

FACE À LA COVID-19

OSSIFICATIONS HÉTÉROTOPIQUES APRÈS UNE HOSPITALISATION AUX SOINS INTENSIFS LIÉE À UNE PNEUMOPATHIE À SARS-CoV-2

GROSJEAN D (1), DEKOSTER M (1), BEAUDART C (1), KAUX JF (1)

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas d'un patient de 63 ans admis dans une unité de soins intensifs durant 25 jours suite à pneumopathie à SARS-CoV-2 sévère. Le patient a présenté un tableau clinique de polyneuropathie des soins intensifs et a été pris en charge dans un centre de rééducation. L'ankylose et la limitation articulaire des hanches du patient ont conduit à compléter le bilan radiologique montrant d'importantes calcifications hétérotopiques périarticulaires des deux hanches et de l'épaule droite. Bien que les hypothèses physiopathologiques de cette complication restent incertaines, l'identification précoce a permis d'introduire une prise en charge adaptée. C'est la première observation d'ossification hétérotopique associée à une infection à SARS-CoV-2 impliquant trois grandes articulations chez un même patient.

MOTS-CLÉS : *Ossifications hétérotopiques neurogènes - COVID-19 - Rééducation - Soins intensifs - Ankylose*

HETEROTOPIC OSSIFICATIONS AFTER HOSPITALISATION IN INTENSIVE CARE FOR SARS-CoV-2 PNEUMOPATHY

SUMMARY : We report the case of a 63-year old patient admitted in the intensive care unit for 25 days because of a severe SARS-CoV-2 pneumonia. With diverse symptoms of critical illness polyneuropathy the patient has been taken care of in a rehabilitation centre. Ankylosis and joint motion limitation led to a more extensive imaging assessment. The later showed advanced periarticular heterotopic calcification in both hips and in right shoulder. Although hypothesis about this complication's physiopathology remains unclear, early identification would allow a better management. It is the first time heterotopic ossification involving three large joints is reported after a SARS-CoV-2 infection.

KEYWORDS : *Heterotopic ossification - COVID-19 - rehabilitation - Intensive care unit - Ankylosis*

INTRODUCTION

Le phénomène d'ossification hétérotopique, parfois décrite sous le terme de paraoostéoarthropathie (en anglais «Heterotopic Ossification» ou HO) est un phénomène pathologique de formation osseuse lamellaire dans différents sites où il ne devrait pas se trouver comme la peau, les tissus sous-cutanés, les muscles striés ou encore les capsules articulaires. Il existe divers facteurs favorisant telle l'hypercalcémie, l'hypoxie tissulaire, une atteinte nerveuse orthosympathique, une immobilisation prolongée ou des mobilisations intenses après immobilisation (1). Ces facteurs ont été imposés à l'organisme d'un patient dans les suites d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) lié à son infection au SARS-CoV-2.

HISTOIRE CLINIQUE

Il s'agit d'un patient de 63 ans avec des antécédents d'hypertension et de surpoids, admis au service des Urgences le 21 avril 2020. À ce

moment, le patient présente, dans les suites d'une toux sèche et d'une fièvre récurrente, une polypnée sévère et des téguments moites. Le scanner thoracique démontre des anomalies sévères (> 50 %) évocatrices de la COVID-19, diagnostic confirmé par une PCR réalisée à partir du frottis nasopharyngé. Vu l'aggravation rapide de son état clinique, le patient est transféré vers les soins intensifs au 10^{ème} jour. Son insuffisance respiratoire impose une intubation oro-trachéale et une ventilation protectrice qui dureront 22 jours avec, finalement, une bonne évolution observée sur le plan respiratoire, mis à part un épisode de pneumonie lié à la ventilation.

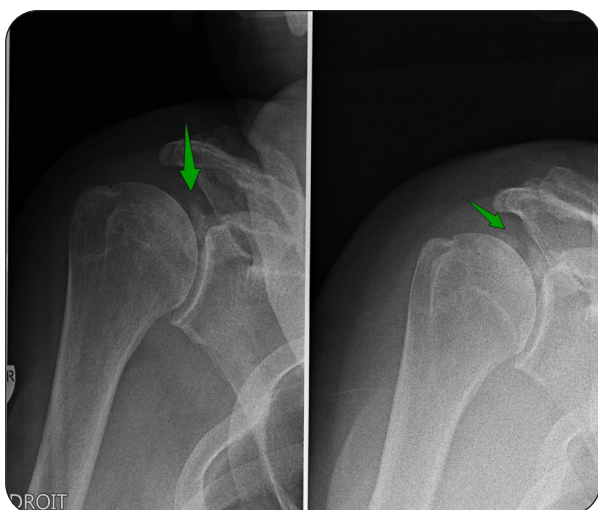
Dans le décours de son séjour aux soins intensifs, le patient présente progressivement une tétraplégie sévère flasque ainsi qu'une diplégie faciale justifiant son transfert vers le service de neurologie. Il développe une polyneuropathie sensori-motrice axonale sans signe de démyélinisation. Les étiologies inflammatoires, infectieuses, carencielles ou métaboliques sont écartées grâce aux différents examens complémentaires effectués. Le diagnostic retenu, suite à l'électroneuromyogramme, est une neuromyopathie sévère liée à son séjour aux soins intensifs. Le patient a également présenté des troubles dysautonomiques et des troubles de la déglutition. À partir de ce moment apparaissent également des plaintes de douleurs et de limi-

(1) Service de Médecine de l'Appareil locomoteur, CNRF, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. CT scan montrant l'ossification hétérotopique de la hanche gauche (Flèche)



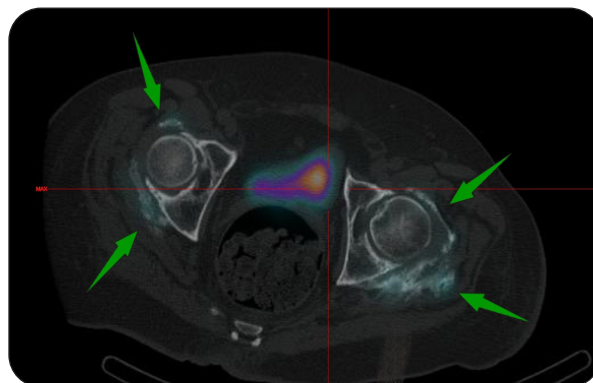
Figure 2. Radiographie de l'épaule montrant les lésions d'ossification (Flèches)



tation d'amplitude articulaire, liées à l'ankylose des ceintures.

La bonne évolution clinique autorise le transfert dans un service de rééducation fonctionnelle. Les séances pluridisciplinaires plus intenses permettent au patient de récupérer une déglutition normale et d'améliorer progressivement ses amplitudes articulaires, en particulier la flexion de hanche. Une radiographie du bassin est ensuite réalisée, puis complétée par un CT scan. Ces examens montrent d'innombrables dépôts calcaires ossifiés autour des articulations coxo-fémorales, évoquant fortement la présence d'ossifications hétérotopiques (Figure 1). La première échographie de l'épaule

Figure 3. Mise en évidence du caractère évolutif des ossifications hétérotopiques au SPECT-CT (Flèches)



droite montrait de multiples incrustations calcaires au niveau des tendons de la coiffe des rotateurs sans expression radiologique. Une seconde échographie, réalisée environ 6 semaines plus tard, a révélé de volumineuses calcifications de plus de 2 cm de grand axe au niveau du tendon du sous-scapulaire et bien visibles radiologiquement (Figure 2).

Une prise de sang reprenant les marqueurs biologiques osseux est réalisée. Le turnover osseux est manifestement pathologique, avec un taux de C-télopeptide collagène de type 1 à 1.037 ng/L (pour des valeurs normales inférieures à 695). Enfin, pour compléter le bilan d'imagerie, le patient passe un SPECT-CT centré sur le bassin. Cet examen relève effectivement une ossification hétérotopique évolutive des hanches (Figure 3) et, vraisemblablement, de l'épaule droite avec une coxarthrose bilatérale.

Pour ce qui est du traitement spécifique, le patient a reçu une cure de 10 jours d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (diclofénac 75 mg deux fois par jour) à la suite de la première radiographie. Il a ensuite reçu un traitement par alendronate durant 2 mois. Vu le manque d'efficacité sur l'activité osseuse, et les doutes sur la résorption du traitement *per os*, une cure de pamidronate a été initiée à la dose de 180 mg IV administrée en 3 jours. Les soins de kinésithérapie consistant à récupérer progressivement les amplitudes articulaires ont été mis en place, ainsi que du renforcement musculaire dans le but de permettre au patient de récupérer une position verticale. La rééducation à la marche a notamment été possible avec le déambulateur antébrachial environ 2 mois après une rééducation intensive.

DISCUSSION

Il existe diverses situations pathologiques où l'on observe des ossifications hétérotopiques (HO). Les plus fréquemment décrites sont les lésions du système nerveux central, médullaires ou cérébrales, d'origine traumatique ou non (2). On peut citer, dans cette dernière catégorie, les accidents vasculaires cérébraux, le syndrome de Guillain-Barré (3) et la poliomyélite (4). Les HO se rencontrent aussi à la suite d'interventions de chirurgie orthopédique (5), et de brûlures étendues (6). Il existe également des causes génétiques, peu fréquentes et spécifiques (fibrodysplasie ossifiante progressive) (7). Plus rarement, les HO sont rapportées suite à des immobilisations prolongées sans notion de traumatisme ou de lésion du système nerveux suite, notamment, à des séjours en Unités de Soins Intensifs (USI). Elles ont entre autres été décrites en cas de SDRA, associé à un blocage neuromusculaire pharmacologique (8). Depuis l'apparition du SDRA lié à l'infection à COVID-19 et nécessitant une prise en charge en USI, des cas de HO ont été également rapportés, notamment au niveau des épaules (9, 10) et des hanches (10).

L'incidence des HO dans les suites d'un séjour en USI est difficile à déterminer. On peut seulement relever dans la littérature qu'un tiers des HO décrites surviennent après un séjour en USI (11).

L'HO se présente comme une limitation de la mobilité articulaire, associée à de la douleur. L'examen de choix pour mettre en évidence précocement l'OH est le SPECT-CT. Toutefois, en routine et face à un début d'ankylose, l'échographie et la radiographie standard, plus accessibles, permettent également de faire un diagnostic. L'examen radiologique de la hanche est classé en quatre stades suivant Brooker et coll. (12) (Tableau I).

Tableau I. Classification de Brooker et coll. (12) pour les ossifications hétérotopiques de la hanche

Classe	Définition
I	Îlots osseux dans les tissus mous de la hanche
II	Pont osseux dans le bassin ou le fémur avec moins de 1 cm entre les surfaces osseuses
III	Pont osseux de plus de 1 cm entre les surfaces osseuses
IV	Ankylose radiologique de la hanche

La pathogenèse de l'OH reste toujours indéterminée. Une accumulation de tissu osseux survient dans des tissus non osseux. On décrit une cascade de signaux inflammatoires provoquant une stimulation des cellules mésenchymateuses qui se différencient en chondrocytes et ostéoblastes. Cette réaction est initiée par des phénomènes inflammatoires impliquant le système nerveux central et périphérique (13). Les cellules inflammatoires concernées (neutrophiles, lymphocytes, macrophages, etc.) produisent les facteurs de croissance et des cytokines qui vont stimuler les fibroblastes et les dépôts de collagène sur le site de la lésion périphérique, en particulier dans un microenvironnement hypoxique. En effet, l'hypoxie déclenche des facteurs endogènes responsables de condensations mésenchymateuses et de la différenciation des cellules mésenchymateuses en chondrocytes. La protéine Bone Morphogenic Protein (BMPs) est un marqueur d'un développement de type embryonnaire et de régénération tissulaire. Elle intervient dans la prolifération cellulaire, l'apoptose, la différenciation, la détermination et la morphogenèse cellulaire de l'ensemble des tissus, y compris le système nerveux et musculo-squelettique. Les lésions osseuses post-traumatiques libèrent la BMPs (14). Les taux élevés de BMPs dans le sang stimulent la production de tissu adipeux brun (Brown Adipose Tissue ou BAT) qui diminue la pression en oxygène dans les tissus et entraîne une angiogenèse. La cascade neuro-inflammatoire, l'hypoxie, le taux accru de BMPs et la production de BAT vont accélérer la différenciation ostéogénique et l'hypertrophie. La production de ce nouveau tissu cartilagineux entraîne l'apparition de facteurs angiogéniques et donc d'une meilleure oxygénation pour favoriser la différenciation en ostéoblastes. Les ossifications surviennent avec les dépôts ostéoïdes et la minéralisation des anciens tissus cartilagineux. Avec le temps, ce nouveau tissu se différencie en os lamellaire avec des canaux Haversien, des vaisseaux sanguins et une moëlle rendant ce processus différent des minéralisations ectopiques. Chauveau et coll. (15) ont découvert une expression accrue d'ostéocalcine et d'ARN messager d'ostéonectine dans les cellules osseuses des patients atteints de HO par rapport à des cellules osseuses saines. Dans une autre étude, ces mêmes auteurs ont mis en évidence des taux élevés de SP7, un facteur de transcription essentiel pour la différenciation ostéoblastique et le développement squelettique, en comparaison aux taux de l'os normal (16). Ce taux élevé des facteurs de transcription

pourrait être lié à la neuro-inflammation et à la concentration accrue de BMPs.

Goodman et coll. (8) ont rapporté 6 cas de HO chez des patients en soins critiques avec SDRA ayant nécessité une ventilation mécanique prolongée et un blocage neuromusculaire thérapeutique. Ils postulent que la similitude des HO avec les patients ayant des traumatismes du SNC pourrait impliquer un mécanisme où le système nerveux joue un rôle. Ces observations décrivent les HO dans une situation pathologique particulière plutôt que liée à un agent causal déterminé. Dans une affection neurologique comme le Guillain-Barré, l'incidence des HO, selon certains auteurs, est de 6 % (17). Cependant, elle n'est décrite que si l'état du patient a entraîné une tétraplégie et une immobilisation prolongée, et nécessité une ventilation mécanique. Ventilation et immobilisation prolongées pourraient modifier la balance acido-basique et compromettre l'oxygénation tissulaire. Cependant, la survenue de HO chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique, autre affection neurologique où les patients peuvent être immobilisés et ventilés artificiellement durant une très longue durée, n'a jamais été décrite. Cette population de patients se distingue des autres présentant de l'HO par l'absence de trouble de la conscience et/ou de processus inflammatoire. En revanche, les pneumopathies sévères liées au SARS-CoV-2 nécessitant une prise en charge en soins intensifs sont associées aux facteurs de risque décrits précédemment, mais aussi à des processus inflammatoires sévères, à une altération artificielle de l'état de conscience et à un blocage neuromusculaire pharmacologique nécessité par la ventilation mécanique.

Diverses options thérapeutiques peuvent être proposées (14). Vu le rôle reconnu de l'inflammation dans l'HO, le traitement curatif de première ligne proposé consiste en l'administration d'AINS avec une préférence historique pour l'indométacine. L'efficacité de l'indométacine a effectivement été démontrée dans le traitement des HO chez des patients traumatisés médullaires (18). Pour les ossifications survenues après arthroplastie totale de la hanche, d'autres AINS dont le naproxène et le diclofénac se sont révélés aussi efficaces que l'indométacine et sont proposés en alternative de première ligne. Le célécoxib a aussi une efficacité comparable à l'indométacine avec moins d'effets secondaires gastro-intestinaux. L'utilisation des AINS est grevée d'une majoration de manifestations indésirables dont il faut tenir compte lors de leur utilisation (19). L'utilisation des AINS en post-opératoire a également été étudiée sans que,

toutefois, les résultats ne soient statistiquement significatifs (19).

Les bisphosphonates ont aussi été utilisés pour des traumatismes crâniens et médullaires (19). Ces derniers ont un rôle d'inhibition de la formation osseuse. Ils seraient toutefois surtout utiles dans les stades précoces de l'HO ou à titre préventif (18) et moins efficaces sur les ossifications acquises. Il n'existe pas de consensus sur le choix et la posologie de ce traitement. Les formes injectables semblent préférables, vu leur meilleure biodisponibilité.

La radiothérapie à faible dose a démontré son efficacité dans la prévention des récurrences survenant suite à l'exérèse chirurgicale (20, 21). Elle peut être délivrée soit dans les 24 h avant ou dans les 72 h après le geste chirurgical.

Lorsque l'atteinte fonctionnelle et la douleur persistent, l'option chirurgicale est alors avancée. Certains auteurs ont recours à cette solution uniquement lorsque la croissance et la maturation osseuse sont complètes (22). Plusieurs études n'ont cependant pas démontré de corrélation entre le délai et la récurrence (23, 24). Dès lors, l'approche chirurgicale peut légitimement être proposée avant la fin de la progression de l'OH, démontrée au SPECT-CT.

Le rôle de la kinésithérapie reste peu clair quant à l'apparition des OH ou quant à leur prise en charge. Elle est tout de même appliquée en routine pour tout type de patient immobilisé en vue du maintien des amplitudes articulaires. L'étude de Michelsson et coll. (25) suggère que les mobilisations doivent être utilisées très prudemment afin d'éviter les traumatismes des tissus mous autour des grandes articulations. Les mobilisations passives contre résistances doivent être évitées. Du fait de cette prise en charge systématique et justifiée pour d'autres motifs (vascularisation, prévention des escarres, éviter les rétractions musculaires et tendineuses, etc.) il n'existe, à ce jour, aucune étude prospective contrôlée sur l'intérêt de la mobilisation.

En ce qui concerne le cas du patient rapporté dans cet article, comme l'amélioration apportée par le traitement médical et l'approche en rééducation fonctionnelle restent limitées sur le plan de l'amplitude articulaire, l'approche chirurgicale lui sera proposée.

CONCLUSION

L'OH est une affection rencontrée notamment dans les suites d'un séjour en USI, et plus fréquemment décrite à la suite de traumatismes du

système nerveux central. Lors de la mobilisation précoce, notamment par les kinésithérapeutes, l'apparition de raideur articulaire ou de douleur doit inciter le clinicien à explorer la cause afin de pouvoir instaurer rapidement une prise en charge adaptée. La radiologie est un examen facile et aisément accessible. Cependant, la prise en charge médicamenteuse, notamment avec les bisphosphonates, est particulièrement utile lorsqu'elle est instaurée à un stade plus précoce, moment où le SPECT-CT est l'examen le plus sensible.

L'observation d'OH dans les suites d'une pneumonie à SARS-CoV-2 est depuis peu décrite dans la littérature. Toutefois, la pathogénie des OH restant incertaine, il semble prématuré de conclure à un lien causal entre cette nouvelle maladie et cette complication particulière.

BIBLIOGRAPHIE

- Shehab D, Elgazzar A, Collier D. Heterotopic Ossification. *J Nucl Med* 2002;**43**:346-53.
- Huang H, Cheng WX, Hu YP, et al. Relationship between heterotopic ossification and traumatic brain injury: Why severe traumatic brain injury increases the risk of heterotopic ossification. *J Orthop Transl* 2018;**12**:16-25.
- Ohnmar H, Roohi S, Naicker A. Massive heterotopic ossification in Guillain-Barré syndrome: a rare case report. *Clin Ter* 2010;**161**:529-32.
- Hooper FM. A case of soft tissue ossification following poliomyelitis. *Australas Radiol* 1963;**7**:198-201.
- Łęgosz P, Otworowski M, Sibilska A, et al. Heterotopic ossification: a challenging complication of total hip arthroplasty: risk factors, diagnosis, prophylaxis, and treatment. *Biomed Res Int* 2019;**2019**:3860142.
- Hu ZC, Xu G, Lian HB, et al. Advances in the research of heterotopic ossification caused by burns. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2019;**35**:634-7.
- Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013;**10**:437-48.
- Goodman TA, Merkel PA, Perlmutter G, et al. Heterotopic ossification in the setting of neuromuscular blockade. *Arthritis Rheum* 1997;**40**:1619-27.
- Aziz A, Choudhari R, Alexander AJ, Allam E. Heterotopic ossification post COVID-19: Report of two cases. *Radiol Case Reports* 2021;**16**:404-9.
- Meyer C, Haustrate MA, Nisolle JF, Deltombe T. Heterotopic ossification in COVID-19: A series of 4 cases. *Ann Phys Rehabil Med* 2020;**63**:565-7.
- Sioka C, Konstanti E, Papadopoulos A, et al. Heterotopic ossification in patients previously hospitalized in an intensive care unit. *Nucl Med Rev* 2018;**21**:100-3.
- Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley Jr LH. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification. *J Bone Jt Surg Am* 1973;**55**:1629-32.
- Davis EL, Davis AR, Gugala Z, Olmsted-Davis EA. Is heterotopic ossification getting nervous?: The role of the peripheral nervous system in heterotopic ossification. *Bone* 2018;**109**:22-7.
- Brady RD, Shultz SR, McDonald SJ, O'Brien TJ. Neurological heterotopic ossification: Current understanding and future directions. *Bone* 2018;**109**:35-42.
- Chauveau C, Devedjian JC, Blary MC, et al. Gene expression in human osteoblastic cells from normal and heterotopic ossification. *Exp Mol Pathol* 2004;**76**:37-43.
- Chauveau C, Broux O, Delecourt C, et al. Gene expression in normotopic and heterotopic human bone: Increased level of SP7 mRNA in pathological tissue. *Mol Cell Biochem* 2008;**318**:81-7.
- Kerdoncuff V, Sauleau P, Petrilli S, et al. Paraostéarthropathies dans le syndrome de Guillain-Barré. *Ann Readapt Med Phys* 2002;**45**:198-203.
- Banovac K, Williams JM, Patrick LD, Haniff YM. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin. *Spinal Cord* 2001;**39**:370-4.
- Macfarlane RJ, Ng BH, Gamie Z, et al. Pharmacological treatment of heterotopic ossification following hip and acetabular surgery. *Expert Opin Pharmacother* 2008;**9**:767-86.
- Tu TH, Wu JC, Huang WC, et al. Postoperative nonsteroidal antiinflammatory drugs and the prevention of heterotopic ossification after cervical arthroplasty: Analysis using CT and a minimum 2-year follow-up. *J Neurosurg Spine* 2015;**22**:447-53.
- Gregoritch SJ, Chadha M, Pelligrini VD, et al. Randomized trial comparing preoperative versus postoperative irradiation for prevention of heterotopic ossification following prosthetic total hip replacement: Preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;**30**:55-62.
- Popovic M, Agarwal A, Zhang L, et al. Radiotherapy for the prophylaxis of heterotopic ossification: A systematic review and meta-analysis of published data. *Radiother Oncol* 2014;**113**:10-7.
- Wharton G. Heterotopic ossification. *Clin Orthop Relat Res* 1975;**112**:142-9.
- Chalidis B, Stengel D, Giannoudis PV. Early excision and late excision of heterotopic ossification after traumatic brain injury are equivalent: A systematic review of the literature. *J Neurotrauma* 2007;**24**:1675-86.
- Michélssohn JE, Granroth G, Andersson LC. Myositis ossificans following forcible manipulation of the leg. A rabbit model for the study of heterotopic bone formation. *J Bone Jt Surg Am* 1980;**62**:811-5.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr D. Grosjean, Service de Médecine de l'Appareil locomoteur, CNRF, CHU Liège, Belgique.
Email : denis.grosjean@chuliege.be