

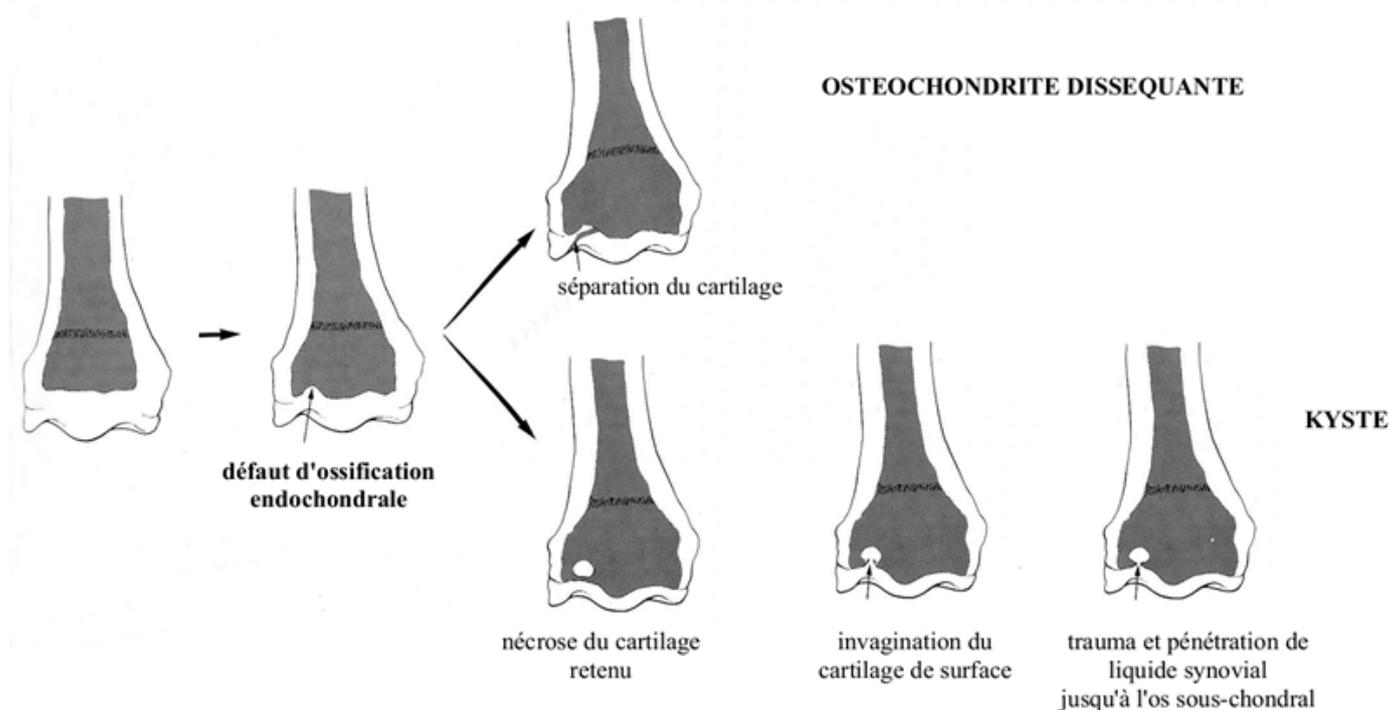
## **Pathogénie et physiopathologie de l'ostéochondrose.**

Les premières descriptions de patients présentant des fragments ostéochondraux dans les articulations remontent à 1840, mais il a fallu attendre 1870 pour que Paget décrive le processus pathologique et émettent l'hypothèse d'une nécrose localisée conduisant au détachement d'un fragment. L'implication potentielle de traumatismes, à l'origine d'une inflammation de l'os sous-chondral et du cartilage, a été suggérée en 1888 par König qui proposa l'appellation d'ostéochondrite disséquante. Depuis, diverses classifications ont été proposées chez l'Homme en se basant sur la localisation des lésions (Siffert en 1981 définit les atteintes épiphysaires, les atteintes apophysaires et les atteintes métaphysaires) ou sur des critères anatomoradiologiques (classification de Bedouelle en 4 stades d'évolution). Cette pathologie est peu fréquente, touche préférentiellement les jeunes garçons sportifs après une poussée de croissance importante. Les lésions sont majoritairement localisées au niveau des rotules ou des fémurs mais les coudes ou le rachis peuvent également être affectés [76]. Elle est considérée comme une atteinte nécrotique de l'os sous-chondral et du cartilage en regard. La physiopathologie de cette affection n'est pas encore totalement connue et plusieurs théories ont été avancées : microtraumatique, vasculaire, génétique, dysplasique par défaut d'ossification [77]... Plus récemment, l'ostéochondrose a été décrite chez de nombreuses espèces dont le chien, le porc et le cheval. Chez la volaille, des lésions cartilagineuses similaires à celles de l'OC ont été décrites mais on parle de dyschondroplasie [78]. De par sa prévalence importante chez ces espèces, (15 à 40 % chez le porc, 10 à 30% chez le cheval, 20% chez le chien), l'ostéochondrose est un problème majeur pour les éleveurs [79, 80]. La cause directe d'apparition des lésions est cependant, incertaine mais il est communément admis que la manipulation (traumatismes) des animaux, leur alimentation, la vitesse de croissance et des facteurs génétiques jouent un rôle important [78, 80, 81].

### 3.1. Définition de l'OC chez le cheval

L'OC équine a été décrite pour la première fois chez le cheval en 1947 comme une manifestation syndromique [82]. En 1978, des fractures endochondrales et des fragments cartilagineux ont été observés chez de jeunes individus, principalement dans le jarret, résultant d'une perturbation du processus d'ossification endochondrale [83, 84]. Les études ultérieures ont mis en évidence plusieurs formes pathologiques, allant de fragments cartilagineux de taille variable, partiellement détachés de l'os sous-chondral ou retrouvés libres dans l'articulation, à des kystes osseux sous-chondraux (figure 16).

**Figure 17: Formation des lésions d'OCD et des kystes osseux sous-chondraux chez le cheval**



*Adapté d'après MC Ilwraith (1982) et Watkins (1992)*

Les lésions se développent entre la naissance et trois – quatre mois, certaines d'entre elles régressent spontanément, d'autres persistent et deviennent permanentes. Ces lésions sont principalement retrouvées bilatéralement dans le grasset, le jarret et le boulet [85]. Cette importante variabilité en termes de types de lésions et de leur localisation rend le dépistage et la classification des lésions difficiles pour les cliniciens.

Malgré son impact sur la filière équine (10 à 30% de la population équine est touchée selon les races de chevaux [86] et les articulations affectées), la physiopathologie et l'étiopathogénie de l'OC demeurent incertaines et controversées. Plusieurs modèles de physiopathologie, qui seront développés par la suite, ont été proposés et plusieurs facteurs semblent impliqués dans l'apparition des lésions.

## 3.2. Diagnostic et traitements

### 3.2.1. Signes cliniques et radiologiques

La pathologie peut rester infra-clinique ou aboutir à des manifestations cliniques, souvent tardives, comme une boiterie légère à modérée, une réponse positive aux tests de flexion, une réduction de mobilité de l'articulation ou un épanchement articulaire de gravité variable.

D'un point de vue radiologique, la lésion caractéristique est une irrégularité locale de la surface de l'os sous-chondral, donnant l'impression d'une encoche ou d'un coup d'ongle. En cas d'OCD, un ou des fragments ostéochondraux ("souris articulaire") peuvent être visibles *in situ* ou libre dans l'articulation. Les kystes apparaissent comme une zone de moindre minéralisation dans l'os sous-chondral. La radiographie ne permet cependant de visualiser que l'atteinte osseuse. Les lésions cartilagineuses précoces ou certaines formes d'OC présentant un décollement du cartilage sans atteinte de l'os sous-chondral échappent ainsi au diagnostic. L'arthroscopie diagnostique est de ce fait parfois nécessaire.

### 3.2.2. Sites de prédilections

Certaines articulations apparaissent plus vulnérables que d'autres aux lésions d'ostéochondrose. Le tarse et le grasset sont particulièrement touchés, sans doute en lien avec leur anatomie et la fermeture tardive de leur plaque de croissance, rendant ces articulations plus vulnérables durant une période plus longue. De plus, il a été montré qu'il existait des sites de prédilection au sein d'une même articulation, comme la partie distale de la crête intermédiaire du tibia ou les lèvres latérales de la trochlée du talus et de la trochlée fémorale, probablement en lien avec la distribution de l'intensité des contraintes biomécaniques [87, 88].

### 3.2.3. Classification des lésions

Plusieurs types de lésions, observés dans différentes articulations, ont été regroupés sous le terme ostéochondrose. Une gradation des lésions d'ostéochondrose, basé sur une échelle allant de 0 (cartilage normal) à 6 (présence d'un fragment ostéochondrale libre dans l'articulation) a été proposée en combinant descriptions morphologiques et histologiques [4] (tableau I). Cette classification permet de caractériser les lésions selon leur sévérité et leur degré d'avancement mais ne tient pas compte de la variabilité observée en termes de type de lésions et de localisation.

Tableau I : Classification histologiques des lésions d'ostéochondrose équine

<b>Grade</b>	<b>Lésions histologiques</b>
<b>0</b>	Tissu normal
<b>1</b>	Front d'ossification découpé (échancrures), sans signes histologiques d'OC
<b>2</b>	Formation de chondrones, souvent en périphérie de petites zones de chondronécrose superficielles = <b>stade précoce d'OC.</b>
<b>3</b>	Perte de l'arrangement normal en colonnes régulières des chondrocytes et interruption de la séquence normale de transition des chondrocytes = <b>stade précoce d'OC.</b>
<b>4</b>	Fissures et nécrose dans la couche profonde du cartilage = <b>stade intermédiaire d'ostéochondrose.</b>
<b>5</b>	Lésions manifestes d'érosion du cartilage avec un fragment cartilagineux semi-détaché (lambeau articulaire) = <b>stade avancé d'OC ou OCD.</b>
<b>6</b>	Fragment cartilagineux libre dans l'articulation (souris articulaire) et ulcération du cartilage = <b>stade avancé d'OC ou OCD.</b>

D'après Van de Iest et al., 2004

Récemment, Jean-Marie Denoix et al.[89] ont proposé une classification des différentes lésions sur la base de leur étiopathologie anatomique et fonctionnelle. Le terme de pathologie ostéochondrale juvénile (Juvenile OsteoChondral Condition, JOCC) a alors été proposé afin les regrouper selon leur localisation et leur origine biomécanique. Ainsi, trois catégories de lésions d'OC ont été proposées:

- les fragments ostéochondraux à la surface articulaire (AS-OCF) résultant d'une surcharge de compression ou de cisaillement. Ce type de lésion est retrouvé très fréquemment au niveau des crêtes latérales des trochlées fémorales et des crêtes sagittales des condyles métatarsiens ou métacarpiens. Les fragments observés résulteraient de l'ossification de la couche ostéogénique profonde du cartilage épiphysaire
- les fragments ostéochondraux péri-articulaires (PA-OCF) induits par une compression trop importante en flexion ou en extension. On retrouve ce type de lésion dans les articulations présentant une large gamme de mouvements tels que les cochlées du tibia ou les phalanges proximales. Les fragments ostéochondraux seraient de l'os sous-chondral et de l'os épiphysaire péri-articulaire
- les kystes osseux sous-chondraux juvéniles (JSBC) résultant d'une compression trop importante au niveau des zones des surfaces articulaires convexes subissant un maximum de pression au sein de l'articulation telles que les condyles fémoraux médiaux ou la partie distale des phalanges proximales.

### **3.2.4. Marqueurs biologiques**

Compte tenu de la difficulté du diagnostic, plusieurs études ont été menées afin de mettre en évidence des biomarqueurs de l'OC, permettant ainsi d'éviter les examens radiologiques dont l'interprétation est souvent difficile ou de dépister précocement les individus atteints avant même que les signes radiologiques ne soient visibles. De tels travaux ont porté sur les dosages dans le liquide synovial et le sang de quelques marqueurs biochimiques du métabolisme de l'os et du cartilage. Hélas, aucun marqueur biologique spécifique de l'OC n'a pu être mis en évidence. Chez 63 étalons de sports, Verwilghen et al., ont étudié la relation entre le statut radiologique (sains ou atteints d'une pathologie ostéoarticulaire) et les taux de marqueurs biochimiques sanguins connus de la dégradation du cartilage et de l'inflammation synoviale (Insulin growth factor-I, myeloperoxidases, Coll2-1 and Coll2-1NO(2)). Mais, aucune corrélation entre la classification radiologique des individus et les paramètres sanguins mesurés [90] n'a été obtenue. En revanche, chez des poulains, les animaux atteints d'OC présentaient des changements significatifs de concentrations d'ostéocalcine, un marqueur direct de la formation osseuse, dans le sérum au cours de la première semaine post-partum. Ainsi, le taux circulant d'ostéocalcine pendant les premières semaines après la naissance pourraient être un bon marqueur de prédiction à l'OC. Toutefois, des travaux complémentaires sont à effectuer afin d'en évaluer la valeur informative en termes de présence de lésions d'OC [91].

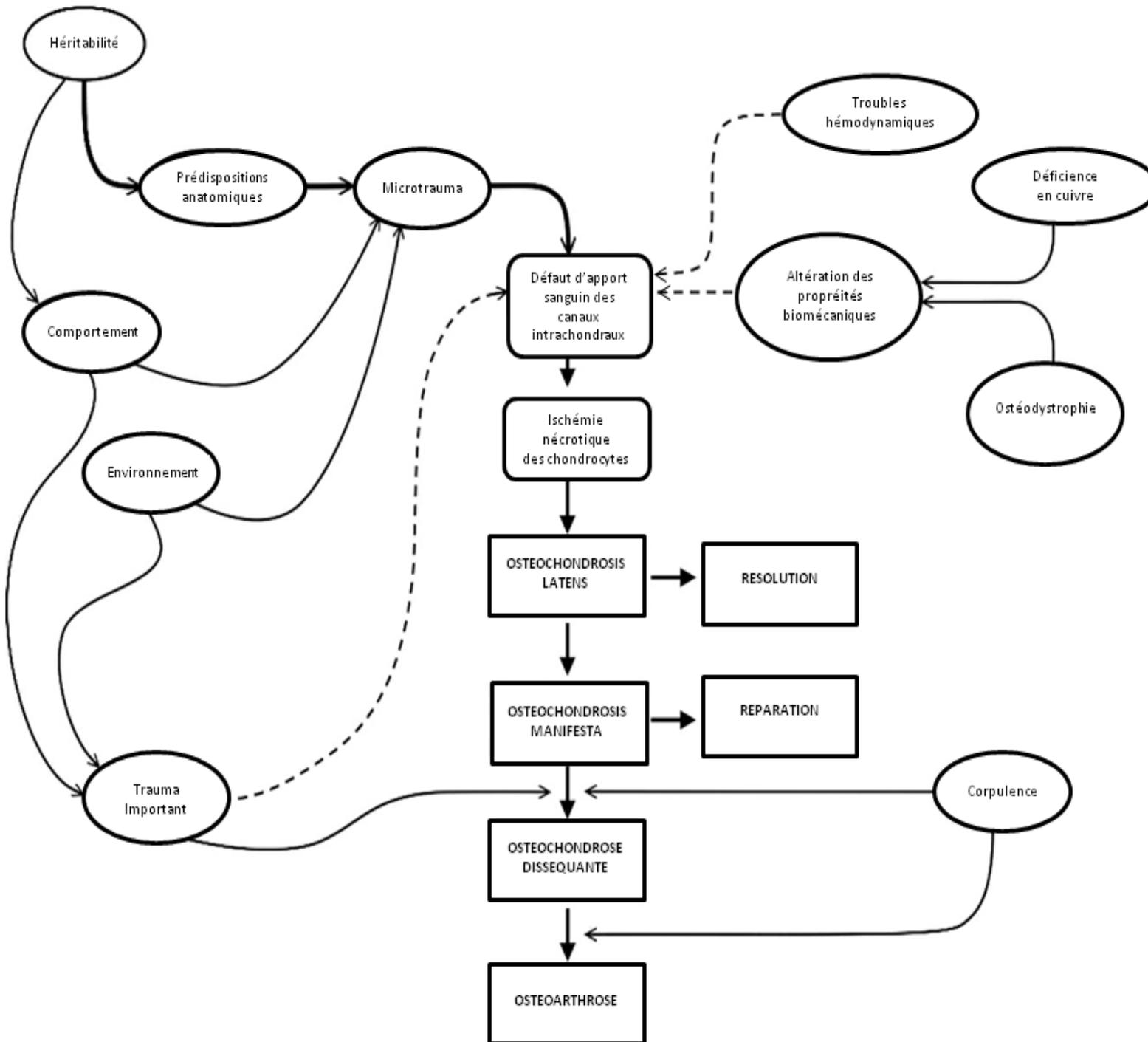
### **3.2.5. Traitements**

En fonction de l'âge de l'animal et de l'articulation touchée, le traitement de l'OC peut être soit conservatif (repos), soit chirurgical. Le pronostic est variable selon l'âge de l'animal et la sévérité de la lésion et l'articulation touchée. Le traitement chirurgical par arthroscopie permet de réaliser une exérèse des fragments ou un curetage des kystes. Des tentatives de réparation à l'aide de broches ou par resurfaçage de l'articulation (arthroplastie mosaïque) au moyen de greffons ostéochondraux prélevés en zone non portante ont également été couronnées de succès. Dans la grande majorité des cas, les chevaux de sports traités retrouvent une carrière sportive normale. Pour les cas les plus graves, les chevaux sont réorientés vers du loisir ou vers la reproduction dans le cas des juments.

### 3.3. Etiologie

L'origine multifactorielle de l'ostéochondrose chez le cheval est communément admise. Ainsi, de nombreux facteurs, qui seront développés par la suite ont été proposé (figure 18). Cependant, l'implication directe de certains d'entre eux dans la mise en place des lésions n'a pas été clairement établie.

**Figure 18 : Schéma causal des facteurs étiologiques susceptibles d'être impliqués dans le développement des lésions d'ostéochondrose**



*Adapté d'après Ytrehus B et al. Vet Pathol 2007*

### **3.3.1. Facteurs génétiques : héritabilité, prévalence et gènes candidats**

L'ensemble des études d'héritabilité a montré le caractère polygénique de l'OC, des résultats similaires ayant été mis en évidence chez d'autres espèces comme le porc ou le chien. Différentes races de chevaux (Trotteurs Suédois, Hanovriens, Selles Italien) ont une fréquence des lésions d'OCD plus élevée dans la descendance de certains étalons que dans le reste de la population [92]. L'héritabilité des lésions d'OC est variable selon les articulations et les races. Chez les trotteurs l'OC du jarret a des héritabilités estimées entre 0.24 et 0.52 alors que chez le selle français, l'héritabilité du jarret était nulle et de 0,5 pour le pied antérieur [1, 93]. Etant donné cette variabilité importante entre les races de chevaux, plusieurs auteurs ont suggéré que le facteur d'hérédité serait étroitement lié à la vitesse de croissance et à la conformation mais cette hypothèse n'a cependant pas été clairement démontrée.

Par ailleurs, des études de détection de QTL (Quantitative Trait Loci) ont permis d'identifier une quinzaine de grandes régions du génome associées à la prédisposition à l'OC [94]. Deux gènes candidats ont été suggérés dans deux des régions [95], mais des études doivent encore être menées pour les valider et déterminer leur rôle potentiel dans cette affection.

### **3.3.2. Croissance, corpulence et facteurs endocriniens**

L'incidence de l'OC augmente chez les poulains à croissance rapide et à ossature large puisque les lésions d'OC au niveau du grasset et du jarret sont plus fréquentes chez les poulains à croissance rapide ou de forte corpulence [96, 97]. Ces lésions seraient la conséquence de forces biomécaniques excessives exercées sur le cartilage articulaire en cours de maturation.

Une dérégulation hormonale pourrait être impliquée dans l'apparition des lésions d'OC [98] puisque des lésions d'ostéochondrose disséquante et des kystes osseux sous-chondraux ont été observées chez des poulains hypothyroïde présentant également un retard d'apparition des centres d'ossification, un retard de développement de l'os et du cartilage et une fermeture retardée des plaques de croissance [99-103]. Afin de mieux comprendre et de caractériser les anomalies de développement liées à l'hypothyroïdisme chez le poulain, D'Amours et al., ont induit expérimentalement une hypothyroïdie congénitale chez un modèle de cobaye. Des lésions ostéo-articulaires, semblables à celles décrites chez les poulains ont été observées chez ces cobayes [104].

### **3.3.3. Alimentation**

Chez des poulains soumis à une alimentation hyper-énergétique des lésions d'OC sembleraient être induites par une alimentation déséquilibrée. En effet, une alimentation riche en carbohydrates provoquerait une importante hyper-insulinolémie postprandiale et une augmentation d'insuline et d'IGF-1 et 2 ayant potentiellement un effet sur le processus d'ossification endochondrale. De plus, l'insuline stimulant l'élimination rapide des hormones thyroïdiennes circulantes, les individus soumis à un régime hyper-énergétique ont également une diminution des taux sanguins de T3 et T4 [98, 105]. Comme nous l'avons vu précédemment, T3 et T4 sont impliqués dans les stades de différenciation terminale des chondrocytes et dans l'invasion vasculaire du cartilage de croissance. Ainsi, une alimentation déséquilibrée pourrait entraîner une perturbation de la maturation des chondrocytes hypertrophiques favorisant la formation d'îlots de cartilages immatures et ainsi conduire, *in fine*, au développement de lésions d'OC [106].

Les déséquilibres en minéraux comme les carences en cuivre augmentent l'incidence des lésions d'OCD chez les poulains, en lien avec une modification des propriétés

biomécaniques du cartilage. Les excès en zinc et en phosphore ont également été associés à l'apparition de lésions [107].

Chez le porc, la part du facteur alimentaire dans le développement des lésions a également été largement étudiée sans pour autant pouvoir conclure avec certitude quant à son implication dans la physiopathologie. En 2006, Frantz et al.[108] a mis en évidence l'implication de méthionine/thréonine, du cuivre et du manganèse dans le métabolisme de l'os et du cartilage. Ainsi, une combinaison de ces nutriments dans l'alimentation des porcs pourrait réduire l'incidence des lésions d'OC. Toutefois, des études complémentaires doivent être réalisées afin de valider cette hypothèse.

### **3.3.4.Stress mécaniques et traumatiques**

L'induction primaire des lésions par les contraintes mécaniques est, en revanche, sujette à controverse, même si l'existence de sites anatomiques de prédilection suggère l'implication de ces facteurs. Par ailleurs, l'existence d'une «fenêtre de vulnérabilité», période critique durant laquelle l'ossification endochondrale serait sensible aux facteurs étiologiques, a été suggérée pour expliquer la distribution des lésions: généralement un seul type d'articulation est atteint, souvent de façon bilatérale ou quadrilatérale pour les boulets. Comme l'ossification des différentes articulations n'est pas synchrone, la présence transitoire de facteurs étiologiques comme les contraintes biomécaniques pourrait expliquer l'apparition préférentielle de lésions sur un seul type d'articulation [109].

## **3.4. Physiopathologie de l'OC : différents modèles proposés**

### **3.4.1.Modèle d'une fragilité du cartilage et/ou de l'os**

Chez le porc, une fragilité des tissus osseux et cartilagineux pourraient être la cause principale de boiterie en lien avec des lésions d'OC [110].

Selon Dammrich [81] les lésions primaires d'OC chez le chien, sont associées à une densité osseuse faible de l'os sous-chondral ; qui de ce fait n'assurerait pas son rôle de support du cartilage articulaire. Ces défauts primaires, associés à des contraintes biomécaniques excessives conduiraient, secondairement, à des défauts de nutrition, de métabolisme, de fonctions et de viabilité des chondrocytes au niveau de la surface articulaire.

Chez le cheval, Hurtig et al., a montré que des poulains atteints de lésions articulaires présentaient des défauts de liaison entre les fibres de collagènes au niveau des matrices osseuse et cartilagineuse en raison d'un manque d'enzyme lysyl oxidase (liaison des groupes d'hydroxylylisine entre les fibres de collagènes adjacentes). Cette anomalie serait à l'origine d'un défaut de réponse aux contraintes biomécaniques pouvant conduire au développement de lésions d'OC [111]. Cependant, si l'on tient compte de la morphologie hétérogène des lésions d'OC, du fait qu'elles se développent dans des sites de prédilection bien défini et de la forte prévalence dans différentes races de chevaux, il est au demeurant peu probable que la formation de tissus de soutien fragiles joue à elle seule un rôle majeur dans l'apparition des lésions d'OC chez le cheval [112].

### **3.4.2.Modèle d'une dyschondroplasie initiale**

L'histologie des lésions précoces a mis en évidence des accumulations de chondrocytes indifférenciés en bordure de l'os sous-chondral [113]. Les lésions primaires résulteraient donc d'une dyschondroplasie, avec arrêt de la différenciation des chondrocytes au stade préhypertrophique, production d'une matrice inappropriée et perturbation de l'invasion vasculaire. Il a été noté aussi, des modifications de composition de la matrice et de son turnover (pour revue voir [114]): une augmentation du contenu en collagène VI, une altération du métabolisme des protéoglycanes ainsi qu'une modification des taux ou de la localisation d'enzymes intervenant dans la dégradation de la matrice (MMPs, TIMP1,

cathepsines B et D). Il est cependant possible que ces modifications soient une conséquence de la pathologie, plus qu'une cause initiale.

Un défaut de maturation des chondrocytes hypertrophiques pourrait se traduire par une réduction de la production de facteurs angiogéniques, perturbant secondairement l'invasion vasculaire et l'arrivée des ostéoclastes. En conséquence, la croissance du cartilage se poursuivant sans résorption et sans ossification, son épaisseur augmenterait dans la zone dyschondroplasique, empêchant *in fine* toute nutrition des couches profondes par le liquide synovial et provoquant une nécrose locale.

En fonction des contraintes biomécaniques ou des traumatismes subis par cette zone fragilisée, la lésion d'OC évoluerait ensuite en OCD ou en kystes osseux sous-chondraux (Figure 16). En effet, des forces de tension ou de cisaillement créeraient des micro-fractures se développant à partir de la zone nécrosée vers la surface du cartilage, provoquant la dissection partielle (flap) ou totale (souris articulaire) d'un fragment ostéochondral. Dans les zones de compression, la pression entraînerait l'invagination de la zone nécrotique dans l'os sous-chondral ou l'injection de liquide synovial dans des micro-fractures, provoquant une résorption osseuse et l'élargissement du kyste.

Toutefois, l'hypothèse d'une dyschondroplasie initiale ne prend pas en compte certaines caractéristiques de l'OC incluant l'existence de sites de prédilections. [112]

### **3.4.3. Modèle d'une nécrose de l'os sous-chondral**

Chez l'homme, les lésions primaires d'OC sont souvent considérées comme provenant d'une nécrose de l'os sous-chondral conduisant secondairement à des lésions du cartilage sous-jacent. Toutefois, l'origine de la nécrose de l'os sous-chondral n'a pas été clairement démontrée même si l'hypothèse d'une perturbation de la vascularisation de l'os semble être admise.

Dans une étude menée sur des jeunes lapins chez lesquels des lésions cartilagineuses disséquantes ont été générées chirurgicalement, Bravo et al. [115] ont montré que de telles lésions conduisent à la formation d'un centre d'ossification auxiliaire résultant de la présence d'os trabéculaire dans le flap de cartilage. Un approvisionnement sanguin insuffisant (sans doute en raison des mouvements du flap) dans le centre d'ossification néoformé pourrait par la suite conduire à une nécrose de l'os sous-chondral.

### **3.4.4. Modèle d'une nécrose ischémique du cartilage de croissance**

Des études de lésions précoces d'OC chez le porc ont révélé la présence de régions chondro-nécrotiques dépourvues de canaux intrachondraux [116]. Il semblerait donc qu'un défaut de vascularisation puisse être impliqué dans l'apparition de lésions d'OC. Des travaux récents ont montré que, chez le porc et le lapin, l'interruption de quelques canaux intrachondraux provoque rapidement une nécrose localisée du cartilage et conduit au développement de lésions ostéochondrales (pour revue voir [112]). Cependant, l'origine primaire du défaut de vascularisation n'a pas été clairement établie. Selon Ytrehus et al. le défaut de vascularisation du cartilage conduisant au développement de lésion d'OC pourrait être expliqué par une régression prématurée des canaux intrachondraux résultant d'un défaut du processus d'ossification endochondrale [117, 118]. De plus, l'interruption des canaux cartilagineux était principalement localisée à la jonction de l'os sous-chondral et du cartilage. Ainsi, des micro-traumas pourraient être à l'origine de micro-fracture de l'os sous-chondral et conduire à l'interruption des canaux intrachondraux du cartilage sous-jacent. Chez le cheval, des travaux menés chez des jeunes poulains ont mis en évidence une des altérations locales du cartilage en lien avec la distribution des canaux intrachondraux suggérant un lien entre la vascularisation du cartilage et les défauts observés [119-121]. L'ensemble de ces résultats suggèrent que l'interruption des canaux intrachondraux, résultant d'un trauma ou d'une matrice défectueuse, pourrait être à l'origine d'une ischémie

locale conduisant à la formation de zones nécrotiques et *in fine* au développement de lésions d'OC.

### **3.4.5.Mécanismes moléculaires**

Les gènes et les mécanismes moléculaires impliqués dans l'une ou l'autre des hypothèses demeurent inconnus. Des programmes de détection de QTL associés à la prédisposition à l'OC ont été mis en place ces dernières années dans différentes races de chevaux de selle et de course [1, 95, 122-125]. Des régions d'intérêt et plusieurs gènes candidats dans chacune des régions ont été identifiés, mais aucun gène ou mutation n'a pour le moment été clairement associés avec la prédisposition à l'OC. De façon surprenante, aucun QTLs détectés n'a été retrouvé en commun entre les différentes études. Ce manque de correspondance entre les études est peut-être en lien avec les différences de sites analysés ou les différences de puissance des dispositifs, ce qui rend difficile les comparaisons entre études. Il est probable que les imprécisions et les différences de définitions de la pathologie, en mélangeant sous un même phénotype des entités différentes, y contribue également fortement.