliably by spine BMD. Notably, the presence of any of these diseases is associated with a high risk of vertebral fracture in men with normal spine BMD and the risk of vertebral fracture increases with the increasing number of the conditions. It warrants the concept of IVSD. Moreover, consideration of these diseases significantly improves the identification of men at high risk of vertebral fracture, especially among the men with normal BMD. Despite the small group and low number of vertebral fractures, the increase in AUC is highly significant. This point needs checking in other studies. If this is confirmed, the concept of IVSD may be useful in clinical practice.

Our study has several strengths, including the prospective design, long-term follow-up and a larger number of patients compared to previous studies in DISH. Our study is the first to show that the vertebral fracture risk increases with an increasing number of conditions of the spine. We ascertained all the self-reported incident non-vertebral fractures. For the assessment of DISH, we used Resnick's criteria which are validated and used in most other epidemiological studies. For the incident vertebral fractures, we used stringent criteria that had been previously validated in many studies. Vertebral fractures, DISH, DSN and EI were assessed separately in the different periods and by different readers blinded to each other and to other results. We recognize limitations: our single centre cohort is not fully representative of the French population. The number of incident fractures is limited. Prior falls and non-vertebral fractures were self-reported and were not ascertained.

5. Conclusion

Men with DISH have higher risk of vertebral fracture. Vertebral fracture risk increases with the number of the IVSD components. The assessment of IVSD seems to improve the identification of older men at high risk of vertebral fracture, especially in men with normal lumbar spine BMD.

Acknowledgement:

The MINOS study was supported by a contract INSERM/Merck Sharp & Dohme Chibret (1994). The authors have no conflict of interest as concerns this manuscript.

Authors' role: Study design: AG, PS, RC; Data collection: AG, PS, CE, MG; Data interpretation: AG, PS; Data analysis: PS; Drafting manuscript: AG, PS, RC; Revising manuscript content and approving final version of manuscript: PS, RC. PS takes the responsibility for the integrity of the data analysis.

Conflict of interest: None

6. References

1. Weinfeld RM, Olson PN, Maki DD, Griffiths HJ. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in two large American Midwest metropolitan hospital populations. *Skeletal Radiol.* 1997 :222–5.
2. Cassim B, Mody GM, Rubin DL. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in African blacks. *Br J Rheumatol.* 1990 :131–2.
3. Hirasawa A, Wakao N, Kamiya M, Takeuchi M, Kawanami K, Murotani K, et al. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Japan - the first report of measurement by CT and review of the literature. *J Orthop Sci.* 2016 :287–90.
4. Kim S-K, Choi B-R, Kim C-G, Chung S-H, Choe J-Y, Joo K-B, et al. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Korea. *J Rheumatol.* 2004:2032–5.
5. Mader R. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a distinct clinical entity. *Isr Med Assoc J.* 2003 :506–8.
6. Forestier J, Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis.* 1950:321–30.
7. Resnick D, Niwayama G. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Radiology.* 1976 :559–68.
8. Mader R, Verlaan J-J, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: clinical features and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol.* 2013 :741–50.
9. Verdone F. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in the third millennium: is there (yet) cause for concern? *J Rheumatol.* 2010 :1356–7.
10. Zhao S, Goodson NJ. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and isotretinoin in cystic acne. *BMJ* 2015
11. DiGiovanna JJ. Isotretinoin effects on bone. *J Am Acad Dermatol.* 2001 :S176-182.
12. Denko CW, Boja B, Moskowitz RW. Growth factors, insulin-like growth factor-1 and growth hormone, in synovial fluid and serum of patients with rheumatic disorders. *Osteoarthritis Cartil.* 1996 :245–9.

13. Mader R, Verlaan J-J. Bone: Exploring factors responsible for bone formation in DISH. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;10–2.
14. Senolt L, Hulejova H, Krystufkova O, Forejtova S, Andres Cerezo L, Gatterova J, et al. Low circulating Dickkopf-1 and its link with severity of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71–4.
15. Diederichs G, Engelken F, Marshall LM, Peters K, Black DM, Issever AS, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): relation to vertebral fractures and bone density. *Osteoporos Int*. 2011;1789–97.
16. Leone A, Marino M, Dell’Atti C, Zecchi V, Magarelli N, Colosimo C. Spinal fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2016;1335–46.
17. Ensrud KE, Schousboe JT. Clinical practice. Vertebral fractures. *N Engl J Med*;364:1634–42.
18. Zeytinoglu M, Jain RK, Vokes TJ. Vertebral fracture assessment: Enhancing the diagnosis, prevention, and treatment of osteoporosis. *Bone*. 2017;104:54–65.
19. Westerveld LA, Verlaan J-J, Lam MGEH, Scholten WP, Bleys RLAW, Dhert WJA, et al. The influence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis on bone mineral density measurements of the spine. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 :1133–6.
20. Caron T, Bransford R, Nguyen Q, Agel J, Chapman J, Bellabarba C. Spine fractures in patients with ankylosing spinal disorders. *Spine*. 2010;35:E458-464.
21. Di Franco M, Mauceri MT, Sili-Scavalli A, Iagnocco A, Ciocci A. Study of peripheral bone mineral density in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheumatol*. 2000;19:188–92.
22. Gaudé M, Chapurlat R, Pialat J-B, Szulc P. Long term prognosis of Scheuermann’s disease: The association with fragility fracture - The MINOS cohort. *Bone*. 2018 ;117:116–22.
23. Estublier C, Chapurlat R, Szulc P. Older men with severe disc degeneration have more incident vertebral fractures-the prospective MINOS cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:37–45.
24. Holgate RLV, Steyn M. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Diagnostic, clinical, and paleopathological considerations. *Clin Anat*. 2016 :870–7.

25. di Girolamo C, Pappone N, Rengo C, Miniero E, Crisci C, Olivieri I. Intervertebral disc lesions in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Clin Exp Rheumatol*. 2001 :310–2.
26. Szulc P, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD. Cross-sectional assessment of age-related bone loss in men: the MINOS study. *Bone*. 2000 :123–9.
27. Szulc P, Munoz F, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD. Bone mineral density predicts osteoporotic fractures in elderly men: the MINOS study. *Osteoporos Int*. 2005 :1184–92.
28. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993 :1137–48.
29. Estublier C, Chapurlat R, Szulc P. Association of severe disc degeneration with all-cause mortality and abdominal aortic calcification assessed prospectively in older men: findings of a single-center prospective study of osteoporosis in men. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015:1295–304.
30. Szulc P, Munoz F, Marchand F, Delmas PD. Semiquantitative evaluation of prevalent vertebral deformities in men and their relationship with osteoporosis: the MINOS study. *Osteoporos Int*. 2001;12:302–10.
31. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 1997 ;132:245–50.
32. Szulc P, Kiel DP, Delmas PD. Calcifications in the abdominal aorta predict fractures in men: MINOS study. *J Bone Miner Res*. 2008:95–102.
33. Armbrecht G, Felsenberg D, Ganswindt M, Lunt M, Kaptoge SK, Abendroth K, et al. Vertebral Scheuermann’s disease in Europe: prevalence, geographic variation and radiological correlates in men and women aged 50 and over. *Osteoporos Int*. 2015:2509–19.
34. Westerveld LA, van Ufford HMEQ, Verlaan J-J, Oner FC. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in an outpatient population in The Netherlands. *J Rheumatol*. 2008:1635–8.
35. Kiss C, O’Neill TW, Mituszova M, Szilágyi M, Poór G. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in a population-based study in Hungary. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:226–9.

36. Hirasawa A, Robinson Y, Olerud C, Wakao N, Kamiya M, Murotani K, et al. Regional Differences in Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis: A Retrospective Cohort Study from Sweden and Japan. *Spine*. 2018 ;43:E1474–8.
37. Terzi R. Extraskelatal symptoms and comorbidities of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *World J Clin Cases*. 2014 ;2:422–5.
38. Sahin G, Polat G, Bagis S, Milcan A, Erdogan C. Study of axial bone mineral density in postmenopausal women with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis related to type 2 diabetes mellitus. *J Womens Health (Larchmt)*. 2002 :801–4.
39. Di Franco M, Mauceri MT, Sili-Scavalli A, Iagnocco A, Ciocci A. Study of peripheral bone mineral density in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheumatol*. 2000;19:188–92.
40. Eser P, Bonel H, Seitz M, Villiger PM, Aeberli D. Patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis do not have increased peripheral bone mineral density and geometry. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 :977–81.
41. Hendrix RW, Melany M, Miller F, Rogers LF. Fracture of the spine in patients with ankylosis due to diffuse skeletal hyperostosis: clinical and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Apr;162(4):899–904.
42. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *Eur Spine J*. 2009 :145–56.
43. Hulme PA, Boyd SK, Ferguson SJ. Regional variation in vertebral bone morphology and its contribution to vertebral fracture strength. *Bone*. 2007:946–57.
44. Taljanovic MS, Hunter TB, Wisneski RJ, Seeger JF, Friend CJ, Schwartz SA, et al. Imaging characteristics of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis with an emphasis on acute spinal fractures: review. *AJR Am J Roentgenol*. 2009:S10-19, Quiz S20-24.
45. Wegrzyn J, Roux J-P, Arlot ME, Boutroy S, Vilayphiou N, Guyen O, et al. Determinants of the mechanical behavior of human lumbar vertebrae after simulated mild fracture. *J Bone Miner Res*. 2011:739–46.
46. Wendlová J. Chondrosis of the disc - risk factor for osteoporotic vertebral fractures (biomechanical analysis). *Wien Med Wochenschr*. 2010:464–9.

47. Pariente E, Olmos JM, Landeras R, Nan D, González-Macías J, Hernández JL. Relationship between spinal osteoarthritis and vertebral fractures in men older than 50 years: data from the Camargo Cohort Study. *J Bone Miner Metab.* 2017 :114–21.
48. Castaño-Betancourt MC, Oei L, Rivadeneira F, de Schepper EIT, Hofman A, Bierma-Zeinstra S, et al. Association of lumbar disc degeneration with osteoporotic fractures; the Rotterdam study and meta-analysis from systematic review. *Bone.* 2013:284–9.
49. Sornay-Rendu E, Allard C, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD. Disc space narrowing as a new risk factor for vertebral fracture: the OFELY study. *Arthritis Rheum.* 2006:1262–9.
50. Fields AJ, Lee GL, Keaveny TM. Mechanisms of initial endplate failure in the human vertebral body. *J Biomech.* 2010 ;43:3126–31.

III – CONCLUSIONS

La maladie de Forestier est une maladie caractérisée par l'ossification de ligaments inter vertébraux et plus rarement non rachidiens. C'est une pathologie fréquente chez les personnes de plus de 50 ans. Elle est peu étudiée et souvent considérée à tort comme de l'arthrose rachidienne. Sa physiopathologie exacte et ses conséquences restent mal connues.

Notre étude, en accord avec la littérature sur le sujet, a montré une association significative à un sur-risque de fracture vertébrale. La densité minérale osseuse au rachis lombaire, qui représente habituellement un facteur prédictif important de survenue de fractures vertébrales, peut conduire au contraire à une sous estimation du risque chez ces patients, car fréquemment augmentée dans la maladie de Forestier. Par ailleurs, notre étude ne montre pas d'augmentation significative des fractures non vertébrales. L'explication la plus probable, comme ont déjà pu le montrer d'autres études, semble être en lien avec l'altération de la biomécanique rachidienne secondaire à l'ankylose générée par ces ponts osseux entre chaque vertèbre. Le rachis, flexible du fait de ses nombreuses articulations, réagit habituellement face à un traumatisme en absorbant le choc et se déformant de manière élastique. Lorsqu'il est ankylosé, il perd en élasticité, et face à un traumatisme même minime, la répartition du choc n'est plus homogène et les fractures surviennent alors plus facilement.

Par ailleurs, d'autres études avaient déjà suggéré que pour d'autres atteintes rachidiennes, comme la présence de discopathies ou d'irrégularités des plateaux vertébraux, il existait un sur-risque de fracture vertébrale et ce indépendamment de la densité minérale osseuse lombaire. Il n'est pas rare de voir plusieurs de ces atteintes associées chez une même personne. Nous avons alors analysé l'augmentation du risque de fracture vertébrale en fonction du nombre d'atteintes rachidiennes présentes chez un même patient. Nos résultats montrent que cette augmentation est significative et proportionnelle au nombre d'atteintes rachidiennes co-existantes, y compris chez les patients avec une densité minérale osseuse lombaire considérée comme normale.

Ces dernières données n'avaient encore jamais été étudiées comme telles et, bien sûr, d'autres études à ce sujet sont nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions pour la pratique clinique. Cependant, cela pourrait faire envisager de prendre en compte, comme l'on prend déjà en compte la présence d'un rhumatisme inflammatoire, l'existence d'une atteinte dégénérative au rachis comme facteur de risque à part entière de la survenue d'une fracture vertébrale, indépendamment de la densité minérale osseuse.



Nom, prénom du candidat : GUIOT Anaïs

CONCLUSIONS

La maladie de Forestier est une maladie caractérisée par l'ossification de ligaments inter vertébraux et plus rarement non rachidiens. C'est une pathologie fréquente chez les personnes de plus de 50 ans. Elle est peu étudiée et souvent considérée à tort comme de l'arthrose rachidienne. Sa physiopathologie exacte et ses conséquences restent mal connues.

Notre étude, en accord avec la littérature sur le sujet, a montré une association significative à un sur-risque de fracture vertébrale. La densité minérale osseuse au rachis lombaire, qui représente habituellement un facteur prédictif important de survenue de fractures vertébrales, peut conduire au contraire à une sous estimation du risque chez ces patients, car fréquemment augmentée dans la maladie de Forestier. Par ailleurs, notre étude ne montre pas d'augmentation significative des fractures non vertébrales. L'explication la plus probable, comme ont déjà pu le montrer d'autres études, semble être en lien avec l'altération de la biomécanique rachidienne secondaire à l'ankylose générée par ces ponts osseux entre chaque vertèbre. Le rachis, flexible du fait de ses nombreuses articulations, réagit habituellement face à un traumatisme en absorbant le choc et se déformant de manière élastique. Lorsqu'il est ankylosé, il perd en élasticité, et face à un traumatisme même minime, la répartition du choc n'est plus homogène et les fractures surviennent alors plus facilement.

Par ailleurs, d'autres études avaient déjà suggéré que pour d'autres atteintes rachidiennes, comme la présence de discopathies ou d'irrégularités des plateaux vertébraux, il existait un sur-risque de fracture vertébrale et ce indépendamment de la densité minérale osseuse lombaire. Il n'est pas rare de voir plusieurs de ces atteintes associées chez une même personne. Nous avons alors analysé l'augmentation du risque de fracture vertébrale en fonction du nombre d'atteintes rachidiennes présentes chez un même patient. Nos résultats montrent que cette augmentation est significative et proportionnelle au nombre d'atteintes rachidiennes co-existantes, y compris chez les patients avec une densité minérale osseuse lombaire considérée comme normale.



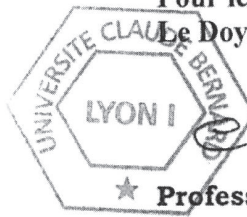
Faculté de Médecine
Lyon Est



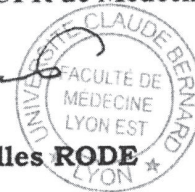
Ces dernières données n'avaient encore jamais été étudiées comme telles et, bien sûr, d'autres études à ce sujet sont nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions pour la pratique clinique. Cependant, cela pourrait faire envisager de prendre en compte, comme l'on prend déjà en compte la présence d'un rhumatisme inflammatoire, l'existence d'une atteinte dégénérative au rachis comme facteur de risque à part entière de la survenue d'une fracture vertébrale, indépendamment de la densité minérale osseuse.

Le Président de la thèse,
Professeur Roland CHAPURLAT
Signature

Vu :
Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



★ **Professeur Gilles RODE**



Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **02 JUL. 2019**

IV – BIBLIOGRAPHIE

1. Holgate RLV, Steyn M. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Diagnostic, clinical, and paleopathological considerations. *Clin Anat.* oct 2016;29(7):870-7.
2. Kim B-S, Moon M-S, Yoon MG, Kim S-T, Kim S-J, Kim M-S, et al. Prevalence of Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis Diagnosed by Whole Spine Computed Tomography: A Preliminary Study. *Clin Orthop Surg.* mars 2018;10(1):41-6.
3. Westerveld LA, van Ufford HMEQ, Verlaan J-J, Oner FC. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in an outpatient population in The Netherlands. *J Rheumatol.* août 2008;35(8):1635-8.
4. Hiyama A, Katoh H, Sakai D, Sato M, Tanaka M, Watanabe M. Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) assessed with whole-spine computed tomography in 1479 subjects. *BMC Musculoskelet Disord.* 30 mai 2018;19(1):178.
5. Weinfeld RM, Olson PN, Maki DD, Griffiths HJ. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in two large American Midwest metropolitan hospital populations. *Skeletal Radiol.* avr 1997;26(4):222-5.
6. Mader R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Olivieri I, Pappone N, Verlaan J-J, et al. Extraspinal manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Rheumatology (Oxford).* déc 2009;48(12):1478-81.
7. Verdone F. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in the third millennium: is there (yet) cause for concern? *J Rheumatol.* juin 2010;37(6):1356-7; author reply 1358.
8. Kasper D, Hermichen H, Köster R, Schultz-Coulon HJ. [Clinical manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH)]. *HNO.* nov 2002;50(11):978-83.
9. Banno T, Togawa D, Hasegawa T, Yamato Y, Yoshida G, Kobayashi S, et al. The controlled study of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis for the assessment of physical function in elderly populations. *J Orthop Sci.* nov 2018;23(6):929-34.
10. Mader R, Verlaan J-J, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: clinical features and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(12):741-50.

11. Hasserijs R, Karlsson MK, Jónsson B, Redlund-Johnell I, Johnell O. Long-term morbidity and mortality after a clinically diagnosed vertebral fracture in the elderly--a 12- and 22-year follow-up of 257 patients. *Calcif Tissue Int.* avr 2005;76(4):235-42.
12. Ikeda Y, Sudo A, Yamada T, Uchida A. Mortality after vertebral fractures in a Japanese population. *J Orthop Surg (Hong Kong).* août 2010;18(2):148-52.
13. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 14 juin 1999;159(11):1215-20.
14. Mader R, Lavi I. Diabetes mellitus and hypertension as risk factors for early diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Osteoarthr Cartil.* juin 2009;17(6):825-8.
15. Pavelková A, Pavelka K. [Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and its relation to metabolic parameters]. *Vnitr Lek.* mai 2006;52(5):477-80.
16. Zincarelli C, Iervolino S, Di Minno MND, Miniero E, Rengo C, Di Gioia L, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis prevalence in subjects with severe atherosclerotic cardiovascular diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* nov 2012;64(11):1765-9.
17. Forestier J, Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis.* déc 1950;9(4):321-30.
18. Resnick D, Shaul SR, Robins JM. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology.* juin 1975;115(3):513-24.
19. Resnick D, Niwayama G. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Radiology.* juin 1976;119(3):559-68.
20. Kuperus JS, de Gendt EEA, Oner FC, de Jong PA, Buckens SCFM, van der Merwe AE, et al. Classification criteria for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a lack of consensus. *Rheumatology (Oxford).* 01 2017;56(7):1123-34.
21. Mata S, Chhem RK, Fortin PR, Joseph L, Esdaile JM. Comprehensive radiographic evaluation of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: development and interrater reliability of a scoring system. *Semin Arthritis Rheum.* oct 1998;28(2):88-96.

22. Diederichs G, Engelken F, Marshall LM, Peters K, Black DM, Issever AS, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): relation to vertebral fractures and bone density. *Osteoporos Int.* juin 2011;22(6):1789-97.
23. Mader R, Buskila D, Verlaan J-J, Atzeni F, Olivieri I, Pappone N, et al. Developing new classification criteria for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: back to square one. *Rheumatology (Oxford).* févr 2013;52(2):326-30.
24. Hirasawa A, Wakao N, Kamiya M, Takeuchi M, Kawanami K, Murotani K, et al. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Japan - the first report of measurement by CT and review of the literature. *J Orthop Sci.* mai 2016;21(3):287-90.
25. Oudkerk SF, de Jong PA, Attrach M, Luijkx T, Buckens CF, Mali WPTM, et al. Diagnosis of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis with chest computed tomography: inter-observer agreement. *Eur Radiol.* janv 2017;27(1):188-94.
26. Weiss BG, Bachmann LM, Pfirrmann CWA, Kissling RO, Zubler V. Whole Body Magnetic Resonance Imaging Features in Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis in Conjunction with Clinical Variables to Whole Body MRI and Clinical Variables in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* févr 2016;43(2):335-42.
27. Arad U, Elkayam O, Eshed I. Magnetic resonance imaging in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: similarities to axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* juill 2017;36(7):1545-9.
28. Pappone N, Ambrosino P, Di Minno MND, Iervolino S. Is diffuse idiopathic skeletal hyperostosis a disease or a syndrome? *Rheumatology (Oxford).* 01 2017;56(10):1635-6.
29. Verlaan JJ, Oner FC, Maat GJR. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in ancient clergymen. *Eur Spine J.* août 2007;16(8):1129-35.
30. Holgate RLV, Steyn M. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Diagnostic, clinical, and paleopathological considerations. *Clin Anat.* oct 2016;29(7):870-7.
31. Chhem RK, Schmit P, Fauré C. Did Ramesses II really have ankylosing spondylitis? A reappraisal. *Can Assoc Radiol J.* oct 2004;55(4):211-7.
32. Saleem SN, Hawass Z. Ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in royal Egyptian mummies of 18th -20th Dynasties? CT and archaeology studies. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ).* déc 2014;66(12):3311-6.

33. Fornaciari G, Giuffra V. [Rheumatic diseases at the court of the Medici of Florence: the so-called « gout » of the Medici]. *Reumatismo*. sept 2009;61(3):229-37.
34. Giuffra V, Minozzi S, Vitiello A, Fornaciari A. On the history of gout: paleopathological evidence from the Medici family of Florence. *Clin Exp Rheumatol*. avr 2017;35(2):321-6.
35. Ullrich H. [Goethe's skull and skeleton]. *Anthropol Anz*. déc 2002;60(4):341-68.
36. Mazières B. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (Forestier-Rotes-Querol disease): what's new? *Joint Bone Spine*. oct 2013;80(5):466-70.
37. Kim S-K, Choi B-R, Kim C-G, Chung S-H, Choe J-Y, Joo K-B, et al. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Korea. *J Rheumatol*. oct 2004;31(10):2032-5.
38. Cassim B, Mody GM, Rubin DL. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in African blacks. *Br J Rheumatol*. avr 1990;29(2):131-2.
39. Westerveld LA, van Ufford HMEQ, Verlaan J-J, Oner FC. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in an outpatient population in The Netherlands. *J Rheumatol*. août 2008;35(8):1635-8.
40. Kiss C, O'Neill TW, Mituszova M, Szilágyi M, Poór G. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in a population-based study in Hungary. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(4):226-9.
41. Julkunen H, Heinonen OP, Pyörälä K. Hyperostosis of the spine in an adult population. Its relation to hyperglycaemia and obesity. *Ann Rheum Dis*. nov 1971;30(6):605-12.
42. Marie PJ. The molecular genetics of bone formation: implications for therapeutic interventions in bone disorders. *Am J Pharmacogenomics*. 2001;1(3):175-87.
43. Debiais Fr. Régulation de la formation osseuse. *Annales d'Endocrinologie*. déc 2004;65(6):490-1.
44. Banerjee C, McCabe LR, Choi JY, Hiebert SW, Stein JL, Stein GS, et al. Runt homology domain proteins in osteoblast differentiation: AML3/CBFA1 is a major component of a bone-specific complex. *J Cell Biochem*. 1 juill 1997;66(1):1-8.

45. Ducy P, Starbuck M, Priemel M, Shen J, Pinero G, Geoffroy V, et al. A Cbfa1-dependent genetic pathway controls bone formation beyond embryonic development. *Genes Dev.* 15 avr 1999;13(8):1025-36.
46. Mundlos S. Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J Med Genet.* mars 1999;36(3):177-82.
47. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell.* 11 janv 2002;108(1):17-29.
48. Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R. Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts: novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 21 mai 2004;318(1):259-64.
49. Xiong J, Onal M, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, O'Brien CA. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med.* 11 sept 2011;17(10):1235-41.
50. Boivin G. MINÉRALISATION OSSEUSE. :13.
51. Lioté F, Nguyen C, Funck-Brentano T, Cohen-Solal M. L'aube des biothérapies de l'ostéoporose et leur intérêt dans les rhumatismes inflammatoires. In 2011. p. 131-45.
52. Thomas T. PHYSIOLOGIE DU TISSU OSSEUX. :20.
53. Mader R, Novofastovski I, Schwartz N, Rosner E. Serum adiponectin levels in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Clin Rheumatol.* oct 2018;37(10):2839-45.
54. Kiss C, Szilágyi M, Paksy A, Poór G. Risk factors for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford).* janv 2002;41(1):27-30.
55. Mata S, Fortin PR, Fitzcharles MA, Starr MR, Joseph L, Watts CS, et al. A controlled study of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Clinical features and functional status. *Medicine (Baltimore).* mars 1997;76(2):104-17.
56. Daragon A, Mejjad O, Czernichow P, Louvel JP, Vittecoq O, Durr A, et al. Vertebral hyperostosis and diabetes mellitus: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* mai 1995;54(5):375-8.

57. Mader R, Verlaan J-J. Bone: Exploring factors responsible for bone formation in DISH. *Nat Rev Rheumatol.* 23 déc 2011;8(1):10-2.
58. Mader R, Novofestovski I, Adawi M, Lavi I. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2009;38(5):361-5.
59. Pariente-Rodrigo E, Sgaramella GA, Olmos-Martínez JM, Pini-Valdivieso SF, Landeras-Alvaro R, Hernández-Hernández JL. Relationship between diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, abdominal aortic calcification and associated metabolic disorders: Data from the Camargo Cohort. *Med Clin (Barc).* 8 sept 2017;149(5):196-202.
60. Vezyroglou G, Mitropoulos A, Antoniadis C. A metabolic syndrome in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. A controlled study. *J Rheumatol.* avr 1996;23(4):672-6.
61. Sencan D, Elden H, Nacitarhan V, Sencan M, Kaptanoglu E. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in patients with diabetes mellitus. *Rheumatol Int.* sept 2005;25(7):518-21.
62. Oliver TK. Chronic vitamin A intoxication; report of a case in an older child and review of the literature. *AMA J Dis Child.* janv 1958;95(1, Part 1):57-68.
63. Pittsley RA, Yoder FW. Retinoid hyperostosis. Skeletal toxicity associated with long-term administration of 13-cis-retinoic acid for refractory ichthyosis. *N Engl J Med.* 28 avr 1983;308(17):1012-4.
64. Rothman PE, Leon EE. Hypervitaminosis A; report of two cases in infants. *Radiology.* sept 1948;51(3):368-74.
65. Seawright AA, English PB, Gartner RJ. Hypervitaminosis A and hyperostosis of the cat. *Nature.* 12 juin 1965;206(989):1171-2.
66. Zhao S, Goodson NJ. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and isotretinoin in cystic acne. *BMJ Case Rep.* 23 juin 2015;2015.
67. Pennes DR, Ellis CN, Madison KC, Voorhees JJ, Martel W. Early skeletal hyperostoses secondary to 13-cis-retinoic acid. *AJR Am J Roentgenol.* mai 1984;142(5):979-83.

68. White SI, MacKie RM. Bone changes associated with oral retinoid therapy. *Pharmacol Ther.* 1989;40(1):137-44.
69. Troillet N, Gerster JC. [Forestier disease and metabolism disorders. A prospective controlled study of 25 cases]. *Rev Rhum Ed Fr.* avr 1993;60(4):274-9.
70. Denko CW, Boja B, Malesud CJ. Growth hormone and insulin-like growth factor-I in symptomatic and asymptomatic patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Front Biosci.* 1 avr 2002;7:a37-43.
71. Denko CW, Boja B, Moskowitz RW. Growth promoting peptides in osteoarthritis and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis--insulin, insulin-like growth factor-I, growth hormone. *J Rheumatol.* sept 1994;21(9):1725-30.
72. Denko CW, Boja B, Moskowitz RW. Growth factors, insulin-like growth factor-1 and growth hormone, in synovial fluid and serum of patients with rheumatic disorders. *Osteoarthr Cartil.* déc 1996;4(4):245-9.
73. Altomonte L, Zoli A, Mirone L, Marchese G, Scolieri P, Barini A, et al. Growth hormone secretion in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Ann Ital Med Int.* mars 1992;7(1):30-3.
74. Eckertova M, Krskova K, Penesova A, Radikova Z, Zlnay D, Rovensky J, et al. Impaired insulin secretion and uptake in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Endocr Regul.* oct 2009;43(4):149-55.
75. Niu C-C, Lin S-S, Yuan L-J, Chen L-H, Yang C-Y, Chung A-N, et al. Correlation of blood bone turnover biomarkers and Wnt signaling antagonists with AS, DISH, OPLL, and OYL. *BMC Musculoskelet Disord.* 02 2017;18(1):61.
76. Aeberli D, Schett G, Eser P, Seitz M, Villiger PM. Serum Dkk-1 levels of DISH patients are not different from healthy controls. *Joint Bone Spine.* juill 2011;78(4):422-3.
77. Senolt L, Hulejova H, Krystufkova O, Forejtova S, Andres Cerezo L, Gatterova J, et al. Low circulating Dickkopf-1 and its link with severity of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Ann Rheum Dis.* janv 2012;71(1):71-4.
78. Yener S, Comlekci A, Akinci B, Akan P, Demir T, Bayraktar F, et al. Serum transforming growth factor-beta 1 levels in normoalbuminuric and normotensive patients with type 2 diabetes. Effect of metformin and rosiglitazone. *Hormones (Athens).* mars 2008;7(1):70-6.

79. Gorman C, Jawad ASM, Chikanza I. A family with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Ann Rheum Dis.* déc 2005;64(12):1794-5.
80. Tsukahara S, Miyazawa N, Akagawa H, Forejtova S, Pavelka K, Tanaka T, et al. COL6A1, the candidate gene for ossification of the posterior longitudinal ligament, is associated with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Japanese. *Spine.* 15 oct 2005;30(20):2321-4.
81. Carile L, Verdone F, Aiello A, Buongusto G. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and situs viscerum inversus. *J Rheumatol.* août 1989;16(8):1120-2.
82. Ciocchi A. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) and situs viscerum inversus. Report of a single case. *Clin Exp Rheumatol.* juin 1987;5(2):159-60.
83. Mori K, Yayama T, Nishizawa K, Nakamura A, Mimura T, Imai S. Aortic pulsation prevents the development of ossification of anterior longitudinal ligament toward the aorta in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in Japanese: Results of chest CT-based cross-sectional study. *J Orthop Sci.* janv 2019;24(1):30-4.
84. La Structure Anatomique Du Disque Intervertébral Vue Supérieure épine Infographie Illustration De Vecteur Sur Le Fond D'isolement Illustration de Vecteur - Illustration du orthopédique, explication: 88255151 [Internet]. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: <https://fr.dreamstime.com/illustration-stock-structure-anatomique-du-disque-intervertebral-vue-supérieure-épine-infographie-illustration-vecteur-fond-d-image88255151>
85. Verlaan JJ, Westerveld LA, van Keulen JW, Bleys RL a. W, Dhert WJ, van Herwaarden JA, et al. Quantitative analysis of the anterolateral ossification mass in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the thoracic spine. *Eur Spine J.* sept 2011;20(9):1474-9.
86. Mori K, Kasahara T, Mimura T, Nishizawa K, Nakamura A, Imai S. Prevalence of thoracic diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in Japanese: Results of chest CT-based cross-sectional study. *J Orthop Sci.* janv 2017;22(1):38-42.
87. Vernon-Roberts B, Pirie CJ, Trenwith V. Pathology of the dorsal spine in ankylosing hyperostosis. *Ann Rheum Dis.* juill 1974;33(4):281-8.
88. Kuperus JS, Westerveld LA, Rutges JPHJ, Alblas J, van Rijen MHP, Bleys RLAW, et al. Histological characteristics of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *J Orthop Res.* 2017;35(1):140-6.

89. Claudepierre P, Voisin M-C. The entheses: histology, pathology, and pathophysiology. *Joint Bone Spine*. janv 2005;72(1):32-7.
90. Unknown. Dysplasie de hanche : mon histoire: Consultation avec le Chirurgien orthopédique N°3 (pour un second avis) [Internet]. Dysplasie de hanche. 2014 [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: <http://dysplasiedehanche.blogspot.com/2015/06/2014-septembre-consultation-chirurgien.html>
91. Benjamin M, Toumi H, Ralphs JR, Bydder G, Best TM, Milz S. Where tendons and ligaments meet bone: attachment sites ('entheses') in relation to exercise and/or mechanical load. *J Anat*. avr 2006;208(4):471-90.
92. Julkunen H, Heinonen OP, Knekt P, Maatela J. The epidemiology of hyperostosis of the spine together with its symptoms and related mortality in a general population. *Scand J Rheumatol*. 1975;4(1):23-7.
93. Littlejohn GO, Urowitz MB. Peripheral enthesopathy in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): a radiologic study. *J Rheumatol*. août 1982;9(4):568-72.
94. Resnick D, Shaul SR, Robins JM. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology*. juin 1975;115(3):513-24.
95. Slonimsky E, Leibushor N, Aharoni D, Lidar M, Eshed I. Pelvic enthesopathy on CT is significantly more prevalent in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) compared with matched control patients. *Clin Rheumatol*. juill 2016;35(7):1823-7.
96. Beyeler C, Thomann SR, Gerber NJ, Kunze C, Aeberli D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the elbow: a controlled radiological study. *BMC Musculoskelet Disord*. 16 mai 2015;16:119.
97. Mader R, Novofastovski I, Iervolino S, Pavlov A, Chervinsky L, Schwartz N, et al. Ultrasonography of peripheral entheses in the diagnosis and understanding of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Rheumatol Int*. mars 2015;35(3):493-7.
98. Leibushor N, Slonimsky E, Aharoni D, Lidar M, Eshed I. CT Abnormalities in the Sacroiliac Joints of Patients With Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis. *AJR Am J Roentgenol*. avr 2017;208(4):834-7.

99. Dar G, Peleg S, Masharawi Y, Steinberg N, Rothschild BM, HersHKovitz I. The association of sacroiliac joint bridging with other enthesopathies in the human body. *Spine*. 1 mai 2007;32(10):E303-308.
100. Yaniv G, Bader S, Lidar M, Herman A, Shazar N, Aharoni D, et al. The natural course of bridging osteophyte formation in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: retrospective analysis of consecutive CT examinations over 10 years. *Rheumatology (Oxford)*. nov 2014;53(11):1951-7.
101. Baraliakos X, Listing J, Buschmann J, von der Recke A, Braun J. A comparison of new bone formation in patients with ankylosing spondylitis and patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a retrospective cohort study over six years. *Arthritis Rheum*. avr 2012;64(4):1127-33.
102. Schlapbach P, Beyeler C, Gerber NJ, van der Linden S, Bürgi U, Fuchs WA, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the spine: a cause of back pain? A controlled study. *Br J Rheumatol*. août 1989;28(4):299-303.
103. Holton KF, Denard PJ, Yoo JU, Kado DM, Barrett-Connor E, Marshall LM, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and its relation to back pain among older men: the MrOS Study. *Semin Arthritis Rheum*. oct 2011;41(2):131-8.
104. Mader R, Novofastovski I, Rosner E, Adawi M, Herer P, Buskila D. Nonarticular tenderness and functional status in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *J Rheumatol*. sept 2010;37(9):1911-6.
105. Katzman WB, Huang M-H, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Kado DM. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH) and Impaired Physical Function: The Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc*. juill 2017;65(7):1476-81.
106. Beyeler C, Schlapbach P, Gerber NJ, Sturzenegger J, Fahrner H, van der Linden S, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the shoulder: a cause of shoulder pain? *Br J Rheumatol*. oct 1990;29(5):349-53.
107. Beyeler C, Schlapbach P, Gerber NJ, Fahrner H, Hasler F, van der Linden SM, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the elbow: a cause of elbow pain? A controlled study. *Br J Rheumatol*. mai 1992;31(5):319-23.

108. 186.pdf [Internet]. [cité 1 août 2019]. Disponible sur:
<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/186/?sequence=7>
109. rer39d.pdf [Internet]. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur:
http://www.demauroy.net/SFIMO/files_pdf/rer/rer39d.pdf
110. Sornay-Rendu E, Allard C, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD. Disc space narrowing as a new risk factor for vertebral fracture: the OFELY study. *Arthritis Rheum.* avr 2006;54(4):1262-9.
111. Estublier C, Chapurlat R, Szulc P. Older men with severe disc degeneration have more incident vertebral fractures-the prospective MINOS cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(1):37-45.
112. Pariente E, Olmos JM, Landeras R, Nan D, González-Macías J, Hernández JL. Relationship between spinal osteoarthritis and vertebral fractures in men older than 50 years: data from the Camargo Cohort Study. *J Bone Miner Metab.* janv 2017;35(1):114-21.
113. Castaño-Betancourt MC, Oei L, Rivadeneira F, de Schepper EIT, Hofman A, Bierma-Zeinstra S, et al. Association of lumbar disc degeneration with osteoporotic fractures; the Rotterdam study and meta-analysis from systematic review. *Bone.* nov 2013;57(1):284-9.
114. Gaudé M, Chapurlat R, Pialat J-B, Szulc P. Long term prognosis of Scheuermann's disease: The association with fragility fracture - The MINOS cohort. *Bone.* déc 2018;117:116-22.
115. Wegrzyn J, Roux J-P, Arlot ME, Boutroy S, Vilayphiou N, Guyen O, et al. Determinants of the mechanical behavior of human lumbar vertebrae after simulated mild fracture. *J Bone Miner Res.* avr 2011;26(4):739-46.
116. Leone A, Marino M, Dell'Atti C, Zecchi V, Magarelli N, Colosimo C. Spinal fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* oct 2016;36(10):1335-46.
117. Caron T, Bransford R, Nguyen Q, Agel J, Chapman J, Bellabarba C. Spine fractures in patients with ankylosing spinal disorders. *Spine.* 15 mai 2010;35(11):E458-464.
118. Ensrud KE, Schousboe JT. Clinical practice. Vertebral fractures. *N Engl J Med.* 28 avr 2011;364(17):1634-42.
119. Lewiecki EM. Bone densitometry and vertebral fracture assessment. *Curr Osteoporos Rep.* sept 2010;8(3):123-30.

120. Di Franco M, Mauceri MT, Sili-Scavalli A, Iagnocco A, Ciocci A. Study of peripheral bone mineral density in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheumatol.* 2000;19(3):188-92.
121. Sahin G, Polat G, Bagis S, Milcan A, Erdogan C. Study of axial bone mineral density in postmenopausal women with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis related to type 2 diabetes mellitus. *J Womens Health (Larchmt).* nov 2002;11(9):801-4.
122. Eser P, Bonel H, Seitz M, Villiger PM, Aeberli D. Patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis do not have increased peripheral bone mineral density and geometry. *Rheumatology (Oxford).* mai 2010;49(5):977-81.
123. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *Eur Spine J.* févr 2009;18(2):145-56.
124. Taljanovic MS, Hunter TB, Wisneski RJ, Seeger JF, Friend CJ, Schwartz SA, et al. Imaging characteristics of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis with an emphasis on acute spinal fractures: review. *AJR Am J Roentgenol.* sept 2009;193(3 Suppl):S10-19, Quiz S20-24.
125. Okada E, Tsuji T, Shimizu K, Kato M, Fukuda K, Kaneko S, et al. CT-based morphological analysis of spinal fractures in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *J Orthop Sci.* janv 2017;22(1):3-9.
126. Park M-K, Kim K-T, Cho D-C, Sung J-K. Myelopathy associated with instability consequent to resection of ossification of anterior longitudinal ligament in DISH. *Eur Spine J.* 2018;27(Suppl 3):330-4.
127. Nouri A, Fehlings MG. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis with cervical myelopathy. *CMAJ.* 13 2017;189(10):E410.
128. Ding C, Gong Q, Hong Y, Wang B-Y, Liu H. Cervical Disc Arthroplasty Combined with Interbody Fusion for the Treatment of Cervical Myelopathy with Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis: A Case Report. *Chin Med J.* 5 août 2016;129(15):1877-9.
129. Yamada K, Satoh S, Hashizume H, Yoshimura N, Kagotani R, Ishimoto Y, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis is associated with lumbar spinal stenosis requiring surgery. *J Bone Miner Metab.* janv 2019;37(1):118-24.

130. Takagi Y, Yamada H, Ebara H, Hayashi H, Iwanaga T, Shimozaaki K, et al. Thoracic spondylolisthesis and spinal cord compression in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a case report. *J Med Case Rep.* 1 avr 2017;11(1):90.
131. Verlaan J-J, Boswijk PFE, de Ru JA, Dhert WJA, Oner FC. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the cervical spine: an underestimated cause of dysphagia and airway obstruction. *Spine J.* nov 2011;11(11):1058-67.
132. Sebaaly A, Boubez G, Sunna T, Wang Z, Alam E, Christopoulos A, et al. Diffuse Idiopathic Hyperostosis Manifesting as Dysphagia and Bilateral Cord Paralysis: A Case Report and Literature Review. *World Neurosurg.* mars 2018;111:79-85.
133. Yoshimatsu Y, Tobino K, Maeda K, Kubota K, Haruta Y, Adachi H, et al. Management of Airway Obstruction due to Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis in the Cervical Spine: A Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 15 janv 2019;58(2):271-6.
134. Bacigaluppi S, Merciadri P, Secci F, Bragazzi NL, Zona G. An unusual cause of dysphagia: « DISHphagia ». *Br J Neurosurg.* avr 2015;29(2):275-6.
135. Hamouda WO. Timing for surgical intervention in DISHphagia. *J Craniovertebr Junction Spine.* déc 2018;9(4):227-31.
136. Zimmer V. Bougie cap access for successful intubation of the upper esophageal sphincter in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis-related dysphagia (« DISHphagia »). *J Gastrointestin Liver Dis.* 2018;27(4):475-6.
137. Kawauchi E, Yamagata T, Tohda Y. A case of Forestier disease with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* sept 2012;16(3):603-5.
138. Pulcherio JOB, Velasco CMM de O, Machado RS, Souza WN de, Menezes DR de. Forestier's disease and its implications in otolaryngology: literature review. *Braz J Otorhinolaryngol.* avr 2014;80(2):161-6.
139. Ribeiro DK, Pinto JA, Freitas GS. Forestier syndrome and obstructive sleep apnea: Surgical treatment. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* juin 2018;135(3):209-11.
140. Whang PG, Goldberg G, Lawrence JP, Hong J, Harrop JS, Anderson DG, et al. The management of spinal injuries in patients with ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic

skeletal hyperostosis: a comparison of treatment methods and clinical outcomes. J Spinal Disord Tech. avr 2009;22(2):77-85.

141. Hendrix RW, Melany M, Miller F, Rogers LF. Fracture of the spine in patients with ankylosis due to diffuse skeletal hyperostosis: clinical and imaging findings. AJR Am J Roentgenol. avr 1994;162(4):899-904.

GUIOT Anaïs : Relation entre la maladie de Forestier et le risque de fracture vertébrale par fragilité osseuse
– Une étude prospective chez des hommes de plus de 50ans
Relationship between diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and fragility vertebral fracture – A prospective study in older men

Résumé :

Introduction La maladie de Forestier concerne 4 à 35% de la population générale après 50 ans, et se manifeste par une ossification des ligaments vertébraux ou des enthèses en périphérie. Le sujet est peu étudié mais certaines études ont suggéré un risque augmenté de fracture vertébrale chez ces patients. **Objectif** Analyser la densité minérale osseuse (DMO) et le risque de fracture vertébrale et non vertébrale chez des hommes présentant une maladie de Forestier en comparaison aux hommes sans maladie de Forestier. **Matériel et Méthodes** Parmi 782 hommes de 50 à 85 ans, 164 avaient une maladie de Forestier selon les critères de Resnick. Ils ont été suivis prospectivement durant 7,5 ans pour les fractures vertébrales et 10 ans pour les fractures périphériques. Une FV incidente était diagnostiquée sur la radiographie par une diminution d'au moins 20% ou 4 mm de la hauteur du corps vertébral. Les fractures non vertébrales étaient auto-rapportées puis confirmées par les données médicales disponibles. La DMO était mesurée par une ostéodensitométrie aux rayons X (HOLOGIC QDR1500). **Résultats** Les patients avec une maladie de Forestier présentaient une DMO augmentée uniquement au rachis lombaire ainsi qu'un sur risque de FV en comparaison aux hommes sans maladie de Forestier (respectivement 10/164 (6.1%) vs. 16/597 (2.7%); $p<0.05$), et ce sans sur risque de fracture non vertébrale. Ceci se confirmait après ajustement sur la présence d'un pincement discal, d'irrégularités des plateaux vertébraux (IPV), sur l'âge, la DMO et la présence de fracture vertébrale prévalente (OR=2.89, 95%CI: 1.15–7.28; $p<0.05$). Enfin, le pincement discal, les IPV et/ou la présence d'une maladie de Forestier, regroupées sous le nom de dysfonction de l'espace intervertébral (DEIV), sont associées à un sur risque de fracture vertébrale (OR=3.99, 95%CI: 1.45–10.98, $p<0.01$). Il existe une tendance à l'augmentation de ce risque avec l'augmentation du nombre de composants de la DEIV. Leur recherche améliore la prédiction du risque de fracture vertébrale ($\Delta_{AUC}=+0.111$, $p<0.05$), en particulier chez les hommes avec une DMO normale au rachis lombaire ($>0,9\text{g/cm}^2$) ($\Delta_{AUC}=+0.189$, $p<0.001$). **Conclusion** La maladie de Forestier est associée à un sur risque de FV. Son diagnostic et celui des autres composants de la DEIV, semblent améliorer la prédiction de ce risque.

Mots clés : Maladie de Forestier, Fracture vertébrale, Ostéoporose, Ankylose, Densité minérale osseuse

JURY

Président : Monsieur le Professeur Roland Chapurlat
Membres : Monsieur le Professeur Cédric Barrey
Monsieur le Professeur Jean-Baptiste Pialat
Monsieur le Professeur Cyrille Confavreux
Madame le Docteur Emmanuelle Vignot

Date de Soutenance : Vendredi 13 Septembre 2019

Adresse postale de l'auteur : 68 rue Chaponnay, 69003 Lyon

E-mail : anais_guiot@hotmail.fr