

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt prédictif de l'évaluation initiale du stock uratique
en échographie et scanner double énergie
sur les comorbidités de la goutte.**

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2020 à 18h
au Pôle Formation

par Anne MARTY-ANÉ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Frédéric LIOTÉ

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Monsieur le Professeur Jean-François BUDZIK

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Tristan PASCART

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations :

UMS : Urate Monosodique

THU : Traitement hypo-uricémiant

ACR : American College of Rheumatology

EULAR : European League Against Rheumatism

DECT : Dual-Energy Computed Tomography

UH : Unité Hounsfield

DC : Double contour

DFG : Débit de filtration glomérulaire

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

CRP : C-reactive Protein

IMC : Indice de masse corporelle

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

AVC : Accident vasculaire cérébral

AIT : Accident ischémique transitoire

AOMI : Artérite oblitérante des membres inférieurs

Table des matières :

I. Introduction	7
1) Généralités sur la goutte	7
2) Imagerie de la goutte	8
3) Comorbidités	14
II. Matériels et Méthodes	16
1) Type d'étude	16
2) Population d'étude	16
3) Critères d'inclusion et d'exclusion	17
a) <i>Critères d'inclusion</i>	17
b) <i>Critères d'exclusion</i>	17
c) <i>Dates de mise en œuvre</i>	17
4) Données recueillies à Baseline	17
a) <i>Facteurs socio-démographiques</i>	17
b) <i>Antécédents</i>	17
c) <i>Données cliniques</i>	18
d) <i>Paramètres biologiques</i>	18
e) <i>Données morphologiques</i>	18
f) <i>Thérapeutiques associées</i>	20
5) Données recueillies pour le suivi	20
6) Critères de jugement	22
a) <i>Critère de jugement principal</i>	22
b) <i>Critères de jugement secondaires</i>	22
7) Analyse statistique	23
8) Information du patient	25
III. Résultats	26
1) Flow Chart	26
2) Cohorte française : analyse descriptive en population totale à Baseline	27
a) <i>Prédiction de la fonction rénale au cours des trois ans de suivi</i>	29
b) <i>Prédiction de la survie</i>	39
c) <i>Prédiction de la survenue d'événements cardio-vasculaires et métaboliques</i>	45
3) Patients naïfs de traitement : cohorte espagnole et française	52
a) <i>Analyse descriptive des patients naïfs de traitement</i>	52
b) <i>Prédiction de la fonction rénale chez les patients naïfs de traitement</i>	54

c) <i>Prédiction de la survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs</i>	61
d) <i>Prédiction de la survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs, mineurs et métaboliques chez les patients naïfs de traitement</i>	62
IV. Discussion	67
1) Rappels des résultats principaux	67
2) Conséquences de l'atteinte rénale dans la goutte	67
a) <i>Hypothèses physiopathologiques</i>	67
b) <i>Évolution de la fonction rénale des patients goutteux et impact des THU</i>	70
3) Événements cardio-vasculaires, métaboliques et mortalité	73
a) <i>Hypothèses physiopathologiques</i>	73
b) <i>Données de la littérature sur la survenue d'événements cardio-métaboliques et mortalité des patients goutteux</i>	75
c) <i>Rôle préventif des THU vis-à-vis du risque cardio-vasculaire et de mortalité</i>	78
4) Forces et limites des techniques d'imagerie utilisées dans notre étude	79
a) <i>DECT</i>	79
b) <i>Échographie</i>	79
5) Implications cliniques et thérapeutiques, perspectives	80
6) Forces et limites de l'étude	82
V. Conclusion	83
VI. Références bibliographiques	84
VII. Annexes	90

Résumé

Introduction:

La goutte est associée à l'insuffisance rénale chronique et aux maladies cardio-vasculaires, leurs liens respectifs restant à éclaircir.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer la valeur prédictive du stock uratique initial évalué en échographie et DECT sur l'évolution de la fonction rénale des patients goutteux sous traitement hypo-uricémiant. Les objectifs secondaires étaient d'étudier sa valeur prédictive sur la survenue d'évènements cardio-métaboliques et sur la mortalité.

Méthodes :

Nos deux populations d'étude étaient une cohorte française de patients goutteux, avec évaluation initiale du stock uratique en échographie et DECT, suivis à 1,2 et 3 ans; et une cohorte espagnole et française de patients naïfs de traitement évalués en échographie seule, suivie à 1 an.

Une variation de ± 5 ml/min/1,73m²/an du débit de filtration glomérulaire était considérée comme significative. Nous avons recueilli la survenue d'évènements cardio-vasculaires majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artérite oblitérante des membres inférieurs symptomatique), mineurs (accident ischémique transitoire, hypertension artérielle), métabolique (diabète) et la mortalité à M12, M24, M36.

Résultats :

Dans la cohorte française (n=128), les volumes uratiques mesurés en DECT, la présence de tophus ou d'articulations en double contour en échographie n'étaient pas associés à une variation significative de la fonction rénale.

Le volume uratique total mesuré en DECT (HR ; 1,02; 95%CI 1,01-1,03 ;p=0,0016) et l'uricémie à M0 (HR 1,04; 95%IC 1,02-1,07 ;p=0,0018) étaient prédictifs de mortalité.

Le volume uratique total en DECT (HR 1,02; 95%CI 1-1,03; p=0,0058) et le nombre d'articulations en double contour (HR 1,51; 95%CI 1-2,28; p=0,0481) étaient prédictifs de la survenue d'évènements cardio-métaboliques. Enfin, l'obtention d'une uricémie cible à M12 était le seul facteur protecteur d'évènements cardio-métaboliques (HR 0,202 ;0,0504-0,806; p=0,024).

Conclusion :

Le stock uratique évalué en échographie et DECT ne permettait pas d'identifier des patients à potentiel de récupération rénale sous traitement hypo-uricémiant. Le volume uratique mesuré en DECT aux genoux et aux pieds semble être un facteur prédictif indépendant de mortalité à court terme, et d'évènements cardio-métaboliques. Les dépôts intra-articulaires de cristaux d'UMS détectés en échographie étaient aussi associés à un risque plus élevé d'évènements cardio-métaboliques.

I. Introduction

1) Généralités sur la goutte

La goutte est une pathologie microcristalline courante, avec une prévalence en population générale adulte en France de 0,9% (1,2), en augmentation croissante dans le monde.

Elle est secondaire à une hyper-uricémie chronique (supérieure à 68 mg/L en conditions physiologiques, correspondant au seuil de solubilité de l'urate), causée par un apport excessif de bases puriques (3), une majoration de la production endogène, ou un défaut d'élimination (rénale ou digestive).

Le dépassement du seuil de cristallisation conduit au dépôt de cristaux d'urate monosodique (UMS) intra mais aussi en extra-articulaire, à l'origine de crises récurrentes d'arthrites par activation de l'inflammasome (4), particulièrement inflammatoires et, à terme, à des arthropathies chroniques destructrices et au développement de tophus.

L'objectif thérapeutique est d'obtenir la dissolution de ces cristaux d'UMS par traitement hypo-uricémiant (THU) pour prévenir notamment le risque de crise, comme le rappellent les recommandations de la Société Française de Rhumatologie (5).

Plusieurs types de traitements hypo-uricémiants peuvent être utilisés : les inhibiteurs de la xanthine oxydase (Allopurinol, Febuxostat) en première intention (5), en l'absence de contre-indications notamment rénales et cardio-vasculaires respectivement, les uricosuriques (Probénécide et Benzbromarone) en cas d'échec ou d'intolérance des traitements de première ligne .

L'objectif de ces différents traitements est d'obtenir une dissolution et une disparition des cristaux d'urate, des signes cliniques, et enfin d'éviter les complications de la maladie.

Parmi les outils utilisés dans le diagnostic de la maladie goutteuse, la recherche de cristaux d'UMS dans le liquide synovial en lumière polarisée reste le Gold Standard ; mais

la ponction articulaire n'est pas toujours réalisable ou contributive (notamment lorsque le volume de liquide est insuffisant, en cas d'articulation inaccessible, ou encore en période inter-critique). Les présentations cliniques sont parfois atypiques et associent des arthropathies d'autre étiologie. Dans ce contexte, les techniques d'imagerie occupent une place grandissante.

2) Imagerie de la goutte

Il existe à ce jour deux méthodes d'imagerie reconnues pour faire l'état des lieux de ces stocks tissulaires de cristaux d'UMS (6), que l'on retrouve dans les critères diagnostiques de la classification de référence de la goutte d'après le consensus ACR/EULAR 2015 (7) :

-Le scanner double énergie (DECT Dual-Energy Computed Tomography), qui repose sur l'utilisation de deux types de rayons X d'énergie différente (80 et 140 keV).

Afin de comprendre son fonctionnement, rappelons que l'atténuation des rayons X est due à deux types d'interactions avec les tissus :

- *l'effet photo-électrique* (par fluorescence) prédominant aux faibles énergies (inférieures à 50 keV) ; principalement impacté par le numéro atomique Z de l'atome cible et l'énergie du photon incident,

- *l'effet Compton* (par déviation et diminution de l'énergie du photon) prédominant aux fortes énergies (supérieures à 110 keV), qui dépend principalement de la densité du tissu.

Le principe du DECT se base sur l'idée que la masse volumique (ρ), la composition chimique du tissu étudié (exprimé par le numéro atomique Z), et l'énergie du rayon X (en keV) caractérisent ainsi l'atténuation du rayon par le tissu, qui sera exprimée par l'échelle d'unités Hounsfield (UH).

En mesurant la différence d'atténuation après utilisation de ces deux spectres, la composition du tissu peut ainsi être déterminée.

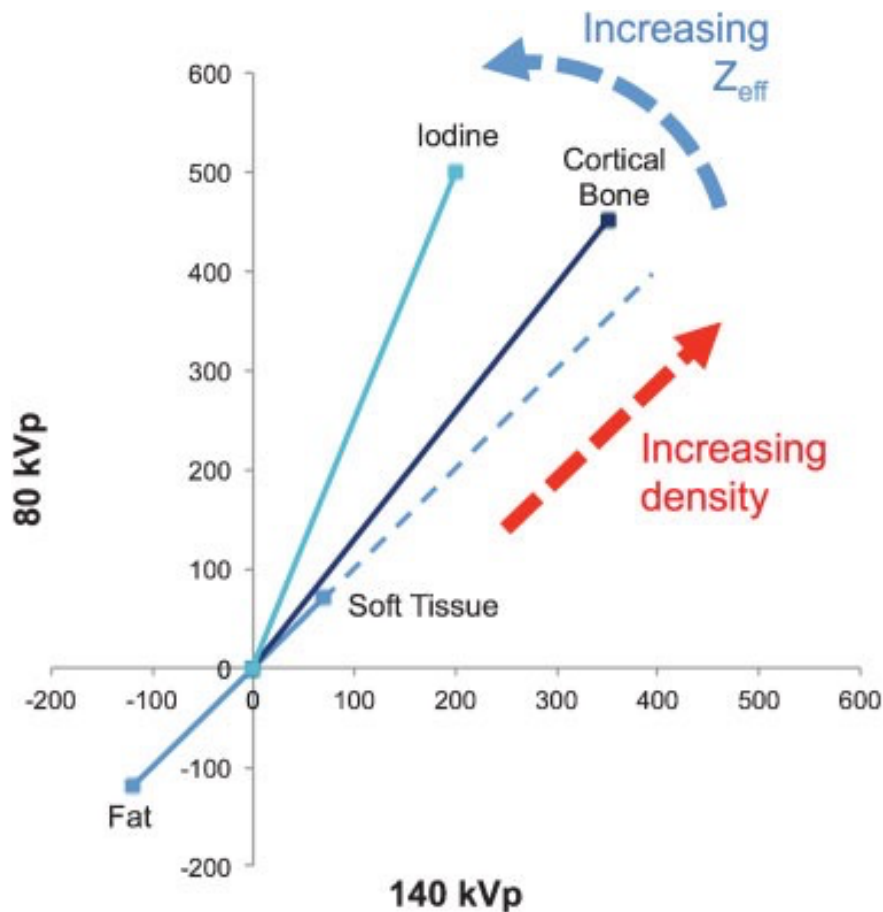


Figure 1 : Influence du numéro atomique et de la densité du tissu sur l'atténuation (UH : Unité Hounsfield).

L'abscisse représente les valeurs d'UH d'un voxel à 140 kV ; l'ordonnée représente les valeurs d'UH à 80 kV. Chaque composant est caractérisé par sa pente, dépendante de Z (numéro atomique). La localisation de la valeur d'un voxel donné sur cette pente dépend de la densité de ses composants. L'unité Hounsfield de l'eau et des tissus mous (qui ont un Z comparable) est indépendante de l'énergie du photon, restera donc constante même avec une variation d'énergie du rayon X (ligne brisée) et sera considérée comme la Baseline. La localisation sur cette ligne dépendra uniquement de la densité du tissu. Pour les matériaux avec un Z supérieur, l'effet photo-électrique entrera en jeu, et l'atténuation sera d'autant plus élevée pour les faibles énergies (la pente sera d'autant plus raide que le numéro atomique Z sera élevé) (8).

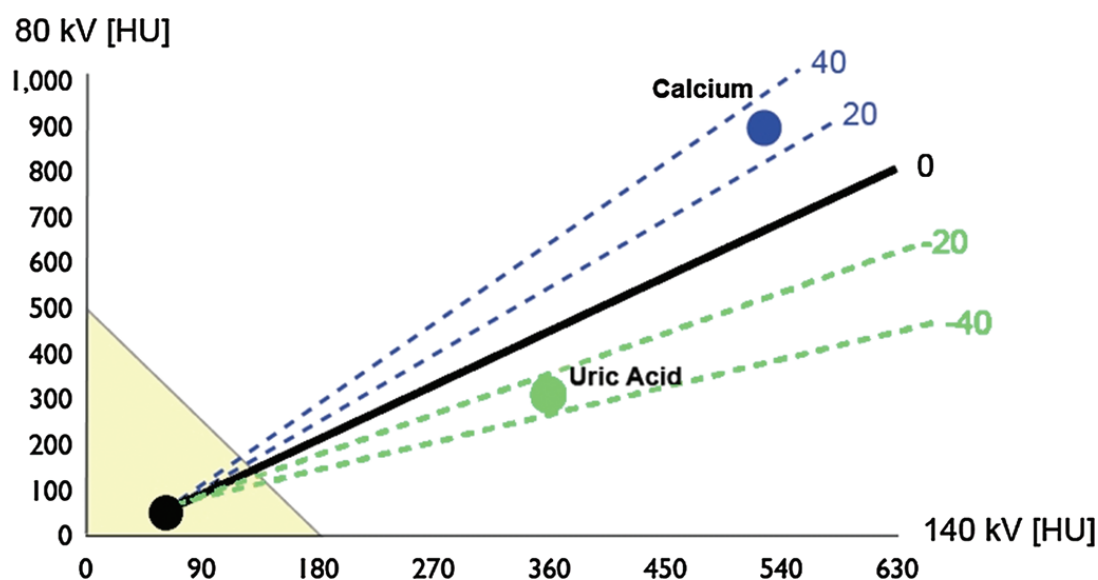


Figure 2 : Décomposition en trois matériaux (acide urique, tissus mous, et calcium) grâce à l'algorithme de scanner DECT. Les matériaux au-dessus de la droite noire sont colorés en bleu (indiquant la présence de calcium) et ceux en dessous sont colorés en vert (indiquant la présence d'acide urique) (9)

Ainsi, le potentiel de caractérisation et différenciation des tissus en DECT repose principalement sur la différence de pente entre deux matériaux d'intérêt (10).

Les différences d'atténuation des tissus permettent une caractérisation et donc une distinction de certains matériaux tels que l'urate et le calcium. Le DECT permet ainsi une cartographie rapide et détaillée des cristaux d'urate.

Il offre par ailleurs une évaluation quantitative avec mesure du volume de cristaux d'UMS, qui présente un lien avec le risque de crises de goutte (11) et est associée à la présence de certaines comorbidités (12).

Choi et al (13), montre dans son étude que le scanner DECT met clairement en évidence les dépôts d'UMS (avec un code couleur spécifique) chez les patients avec goutte tophacée et peut également aider à détecter les tophus subcliniques.

Les dépôts d'UMS visualisés en DECT sont très majoritairement retrouvés aux membres inférieurs; les sites préférentiels étant les pieds (avec principalement la première articulation métatarso-phalangienne), les chevilles (tendon d'Achille, tendons fibulaires) et

les genoux (tendon poplité, ménisque, ligaments croisés, tendon quadricipital, bourse prépatellaire) (14). Cette technique permet de mettre en évidence des dépôts d'urate dans les tissus mous, chez 80% des patients goutteux (15).

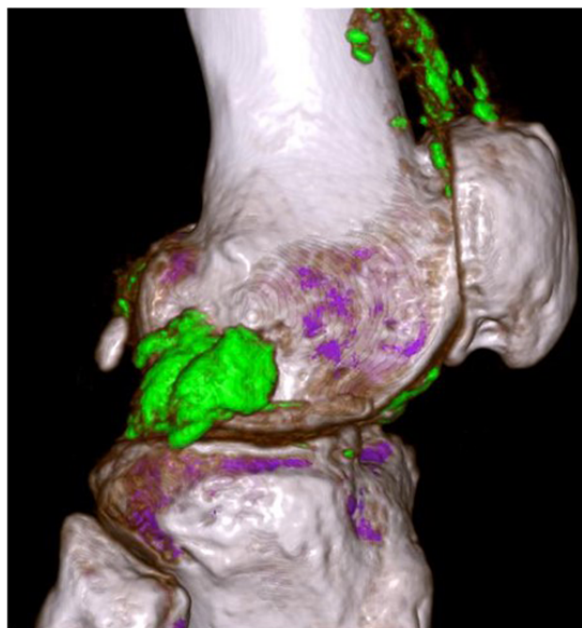


Figure 3: Mise en évidence en DECT de cristaux d'UMS (représentés en vert) dans l'articulation du genou (6)



Figure 4.



Figure 5.

Figure 4 et 5: Dépôts uratiques de gros (5.39 cm³) et petit (0.02 cm³) volumes, visualisés en DECT (16)

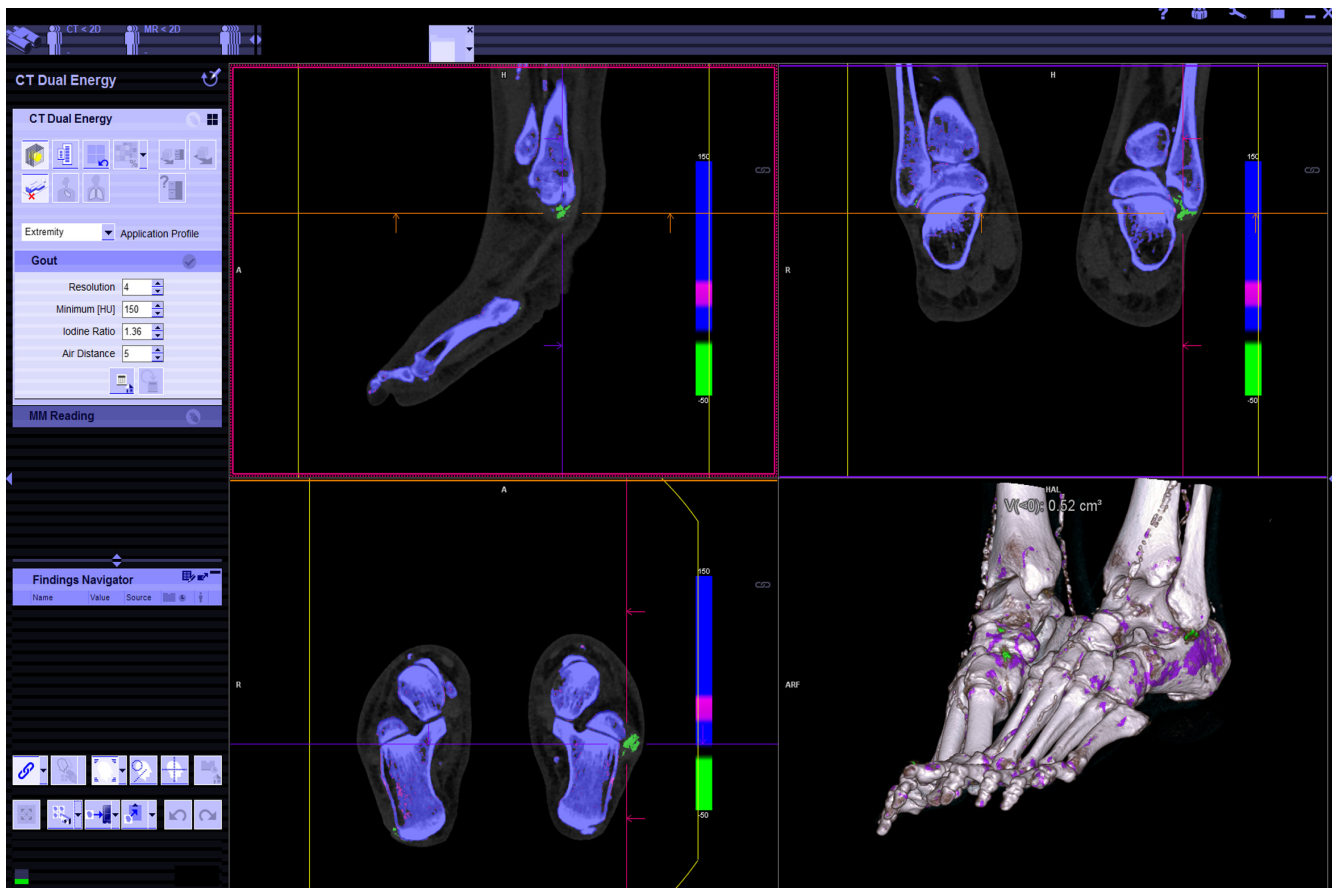


Figure 6 : Les images après traitement sont représentées avec un code couleur et en trois dimensions. Les dépôts d'UMS sont représentés en vert (tendons fibulaires du pied droit). L'os cortical est représenté en bleu, et l'os trabéculaire en violet (14).

-L'échographie, utilisée en pratique courante (nous rappelons que les radiographies standards présentent peu d'intérêt diagnostique à un stade précoce de la maladie).

Elle permet par la présence de tophus (parfois non visibles à l'examen clinique ou en radiographie) de détecter des agrégats tissulaires de cristaux, et le signe du double contour (DC) témoigne d'un dépôt uratique à la surface du cartilage.

La mesure du volume des tophus et le dénombrement d'articulations présentant un DC permettent une évaluation semi-quantitative des dépôts uratiques (17).

Les signes spécifiquement recherchés (17) sont :

-la présence de tophus (agrégats tissulaires d'UMS ; sous forme d'une masse hétérogène hypoéchogène à hyperéchogène, entourée par une petite bordure anéchogène, pouvant être associée à des érosions osseuses, et principalement localisée dans articulations et tendons)

-des articulations avec images en double contour, très spécifiques de la goutte (bande hyperéchogène irrégulière au-dessus de la marge superficielle du cartilage anéchogène, témoignant des dépôts uratiques).

L'échographie peut également mettre en évidence des signes non spécifiques : épanchement articulaire , synovites , érosions.

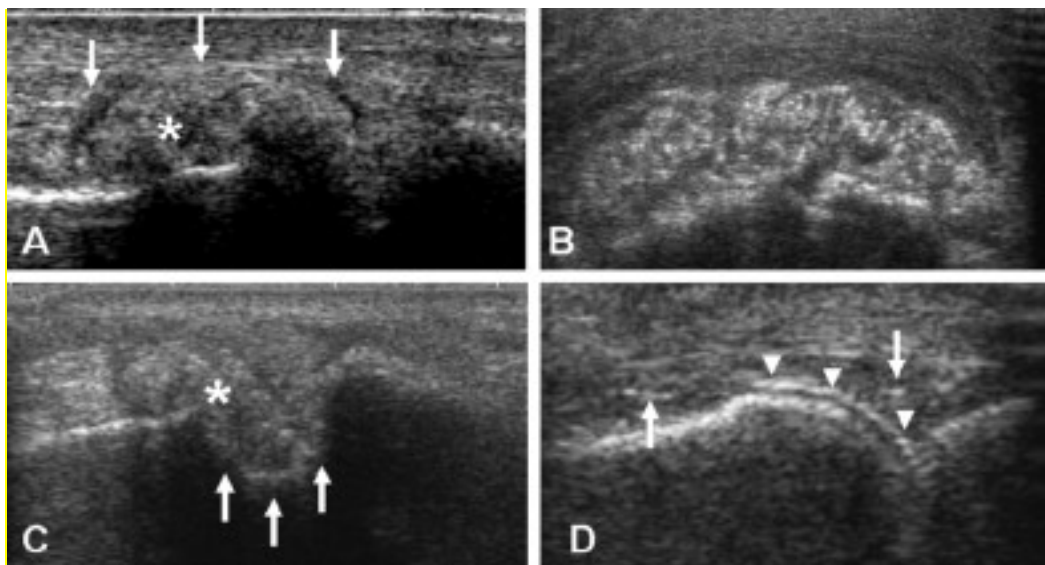


Figure 7 : Caractéristiques échographiques de la goutte (17).

- A. Échographie d'un tophus intra-articulaire au niveau de l'articulation métatarso-phalangienne 1 (MTP1) : masse isoéchogène (astérisque) avec atténuation postérieure et petite bordure anéchogène (flèches).
- B. Tophus de la bourse olécranienne avec spots hyperéchogènes.
- C. Métatarso-phalangienne 1 : érosion (flèches) secondaire à un tophus isoéchogène (astérisque).
- D. Métatarso-phalangienne 2 (MTP2) : présence d'un signe du double contour (pointes de flèches) avec spots hyperéchogènes au niveau de la synoviale (flèches). (Esaote Technos MP).

Notons que seul le signe du DC est intégré pour l'échographie dans les critères ACR/EULAR (7).

3) Comorbidités

Par ailleurs, la goutte n'est pas une maladie avec atteinte articulaire exclusive, mais se conçoit de plus en plus comme une maladie métabolique s'associant à des comorbidités cardiovasculaires et rénales.

Il existe ainsi un lien réciproque complexe entre goutte et insuffisance rénale chronique(18,19), le rein jouant un rôle majeur dans l'excrétion de l'urate (70%), et réciproquement l'excès de cristaux d'UMS ayant un probable effet néfaste sur le rein.

La maladie rénale chronique, dont la prévalence et la sévérité augmentent ces dernières décennies, est définie par la présence d'anomalies de la structure ou de la fonction rénale pendant plus de 3 mois, pouvant aboutir à terme à l'insuffisance rénale terminale et au décès. Un déclin de la fonction rénale annuel, physiologique, observé après 40 ans, correspond à une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieure ou égale à 1 ml/min/1,73m²/an, un déclin modéré entre 2 et 4 ml/min/1,73m²/an et rapide à une diminution du débit de filtration glomérulaire supérieure ou égale à 5ml/min/1,73m²/an (20,21).

Des données récentes suggèrent l'absence d'effet néphroprotecteur des THU hors situation de goutte (22) ; en revanche la réduction de l'uricémie chez les patients goutteux pourrait diminuer ou du moins retarder la dégradation de la fonction rénale (23).

L'hypothèse est qu'une partie du lien entre goutte et insuffisance rénale puisse être médiée par la présence de dépôts de cristaux d'urate monosodique rénaux (24) et que la déplétion de ces cristaux par la mise en route d'un traitement hypo-uricémiant pourrait contenir la dégradation, stabiliser voire améliorer la fonction rénale (25,26).

Ainsi, les patients présentant un stock uratique initial élevé pourraient tirer un bénéfice important d'une déplétion de celui-ci, notamment au niveau rénal (27) .

Enfin, la goutte est associée à une majoration du risque cardio-vasculaire (28) avec, selon certains auteurs, une morbi-mortalité par infarctus du myocarde plus élevée, et une survenue également plus importante d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (29–32).

On l'explique en partie par son association fréquente aux divers composants du syndrome métabolique, mais plusieurs études récentes rapportent que l'hyperuricémie, même asymptomatique, pourrait avoir un rôle pathogène indépendant.

Se pose aussi la question d'un effet direct de dépôts de cristaux d'UMS sur la paroi vasculaire dont la mise en évidence en DECT reste très débattue (33).

L'objectif principal de cette étude était de déterminer la valeur prédictive du stock uratique initial évalué en échographie et scanner double énergie sur l'évolution de la fonction rénale des patients goutteux sous traitement hypo-uricémiant.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer leur valeur prédictive sur la survenue d'évènements cardio-vasculaires, de diabète et sur la mortalité à court terme.

II. Matériels et Méthodes

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, longitudinale, bicentrique, prospective.

2) Populations d'étude

Nos deux populations d'étude étaient :

-une cohorte française de patients suivis à l'Hôpital Saint Philibert (Lomme) ;

Les patients français recrutés sont issus de la cohorte CRYSTALILLE incluant des patients suspects de rhumatisme microcristallin, ayant bénéficié d'une imagerie initiale par DECT et/ou échographie articulaire.

La cohorte est enregistrée au Comité de Protection des Personnes (2020-045B) (Numéro EudraCT 2020-A01269-30).

Notre étude a porté, dans un premier temps, sur les patients goutteux de la cohorte française ayant eu une évaluation initiale par échographie et DECT des genoux et pieds, hospitalisés ou suivis dans le service de Rhumatologie de l'Hôpital Saint Philibert du 1^{er} février 2016 au 30 avril 2019.

-une cohorte de patients espagnols (suivis à l'Hôpital d'Alicante) et français (suivis à l'Hôpital Saint Philibert, recrutés parmi ceux de la cohorte française initiale), initialement naïfs de THU.

Les patients de la cohorte espagnole ont été recrutés au sein de l'Hôpital Universitaire d'Alicante (équipe du Dr Mariano Andrés).

La cohorte espagnole a reçu l'approbation du comité d'éthique de l'université d'Alicante (PI2018/027). Les patients de cette cohorte ont bénéficié d'une évaluation initiale par échographie articulaire seule. Ils étaient tous naïfs de traitement hypo-uricémiant.

Une visite systématique a été effectuée à 1 an (M12) exclusivement.

3) Critères d'inclusion et d'exclusion

a) **Critères d'inclusion :**

- Diagnostic de goutte selon les critères ACR/EULAR 2015 (7)
- Patient évalué en DECT et en échographie à M0 (Baseline)

b) **Critères d'exclusion :**

- Diagnostic de goutte non confirmé ou exclu
- Délai entre visite initiale et réalisation de l'imagerie supérieur à 6 semaines

c) **Dates de mise en œuvre :**

Les patients ont été inclus entre mars 2016 et février 2019.

Le recueil de données et les visites de suivi ont eu lieu de février 2019 à mai 2020.

4) Données recueillies à Baseline

Les dossiers médicaux informatisés ont été la première source utilisée pour le recueil de données à Baseline (M0).

a) **Facteurs socio-démographiques :**

L'âge et le sexe ont été recueillis.

b) **Antécédents :**

Les antécédents d'hypertension artérielle, de dyslipidémie, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire ischémique, d'accident ischémique transitoire, d'artérite oblitérante

des membres inférieurs, de diabète, d'une consommation excessive d'alcool (soit supérieure à 2 unités d'alcool par jour), de tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans et enfin la durée d'évolution de la goutte ont été recueillis.

c) Données cliniques :

Le poids, la taille, l'indice de masse corporelle, la présence de tophus cliniques, et le nombre de crises de goutte dans l'année ont été recueillis.

d) Paramètres biologiques :

Les données biologiques suivantes ont été recueillies :

bilan lipidique (Cholestérol total , LDL et HDL cholestérol, triglycérides) , glycémie à jeun, créatinine, calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) par la formule CKD-EPI, uricémie.

e) Données morphologiques

i.Échographie

En échographie, la présence de tophus et/ou d'images en double contour parmi les articulations fémoro-patellaires, talo-crurales, et les premières métatarso-phalangiennes a été recueillie.

Les examens ont été réalisés par un radiologue ostéo-articulaire (Pr.Jean-François Budzik, Dr.Nasser Namane, Dr.Benoist Capon, ou Dr.Julie Legrand) sur un échographe APLIO 400 (Toshiba, Tochigi, Japon).

Des sondes de haute fréquence ont été utilisées : une sonde de 12 Mhz pour l'échographie des genoux et de 18 Mhz pour les chevilles et les pieds.

La recherche de tophus a été effectuée au niveau des structures péri-articulaires et tissus mous (tendons, ligaments, corps adipeux infra-patellaire de Hoffa, peau et tissus sous cutanés) des genoux, chevilles et premières métatarso-phalangiennes.

ii. Scanner

➤ Paramètres d'acquisition et de reconstruction

En scanner double énergie (DECT), le volume uratique a été mesuré (en cm³) aux genoux et aux pieds. L'examen n'était pas interprétable en cas de prothèse de genou.

Tous les scanners ont été réalisés en utilisant un tube simple source (Somatom Definition Edge; Siemens, Erlangen, Allemagne) avec acquisition successive d'images à niveau d'énergie différent (80 keV et 140 keV). Les patients ont été positionnés en décubitus dorsal. Les genoux et les pieds ont été scannés dans un plan axial, selon deux acquisitions distinctes, réalisées successivement. Tous les scanners ont été réalisés selon le même protocole. L'épaisseur de coupe est de 0,6mm, le pitch de 0,7. L'intensité était adaptée à l'étude de la région anatomique, de 62 à 260 mAs.

Les images axiales ont été reconstruites avec un filtre tissus mous (B30f) et un filtre osseux (B70f), une épaisseur de coupe de 1 mm et un incrément de 1mm.

➤ Traitement des images

Le traitement de l'image a été réalisé par les radiologues avec un logiciel dédié (syngo.via VB10B, syngo Dual Energy Gout; Siemens), suivant les paramètres par défaut, d'utilisation courante (34) : seuil d'UH, 150 ; iode ratio, 1.4; distance à l'air, 5 ; distance à l'os, 10. Deux types d'images ont été reconstruites pour chaque partie du corps.

D'une part, des images en rendu volumique (3D) sur lesquelles les dépôts de cristaux d'urate étaient marqués en vert, avec obtention du volume d'urate global identifié. Ces images permettaient d'avoir un aperçu direct des dépôts de cristaux d'acide urique.

D'autre part, des reconstructions multiplanaires de fusion entre les images conventionnelles (en rendu tissus mous) et les cartographies couleur de double énergie. L'aspect final de la fusion des images pouvait être modifié en modulant le pourcentage relatif des images morphologiques et colorées de 0 à 100%.

La date d'inclusion (considérée comme le M0) correspondait à la date de réalisation de l'échographie et du scanner double énergie.

f) Thérapeutiques associées

Nous avons collecté les informations relatives aux thérapeutiques associées suivantes : traitement hypo-uricémiant (molécule, posologie, date de début de traitement si disponible), prophylaxie par colchicine, traitement anti-diabétique, traitement hypolipémiant, traitement anti-hypertenseur (et classe: IEC, ARA2, autre), anti-agrégant plaquettaire.

5) Données recueillies pour le suivi

Les patients avaient un minimum d'un an de recul depuis la réalisation du scanner et de l'échographie qui constituent ainsi notre point de départ M0.

Un appel téléphonique a été réalisé une seule fois pour chaque patient à la date anniversaire de M0, correspondant à M12, M24 ou M36 en fonction de l'ancienneté de Baseline.

L'appel a permis le recueil des données de la visite correspondante et rétrospectivement des données correspondant à M12 et M24 pour les appels à M36, et M12 pour les appels à M24.

Il avait pour but de recueillir les informations suivantes :

- Survenue d'un infarctus du myocarde et date

- Survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique et date
- Survenue d'un accident ischémique transitoire et date
- Apparition d'une hypertension artérielle
- Apparition d'un diabète
- Apparition d'une artérite oblitérante des membres inférieurs symptomatique
- Survenue de crises de goutte sur l'année
- Poids et taille lors de l'appel
- Thérapeutiques associées lors de l'appel : traitement hypo-uricémiant, molécule et posologie, prophylaxie par colchicine, traitement anti-hypertenseur et classe, traitement anti-diabétique, traitement hypolipémiant
- Observance thérapeutique
- Survenue d'un décès (signalé par les proches)

Afin d'assurer l'exhaustivité et la véracité des informations, un appel au médecin traitant a été réalisé en cas d'informations manquantes.

- Enfin, un appel au laboratoire de biologie de ville, identifié par le patient ou par le médecin traitant, a été réalisé afin de recueillir les données biologiques du suivi à M12, M24, M36 (à plus ou moins 3 mois de la date anniversaire): DFG estimé selon la méthode CKD-EPI, glycémie a jeun, bilan lipidique, uricémie, CRP .

Les données recueillies par appel téléphonique ont été ajoutées à la base de données Open Clinica constituée à partir des données issues de la base de données Excel de l'étude CRYSTALILLE.

6) Critères de jugement

a) **Critère de jugement principal**

-Le stock uratique de départ (M0) était multidimensionnel et comprenait :

- La présence ou l'absence de tophus à l'échographie (critère binaire)
- Le nombre d'articulations ayant une image en double contour, apprécié en échographie (de 0 à 6)
- Le volume uratique, mesuré par le scanner double énergie (en cm³, au niveau des genoux et des pieds), en précisant si les deux articulations étaient analysables.

-Nous avons défini l'évolution de la fonction rénale (calculée par la formule du CKD-EPI et exprimée en ml/min/1,73m²), par rapport à M0, par trois modalités :

- la dégradation rapide de la fonction rénale, établie par une diminution du DFG supérieure ou égale à 5 ml/min/1,73m²/an,
- la stabilisation, établie par une perte ou un gain de DFG strictement inférieure à 5 ml/min/1,73m²/an par rapport à la visite initiale à M0,
- l'amélioration, établie par une augmentation du DFG supérieure ou égale à 5ml/min/1,73m²/an par rapport à la visite initiale à M0.

b) **Critères de jugement secondaires**

- Le stock uratique de départ (M0) est évalué de la même façon que pour le critère de jugement principal.

- Nous avons recueilli la date et la cause des décès quand celles-ci étaient disponibles.

- Les événements cardio-vasculaires majeurs ont été recueillis avec leur date de survenue quand celle-ci était disponible.

C'était un critère composite comprenant : la survenue d'un infarctus du myocarde, et/ou d'un accident vasculaire cérébral ischémique, et/ou d'une artérite oblitérante des membres inférieurs symptomatique.

Dans l'analyse de survie, les dates de point considérées étaient M12, M24, M36.

- Les événements cardio-vasculaires mineurs ont été recueillis avec leur date de survenue quand celle-ci était disponible.

C'était un critère composite comprenant : la découverte d'une hypertension artérielle et/ou la survenue d'un accident ischémique transitoire.

Les mêmes dates de point ont été considérées.

- La survenue de diabète a été recueillie avec la date de diagnostic quand elle était disponible.

7) Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel R version 3.6.1.

Elles ont été réalisées par la cellule de biostatistiques de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille.

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages ; les variables quantitatives par les moyennes et écart-types, médianes et intervalles inter-quartiles.

➤ Pour la cohorte française:

Une analyse bivariée a été utilisée pour comparer les patients avec et sans amélioration de la fonction rénale sur les 3 ans de suivi : les caractéristiques des patients, principalement à Baseline, ont été intégrées comme effet fixe dans des modèles linéaires

généralisés simples, afin de prendre en compte le caractère répété de qualification de la fonction rénale sur les 3 ans de suivi.

Les p-valeurs obtenues à cette étape n'ont pas rendu pertinent de poursuivre par une analyse multivariée.

La même analyse a été réalisée pour la dégradation de la fonction rénale.

Les groupes de patients vivants et décédés ont été comparés : les données quantitatives ont été comparées par le test t de Student en cas de distribution normale, ou le test de Mann-Whitney-Wilcoxon, sinon.

Les données qualitatives ont été comparées par le test du Khi-2, ou exact de Fisher en cas d'effectifs insuffisants.

La courbe de survie a été tracée par la méthode de Kaplan-Meier.

Des modèles de Cox univariés ont été mis en oeuvre pour obtenir les Hazard Ratio univariés et leurs intervalles de confiance à 95% pour chaque caractéristique patient.

Les variables présentant une p-valeur ≤ 0.2 ont été intégrées dans un modèle de Cox multivarié.

Une sélection automatique, pas à pas, descendante, sur critère AIC (Akaike Information Criterion), a été appliquée pour obtenir un modèle de Cox réduit.

Les conditions d'application du modèle de Cox ont été vérifiées à chaque fois, en particulier l'hypothèse de hazards proportionnels.

L'effectif de patients avec survenue d'un événement cardio-vasculaire mineur ou majeur, ou d'un événement métabolique, a été calculé.

L'effectif était suffisant pour poursuivre avec une analyse bivariée uniquement pour les événements cardio-vasculaires et métaboliques dans leur ensemble, selon les mêmes méthodes que l'analyse de survie.

➤ Pour la cohorte espagnole et française:

Le profil des patients a été comparé entre les cohortes française et espagnole avec les tests d'analyse bivariée décrits ci-dessus.

Les patients avec et sans amélioration de la fonction rénale sur un an de suivi ont été comparés avec les mêmes tests.

Il n'y avait pas de lien intéressant en analyse bivariée, pour poursuivre avec une analyse multivariée.

La même analyse a été réalisée avec la dégradation de la fonction rénale.

L'effectif de patients avec survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs et mineurs a également été calculé.

Des analyses complémentaires ont été réalisées pour explorer la distribution de survenue des événements mineurs, selon les mêmes méthodes que celles utilisées pour la cohorte française globale.

Un seuil de significativité de 5% a été considéré.

8) Information du patient

Chaque patient inclus a reçu une lettre d'information précisant la nature des informations transmises, les destinataires des données, la durée de conservation de celles-ci et un rappel de ses droits. Cette lettre d'information a été envoyée par voie postale avec accusé de réception aux personnes participant à la recherche.

Elle était accompagnée d'un formulaire d'opposition, à renvoyer si le patient le souhaitait.

En plus de cette information spécifique, chaque patient a été informé par la phrase suivante, présente sur sa convocation : « *Vos données peuvent être exploitées à des fins de recherche médicale. Pour obtenir de plus amples informations, vous pouvez contacter le Correspondant Informatique et Libertés Recherche à l'adresse suivante : correspondant.recherche@ghicl.net ».*

III. Résultats

1) Flow Chart

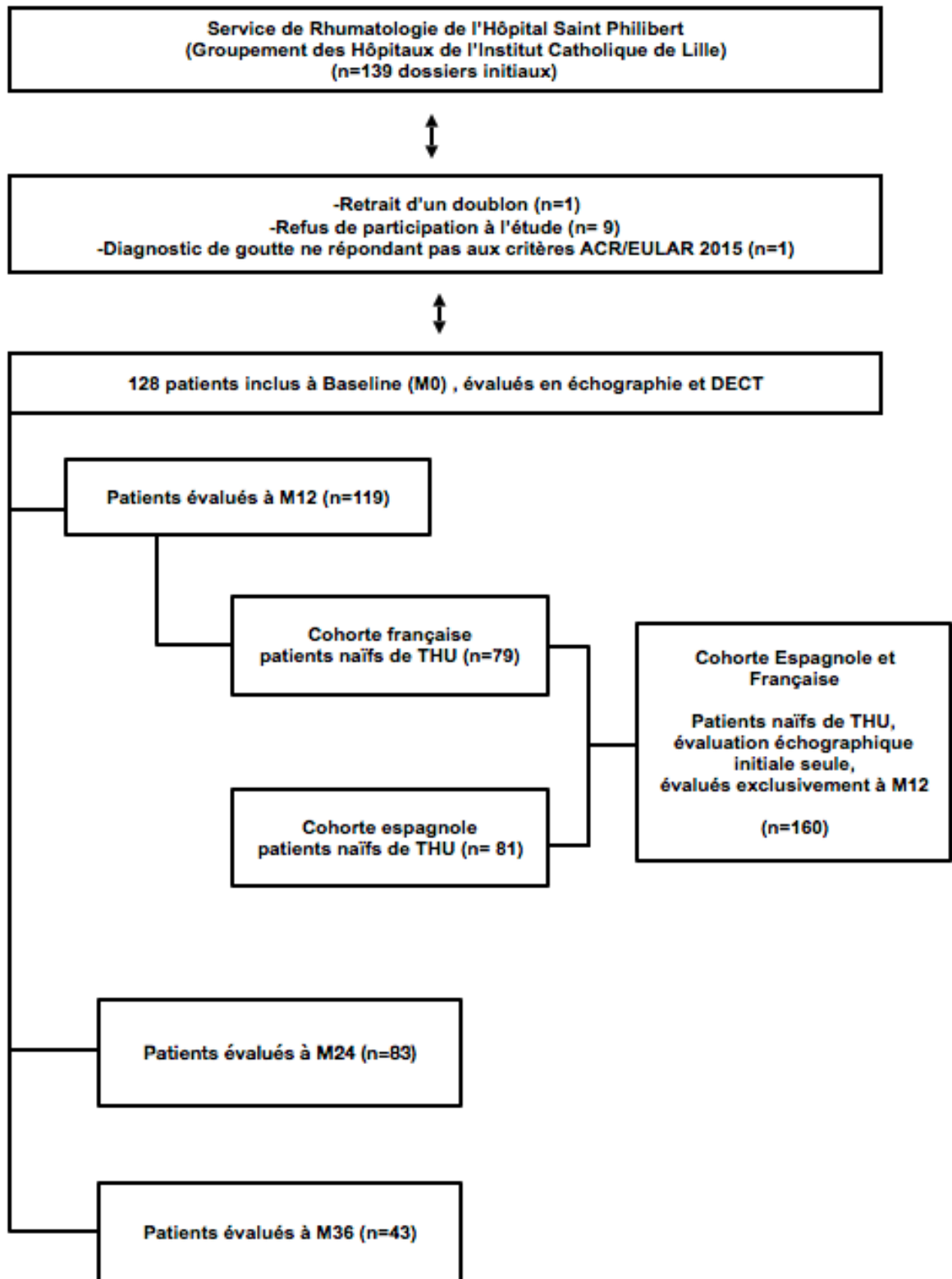


Figure 8 : Flow Chart

2) Cohorte française : analyse descriptive en population totale à Baseline

La base de données à Baseline comportait 139 patients pour la cohorte française.

Onze patients ont été retirés de l'étude (1 doublon, 1 patient ne répondant pas aux critères diagnostiques de goutte selon la classification ACR/EULAR 2015, 9 refus de participation à l'étude). L'analyse de Baseline pour la cohorte française a donc porté sur 128 patients, issus du service de Rhumatologie de l'Hôpital Saint Philibert (Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille).

	Moyenne ± écart type ; Médiane [Q1-Q3]	Valeurs manquantes
Âge (années)	66,1 ± 14 ; 67 [59,2 ; 76]	6
Sexe masculin	111 (86,7%)	0
Taille (cm)	173,5 ± 8,4 ; 174 [168 ; 180]	3
Poids (kg)	88,4 ± 16,7 ; 85 [78 ; 98]	3
IMC (kg/m ²)	29,3 ± 5 ; 28,6 [26,1; 31,5]	1
Comorbidités		
HTA	85 (66,4%)	0
Dyslipidémie	78 (61,4%)	1
Obésité	46 (36,5%)	2
Antécédent d'IDM	26 (20,3%)	0
Antécédent d'AOMI	12 (9,4%)	0
Antécédent d'AVC ischémique	15 (11,7%)	0
Antécédent d'AIT	2 (1,6%)	0
Diabète	34 (26,6%)	0
Alcool >2 unités/jour	42 (32,8%)	0
Tabagisme actif ou sevré <3 ans	20 (15,6%)	0
Caractéristiques de la maladie		
Durée d'évolution (années)	11,4 ± 10,4 ; 8 [4 ; 14,5]	2
Nombre de crises par an	3,6 ± 4,9 ; 1,5 [1 ; 3,8]	6

Tophus clinique	44 (34,6%)	1
THU en cours		0
<i>Aucun</i>	79 (61,7%)	0
<i>Allopurinol</i>	26 (20,3%)	0
<i>Febuxostat</i>	22 (17,2%)	0
<i>Probénécide</i>	1 (0,8%)	0
Prophylaxie par Colchicine	45 (35,4%)	1
Biologie		
Cholestérol total (g/l)	1,8 ± 0,6	61
HDL cholestérol (g/l)	0,4 ± 0,1	61
LDL cholestérol (g/l)	1 ± 0,4	62
Triglycérides (g/l)	2 ± 3,2	61
Glycémie à jeun (g/l)	1,3 ± 0,4	107
DFG-CKD.EPI (ml/min/1,73m ²)	74,5 ± 25,1	2
Créatinine (mg/l)	10,5 ± 3,9	98
Uricémie (mg/l)	74,4 ± 22,9	2
Données morphologiques		
Nombre d'articulations DC	2 ± 1,3 ; 2 [1 ; 3]	3
Tophus échographique	77 (61,6%)	3
Volume UMS Genoux (cm ³)	2,6 ± 14,5 ; 0,1 [0 ; 0,3]	9
Volume UMS Pieds (cm ³)	2,3 ± 8,5 ; 0,1 [0 ; 0,4]	4
Volume UMS Total (cm ³)	5 ± 21,2 ; 0,2 [0 ; 0,9]	11
Thérapeutiques en cours		
Traitement anti-hypertenseur	82 (64,1%)	0
<i>IEC</i>	31 (24,2%)	
<i>ARA2</i>	28 (21,9%)	
<i>Diurétiques de l'anse</i>	27 (21,1%)	
Anti-agrégant plaquettaire	41 (32,3%)	
Traitement anti-diabétique	29 (22,8%)	1
Traitement hypolipémiant	54 (42,5%)	1

Tableau 1 : Caractéristiques de la population à Baseline (cohorte française ; n = 128)

A Baseline, l'âge moyen était de 66,1 (± 14) ans, et la durée d'évolution moyenne de la maladie de 11,4 ($\pm 10,4$) ans.

La majorité des patients étaient naïfs de traitement hypo-uricémiant (61,7%).

L'uricémie moyenne initiale était de 74,4 ($\pm 22,9$) mg/l, et 34,6% des patients avaient une goutte tophacée. Le volume uratique total médian initial était de 0,2 (0-0,9) cm³.

a) Prédiction de la fonction rénale au cours des trois ans de suivi

i. Évolution de la fonction rénale

Nous avons obtenu de manière descriptive:

	M0	M12	M24	M36
N	126	88	57	28
DFG (ml/min/1,73m²)	74,5 \pm 25,1	72,8 \pm 24,5	71,7 \pm 22,6	81 \pm 16
$\geq +5$ ml/min/1,73m²/M0: amélioration	-	14 (15,9%)	9 (15,8%)	6 (21,4%)
-5 à +5 ml/min/1,73m²/M0: stabilisation	-	43 (48,9%)	29 (50,9%)	14 (50%)
≥ -5ml/min/1,73m²/M0: déclin rapide	-	31 (35,2%)	19 (33,3%)	8 (28,6%)

Tableau 2 : Évolution du débit de filtration glomérulaire moyen à M12, M24, M36.

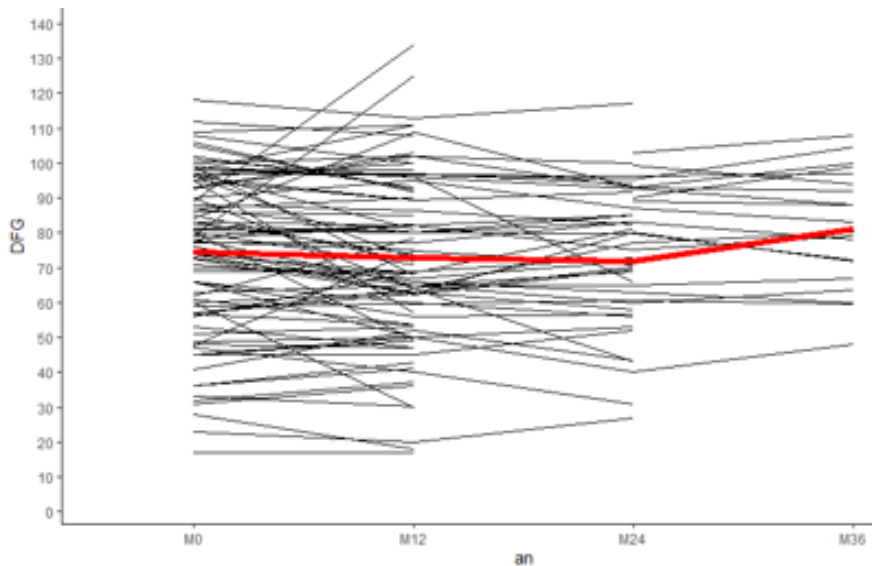


Figure 9 : Évolution du débit de filtration glomérulaire à M12, M24, M36

Nous constatons que la moyenne des DFG était globalement stable entre M12 ($72,8 \pm 24,5$ ml/min/1,73m²) et M24 ($71,7 \pm 22,6$ ml/min/1,73m²), puis augmentait à M36 (81 ± 16 ml/min/1,73m²).

Parmi les 126 patients avec une valeur de DFG disponible à M0 (données manquantes pour 2 patients), on notait, pour la majorité des patients, une stabilisation du DFG : 43 (48,9%) à M12, 29 (50,9%) à M24, 14 (50%) à M36; un déclin rapide de la fonction rénale pour 31 (35,2%) patients à M12, 19 (33,3%) à M24, 8 (28,6%) à M36; une amélioration de la fonction rénale pour 14 (15,9%) patients à M12, 9 (15,8%) à M24, 6 (21,4%) à M36.

L'uricémie moyenne était à 56 mg/l ($\pm 16,3$) à M12, 57,6 mg/l ($\pm 20,1$) à M24 et 50,4 mg/l (± 12) à M36.

ii. Comparaison des groupes avec et sans amélioration de la fonction rénale

Nous avons réalisé l'analyse bivariée par des modèles linéaires mixtes généralisés

univariés (regroupant les trois temps en une seule fois, pour chaque facteur) expliquant l'amélioration de la fonction rénale (FR).

		FR améliorée	FR non améliorée	OR
IMC (kg/m ²)	Moy. (écart-type)	29,9 (5,4)	29,0 (4,5)	0,99 (0,77-1,28 ; p=0,925)
Durée goutte (années)	Moy. (écart-type)	12,3 (12,3)	11,7 (10,1)	0,98 (0,87-1,11 ; p=0,751)
Nombre de crises par an	Moy.(écart-type)	5,6 (8,5)	3,4 (4,2)	Problème de convergence
Tophus clinique	0	17 (14,9%)	97 (85,1%)	-
	1	12 (20,3%)	47 (79,7%)	0,45 (0,04-5,20 ; p=0,523)
HTA	0	6 (10,5%)	51 (89,5%)	-
	1	23 (19,8%)	93 (80,2%)	0,42 (0,10-1,74 ; p=0,228)
Dyslipidémie	0	12 (17,1%)	58 (82,9%)	-
	1	17 (16,7%)	85 (83,3%)	1,00 (0,09-11,67 ; p=0.999)
Antécédent IDM	0	22 (16,4%)	112(83,6%)	-
	1	7 (17,9%)	32 (82,1%)	1,08 (0,06-20,23, p=0,958)
Antécédent AVC	0	24 (15,5%)	131(84,5%)	-
	1	5 (27,8%)	13 (72,2%)	0,36 (0,01-12.32, p=0,571)
Antécédent AIT	0	29 (17,2%)	140(82,8%)	-
	1	0 (0%)	4 (100%)	/
Antécédent AOMI	0	24 (15,5%)	131(84,5%)	-
	1	5 (27,8%)	13 (72,2%)	0,34 (0,01-13,21 ; p=0,564)
Diabète	0	21 (16.2%)	109(83.8%)	-
	1	8 (18.6%)	35 (81.4%)	0.73 (0.05-10.61, p=0.815)
Tabac	0	26 (17,3%)	124(82,7%)	-
	1	3 (13%)	20 (87%)	1,35 (0,04-45,42 ; p=0,868)
Alcool> 2unités/jour	0	20 (17,9%)	92 (82,1%)	-
	1	9 (14,8%)	52 (85,2%)	1,21 (0,10-15,30 ; p=0,885)

Volume UMS total (cm ³)	Moy. (écart-type)	3,4 (10,7)	3,7 (18,4)	1,00 (0,97-1,03 ; p=0,909)
Volume UMS genoux (cm ³)	Moy. (écart-type)	1,4 (3,6)	2,0 (13,5)	1,01 (0,95-1,07 ; p=0,802)
Volume UMS pieds (cm ³)	Moy. (écart-type)	1,8 (7,0)	1,7 (5,5)	0,99 (0,80-1,23 ; p=0,962)
Tophus échographique	0	1,8 (7,0%)	1,7 (5,5%)	0,99 (0,80-1,23 ; p=0,962)
	1	1,8 (7,0%)	1,7 (5,5%)	0,99 (0,80-1,23 ; p=0,962)
Nombre d'articulations DC	Moy. (écart-type)	2,2 (1,2)	2,0 (1,2)	0,78 (0,44-1,39 ; p=0,4)
Uricémie M0 (mg/l)	Moy. (écart-type)	81,4 (21,9)	71,9 (20,7)	0,97 (0,94-1 ; p=0,07)
Uricémie M12-M0	Moy. (écart-type)	-19,0 (23,8)	-18,1 (22,6)	1,00 (0,95-1,06 ; p=0,910)
Uricémie moyenne < 60mg/l	0	9 (18,4)	40 (81,6)	-
	1	10 (10,0)	90 (90,0)	0,95 (0,06-15,93 ; p=0,970)
Colchicine	0	15 (15%)	85 (85%)	-
	1	14 (19,7%)	57 (80,3%)	0,67 (0,06-7,59 ; p=0,749)
AAP	0	15 (13%)	100 (87%)	-
	1	14 (25%)	42 (75%)	0,35 (0,09-1,29 ; p=0,113)
Hypolipémiant	0	14 (14,1%)	85 (85,9%)	-
	1	15 (20,8%)	57 (79,2%)	0,51 (0,05-5,6 ; p=0,585)
Anti-hypertenseur	0	9 (15,0%)	51 (85,0%)	-
	1	20 (17,7%)	93 (82,3%)	0,86 (0,07-10,90 ; p=0,905)
IEC	0	19 (13,9%)	118 (86,1%)	-
	1	10 (27,8%)	26 (72,2%)	0,33 (0,07-1,50 ; p=0,152)
ARA2	0	25 (19,7%)	102 (80,3%)	-
	1	4 (8,7%)	42 (91,3%)	3,76 (0,15-91,47 ; p=0,416)

Tableau 3: Résultats des modèles linéaires mixtes généralisés univariés expliquant l'amélioration de la fonction rénale.

Aucun des facteurs testés ne semble impacter l'amélioration de la fonction rénale (à noter, une p-valeur=0,07 proche de la significativité pour l'uricémie à M0).

Puisqu'aucune p-valeur n'était significative, nous n'avons pas poursuivi par une analyse multivariée.

Ni le volume uratique mesuré en DECT (total, aux genoux et aux pieds), ni le nombre d'articulations avec le signe du DC ou la présence de tophus échographique n'expliquent l'amélioration de la fonction rénale des patients concernés.

iii. Comparaison des groupes avec et sans déclin de la fonction rénale

		FR dégradée	FR non dégradée	OR
IMC (kg/m ²)	Moy. (écart-type)	29,6 (4,5)	28,4 (4,9)	0,93 (0,82-1,04 ; p=0,215)
Durée goutte (années)	Moy. (écart-type)	11,3 (11,0)	12,7 (9,2)	1,02 (0,96-1,07 ; p=0,542)
Nombre de crises/an	Moy.(écart-type)	4,1 (5,5)	3,2 (4,6)	0,95 (0,85-1,06 ; p=0,377)
Tophus clinique	0	74 (64,9%)	40 (35,1%)	-
	1	41 (69,5%)	18 (30,5%)	0,74 (0,23-2,42 ; p=0,624)
HTA	0	34 (59,6%)	23 (40,4%)	-
	1	81 (69,8%)	35 (30,2%)	0,36 (0,09-1,49 ; p=0,160)
Dyslipidémie	0	47 (67,1%)	23 (32,9%)	-
	1	67 (65,7%)	35 (34,3%)	1,06 (0,33-3,36 ; p=0,921)
Antécédent IDM	0	86 (64,2%)	48 (35,8%)	-
	1	29 (74,4%)	10 (25,6%)	0,56 (0,15-2,11 ; p=0,388)
Antécédent AVC	0	102 (65,8%)	53 (34,2%)	-
	1	13 (72,2%)	5 (27,8%)	0,56 (0,09-3,63 ; p=0,543)
Antécédent AIT	0	115 (68,0%)	54 (32,0%)	-
	1	0 (0%)	4 (100,0%)	-
Antécédent AOMI	0	103 (66,5%)	52 (33,5%)	-
	1	12 (66,7%)	6 (33,3%)	0,84 (0,13-5,33 ; p=0,849)
Diabète	0	88 (67,7%)	42 (32,3%)	-
	1	27 (62,8%)	16 (37,2%)	1,06 (0,29-3,83 ; p=0,927)
Tabac	0	102 (68%)	48 (32%)	-
	1	13 (56%)	10 (43,5%)	2,73 (0,50-14,93 ; p=0,247)
Alcool > 2unités/jour	0	78 (69,6%)	34 (30,4%)	-
	1	37 (60,7%)	24 (39,3%)	1,84 (0,55-6,13, p=0,319)
Volume UMS total (cm ³)	Moy. (écart-type)	3,6 (20,2)	3,7(10,0)	1,00 (0,97-1,03 ; p=0,922)
Volume UMS genoux (cm ³)	Moy. (écart-type)	2,1 (15,2)	1,6 (4,9)	0,99 (0,95-1,04 ; p=0,730)
Volume UMS pieds (cm ³)	Moy. (écart-type)	1,4 (5,7)	2,2 (5,8)	1,03 (0,94-1,13 ; p=0,557)
Tophus échographique	0	48 (64,9%)	26 (35,1%)	-

	1	63 (66,3%)	32 (33,7%)	0,88 (0,29-2,73 ; p=0,831)
Nombre d'articulations DC	Moy. (écart-type)	2,0 (1,1)	2,2 (1,3)	1,30 (0,81-2,09 ; p=0,278)
Uricémie M0 (mg/l)	Moy. (écart-type)	74,3 (21,0)	71,8 (21,6)	0,99 (0,97-1,02 ; p=0,548)
Uricémie M12-M0	Moy. (écart-type)	-18,9 (20,8)	-16,9 (25,9)	1,00 (0,98-1,03 ; p=0,797)
Uricémie moyenne < 60mg/l	0	29 (59,2)	20 (40,8)	-
	1	69 (69,0)	31 (31,0)	0,51 (0,15-1,77, p=0,292)
Colchicine	0	66 (66%)	34 (34%)	-
	1	47 (66,2%)	24 (33,8%)	1,07 (0,34-3,34 ; p=0,907)
AAP	0	72 (62,6%)	43 (37,4%)	-
	1	41 (73,2%)	15 (26,8%)	0,45 (0,13-1,56 ; p=0,208)
Hypolipémiant	0	64 (64,6%)	35 (35,4%)	-
	1	49 (68,1%)	23 (31,9%)	0,75 (0,24-2,35 ; p=0,624)
Anti-hypertenseur	0	36 (60%)	24 (40%)	-
	1	79 (69,9%)	34 (30,1%)	0,38 (0,10-1,48 ; p=0,164)
IEC	0	86 (62,8%)	51 (37,2%)	-
	1	29 (80,6%)	7 (19,4%)	0,23 (0,05-1,14 ; p=0,071)
ARA2	0	86 (67,7%)	41 (32,3%)	-
	1	29 (63%)	17 (37,%)	1,36 (0,38-4,85 ; p=0,640)

Tableau 4 : Résultats des modèles linéaires mixtes généralisés univariés expliquant la dégradation de la fonction rénale.

Le déclin rapide de la fonction rénale ne semble pas expliqué par les variables testées, dont le volume uratique DECT total, aux genoux et aux pieds, ni par la présence de tophus échographique ou d'articulations avec aspect en double contour.

En l'absence de liens bivariés significatifs, nous n'avons pas poursuivi par une analyse multivariée.

Au total, l'amélioration ou le déclin rapide de la fonction rénale ne semblent pas impactés par les volumes uratiques (total, aux genoux et aux pieds) mesurés en DECT, ni par la présence de tophus échographique ou le nombre d'articulations avec DC.

iv. Patients avec DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m² à M0

Nous avons cherché les facteurs influençant la fonction rénale dans ce sous-groupe de patients, le seuil de 60 ml/min/1,73m² correspondant au seuil d'insuffisance rénale chronique modérée (stade 3).

A noter que 33 patients sur 126 (26.2%) présentaient un DFG à M0 inférieur à 60 ml/min/1,73m².

Parmi ceux-ci, 7 sur 23 (30.4%) ont une fonction rénale améliorée à M12, 2/12 (16.7%) à M24, 2/4 (50%) à M36.

		FR améliorée	FR non améliorée	OR
IMC (kg/m ²)	Moy.(écart-type)	29,9 (6,1)	29,1 (3,8)	0,96 (0,80-1,17 ; p=0,714)
Durée goutte (années)	Moy.(écart-type)	13,5 (15,1)	10,6 (8,8)	0,97 (0,89-1,06 ; p=0,457)
Nombre de crises par an	Moy.(écart-type)	3,0 (6,0)	3,6 (5,2)	1,03 (0,87-1,22 ; p=0,758)
Tophus clinique	0	7 (31,8%)	15 (68,2%)	-
	1	4 (23,5%)	13 (76,5%)	1,80 (0,27-11,92 ; p=0,542)
HTA	0	1 (33,3%)	2 (66,7%)	-
	1	10 (27,8%)	26 (72,2%)	1,29 (0,05-32,0 ; p=0,875)
Dyslipidémie	0	5 (31,2%)	11 (68,8%)	-
	1	6 (26,1%)	17 (73,9%)	1,48 (0,22-9,91 ; p=0,688)
Antécédent IDM	0	9 (33,3%)	18 (66,7%)	-
	1	2 (16,7%)	10 (83,3%)	3,32 (0,30-36,99 ; p=0,329)
Antécédent AVC	0	10 (29,4%)	24 (70,6%)	-
	1	1 (20%)	4 (80%)	2,05 (0,11-36,63 ; p=0,626)
Antécédent AIT	0	11 (29,7%)	26 (70,3%)	-
	1	0 (0%)	2 (100%)	/
Antécédent AOMI	0	10 (30,3%)	23 (69,7%)	-
	1	1 (16,7%)	5 (83,3%)	2,17 (0,15-30,75 ; p=0,566)
Diabète	0	6 (23,1%)	20 (76,9%)	-
	1	5 (38,5%)	8 (61,5%)	0,46 (0,08-2,67 ; p=0,386)
Tabac	0	11 (28,9%)	27 (71,1%)	-
	1	0 (0%)	1 (100%)	/
Alcool > 2unités/jour	0	8 (22,9%)	27 (77,1%)	-
	1	3 (75%)	1 (25%)	0,07 (0,00-1,86 ; p=0,112)
Volume MSU total (cm ³)	Moy.(écart-type)	3,0 (5,4)	9,4 (40,2)	1,01 (0,96-1,06 ; p=0,672)
Volume MSU genoux (cm ³)	Moy.(écart-type)	2,1 (4,5)	7,1 (31,2)	1,01 (0,95-1,08 ; p=0,671)

Volume MSU pieds (cm ³)	Moy.(écart-type)	0,9 (1,1)	2,1 (8,5)	1,05 (0,84-1,33 ; p=0,661)
Tophus échographique	0	4 (66,7%)	2 (33,3%)	-
	1	7 (24,1%)	22 (75,9%)	7,11 (0,69-73,60 ; p=0,100)
Nombre d'articulations en DC	Moy. (écart-type)	2,5 (0,8)	2,1 (1,2)	0,65 (0,31-1,39 ; p=0,269)
Uricémie M0 (mg/l)	Moy.(écart-type)	89,4 (22,3)	69,2 (19,8)	0,95 (0,89-1,00 ; p=0,067)
Uricémie M12-M0	Moy.(écart-type)	-41.4 (17,3)	-18.8 (25,8)	1,05 (1,00-1,09 ; p=0,055)
Uricémie moyenne < 60mg/l	0	1 (11,1)	8 (88,9)	-
	1	6 (25,0)	18 (75,0)	0,25 (0,01-6,95 ; p=0,411)
Colchicine	0	8 (29,6%)	19 (70,4%)	-
	1	3 (25,0%)	9 (75,0%)	1,36 (0,19-9,47 ; p=0,759)
AAP	0	3 (16,7%)	15 (83,3%)	-
	1	8 (38,1%)	13 (61,9%)	0,27 (0,04-1,88 ; p=0,187)
Hypolipémiant	0	5 (26,3%)	14 (73,7%)	-
	1	6 (30%)	14 (70,0%)	0,81 (0,14-4,77 ; p=0,814)
Anti-hypertenseur	0	1 (33,3%)	2 (66,7%)	-
	1	10 (27,8%)	26 (72,2%)	1,29 (0,05-32,00 ; p=0,875)
IEC	0	7 (24,1%)	22 (75,9%)	-
	1	4 (40%)	6 (60%)	0,36 (0,04-3,32 ; p=0,366)
ARA2	0	8 (30,8%)	18 (69,2%)	-
	1	3 (23,1%)	10 (76,9%)	1,67 (0,22-12,51 ; p=0,617)

Tableau 5: Résultats des modèles linéaires mixtes généralisés univariés expliquant l'amélioration de la fonction rénale chez les patients avec un DFG à M0 inférieur à 60ml/min/1,73m².

L'analyse n'a retrouvé aucun lien significatif.

Aucun des facteurs ne semble impacter l'amélioration de la fonction rénale dans le sous-groupe de patients avec DFG inférieur à 60ml/min/1,73m².

b) Prédiction de la survie

Parmi les 128 patients, on ne connaissait pas le statut vital de 10 patients ; ils ont été perdus de vue. 14 patients (11.9%) sont décédés au cours du suivi; la date de décès était connue.

Décès (n=14)	Nombre de patients
Causes cardio-vasculaires	6
<i>Insuffisance cardiaque terminale</i>	3
<i>Infarctus du myocarde</i>	1
<i>AVC ischémique</i>	2
Causes néoplasiques	4
<i>Tumeur carcinoïde du grêle métastatique</i>	1
<i>Tumeur pleurale métastatique</i>	1
<i>Tumeur bronchique métastatique</i>	1
<i>Cirrhose avec carcinome hépato-cellulaire</i>	1
Causes hématologiques	2
<i>Coma sur lymphoprolifération à EBV</i>	1
<i>Leucémie myéloïde</i>	1
Autres	1
<i>Chute avec trauma crânien</i>	1
Cause inconnue	1

Tableau 6 : Causes de décès.

La valeur d'uricémie à la visite ayant précédé le décès était manquante pour 5 (35,7%) d'entre eux. Pour les 9 autres connues, 3 (33,3%) était inférieures à 60 mg/l.

Dans la comparaison bivariée des données de Baseline des patients décédés-vivants, nous présentons les médianes pour les données quantitatives car la taille du groupe de patients décédés est petite.

Nous n'avons pas considéré l'évolution de l'uricémie M12-M0 car la moitié des décès se sont produits avant M12.

	Valeurs manquantes	Patients vivants (n=104)	Patients décédés (n=14)	p-value
IMC (kg/m ²)	0	28,7 (26,3; 31,3)	27,1 (24,2 ; 29)	0,14
Durée goutte (années)	2	8 (4 ; 13)	7 (6 ; 20)	0,53
Nombre de crises/an	6	1 (1 ; 4)	2 (1 ; 4,8)	0,82
Tophus clinique	1	33 (31,7%)	8 (61,5%)	0,06
Consommation d'alcool >2 unités/jour	0	35 (33,7%)	4 (28,6%)	1
Tabac	0	16 (15,4%)	1 (7,1%)	0,69
HTA	0	69 (66,3%)	12 (85,7%)	0,22
Dyslipidémie	1	63 (61,2%)	10 (71,4%)	0,65
Antécédent d'IDM	0	22 (21,2%)	3 (21,4%)	1
Antécédent d'AVC	0	10 (9,6%)	5 (35,7%)	0,017
Antécédent d'AIT	0	2 (1,9%)	0 (0%)	1
Antécédent d'AOMI	0	11 (10,6%)	1 (7,1%)	1
Diabète	0	27 (26%)	5 (35,7%)	0,52
Uricémie M0 (mg/l)	2	75,5(57,2;87)	75,5 (51,9-104,8)	0,29
Volume UMS Total (cm ³)	11	0,2 (0 ; 0,7)	0,4 (0,2 ; 3,7)	0,035
Volume UMS Genoux (cm ³)	9	0,1 (0 ; 0,2)	0,1 (0 ; 2,4)	0,19
Volume UMS Pieds (cm ³)	4	0,1 (0 ; 0,4)	0,3 (0 ; 0,9)	0,083
Nombre articulations DC	3	2 (1 ;2)	2,5 (2 ;3)	0,03

Tophus échographique	3	62 (60,2%)	9 (75%)	0,37
Prophylaxie par Colchicine	1	37 (35,9%)	6 (42,9%)	0,83
Traitement anti-hypertenseur	0	65 (62,5%)	12 (85,7%)	0,13
Traitement IEC	0	22 (21,2%)	5 (35,7%)	0,31
Traitement ARA2	0	26 (25%)	1 (7,1%)	0,18
Traitement hypolipémiant	1	45 (43,7%)	6 (42,9%)	1
Traitement AAP	1	34 (33%)	5 (35,7%)	1

Tableau 7: Comparaison des patients vivants et décédés.

Les patients décédés avaient un volume uratique total initial évalué en DECT significativement plus important (0,4 cm³ ; (0,2-3,7)) que les patients vivants (0,2cm³ ; (0-0,7) ; p=0,035) , et un nombre d'articulations avec aspect en double contour significativement plus élevé (2,5 (2 ;3) contre 2 (1 ;2) ; p=0,03).

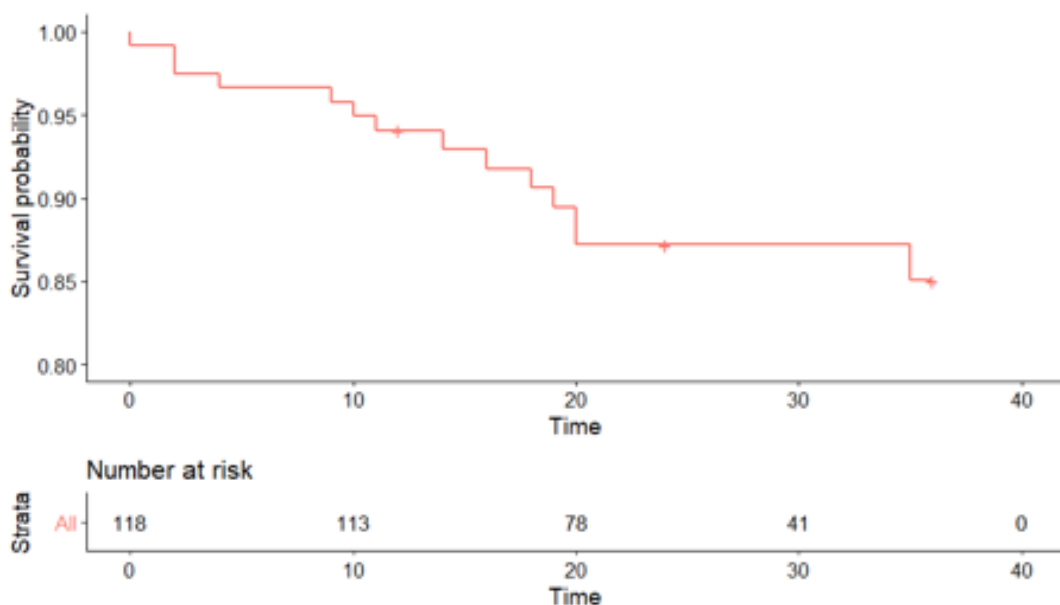


Figure 10 : Courbe de survie globale par la méthode de Kaplan-Meier

	Beta	HR (95% CI)	wald.test	p-value
IMC (kg/m ²)	-0.073	0.93 (0.811-1.07)	1.1	0.3
Durée d'évolution goutte (années)	0.026	1.03 (0.981-1.07)	1.3	0.26
Nombre de crises dans l'année	-0.0011	0.999 (0.896-1.11)	0	0.98
Tophus clinique	1.1	2.99 (0.975-9.15)	3.7	0.055
HTA	1.1	3.11 (0.694-13.9)	2.2	0.14
Dyslipidémie	0.45	1.57 (0.493-5.02)	0.58	0.44
Antécédent d'IDM	0.097	1.1 (0.307-3.95)	0.02	0.88
Antécédent d'AVC	1.4	4.22 (1.41-12.6)	6.6	0.01
Antécédent d'AOMI	-0.33	0.716 (0.0936-5.48)	0.1	0.75
Diabète	0.48	1.62 (0.543-4.84)	0.75	0.39
Consommation d'alcool > 2 verres/jour	-0.22	0.799 (0.251-2.55)	0.14	0.7
Tabac	-0.56	0.571 (0.0744-4.38)	0.29	0.59
Volume UMS total (cm ³)	0.016	1.02 (1.01-1.03)	8.1	0.0044
Volume UMS genoux (cm ³)	0.022	1.02 (1.01-1.04)	9	0.0027
Volume UMS pieds (cm ³)	0.047	1.05 (0.996-1.1)	3.3	0.07
Tophus échographique	0.81	2.25 (0.605-8.38)	1.5	0.23
Nombre d'articulations DC	0,34	1,4 (0,929-2,11)	2,6	0,11
Uricémie M0 (mg/l)	0.026	1.03 (1-1.05)	4.9	0.027
Prophylaxie Colchicine	0.12	1.13 (0.391-3.26)	0.05	0.82
Traitement AAP	0.19	1.21 (0.406-3.62)	0.12	0.73
Traitement hypolipémiant	-0.036	0.965 (0.335-2.78)	0	0.95
Traitement anti-hypertenseur	1.3	3.62 (0.81-16.2)	2.8	0.092
Traitement IEC	0.75	2.12 (0.711-6.34)	1.8	0.18
Traitement ARA2	-1.4	0.241 (0.0315-1.84)	1.9	0.17

Tableau 8 : Facteurs associés au risque de mortalité (modèle de Cox univarié)

En analyse univariée, les facteurs associés au risque de mortalité de façon significative sont :

- **Le volume DECT uratique total** (HR 1,02, 95% IC 1,01-1,03 ; p=0,0044) :
une augmentation de 10 unités du volume (en cm³) conduit à risque de décès significativement multiplié par $\exp(10 \times 0.016) = 1,17$, soit 17%.
- **Le volume DECT uratique genoux** (HR 1,02 , 95% IC 1,01-1,04 ; p=0,0027) :
une augmentation de 10 unités du volume (en cm³) conduit à risque de décès significativement multiplié par $\exp(10 \times 0.022) = 1,25$, soit 25%.
- **L'antécédent d'AVC ischémique** (HR 4,22 ; 95% IC 1,41-12,6 ; p=0,01) : la présence d'antécédent d'AVC multiplie significativement par 4,22 le risque de décès.
- **L'uricémie à M0** (HR 1,03 , 95% IC 1-1,05 ; p= 0,027) : une augmentation de 10 unités de l'uricémie (en mg/L) à M0 conduit à un risque de décès significativement multiplié par $\exp(10 \times 0,026) = 1,3$, soit 30%.

On note une p-valeur proche de la significativité pour la présence de tophus clinique (p= 0.055).

Nous avons retenu pour le modèle de Cox multivarié les variables présentant une p-valeur < 0.2 soit :

l'uricémie à M0, le volume DECT uratique total, aux genoux, aux pieds, l'hypertension artérielle, l'antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique, la prise de traitement anti-hypertenseur, par IEC, par ARA2, la présence de tophus clinique et le nombre d'articulations avec DC.

Nous avons décidé de ne considérer que le volume uratique total, celui-ci étant la somme du volume aux pieds et aux genoux.

Nous avons retiré de l'analyse le traitement par ARA2 en raison d'une proportion trop restreinte chez les patients décédés.

N'ont été conservés que les patients avec données complètes sur l'ensemble des variables explicatives du modèle, soit 102 patients dont 11 décès.

Nous avons appliqué une sélection automatique, pas à pas, descendante, sur critère AIC, pour obtenir un modèle réduit.

Ce modèle retenait 2 variables : **l'uricémie à M0** et **le volume uratique total**.

	HR	95% CI	p-value
Uricémie à M0	1,04	1,02-1,07	0,0018
Volume UMS total	1,02	1,01-1,03	0,0016

Tableau 9 : Facteurs associés au risque de mortalité (modèle de Cox multivarié)

Deux variables retenues dans le modèle réduit ont une p-valeur significative :

- **L'uricémie à M0** (HR 1,04 ; 95% IC 1,02-1,07 ; p= 0,0018) : une augmentation de 10 unités de l'uricémie à M0 conduit à un risque de décès significativement multiplié par $\exp(10 \times 0,042916) = 1,54$, soit une augmentation du risque de 54%.
- **Le volume DECT uratique total** (HR 1,02 ; 95% IC 1,01-1,03 ; p=0,0016) : une augmentation de 3 unités du volume à M0 conduit à un risque de décès significativement multiplié par $\exp(3 \times 0,019561) = 1,06$, soit une augmentation du risque de 6%.

Les conditions d'application du modèle de Cox, notamment l'hypothèse des risques proportionnels, ont été vérifiées sur le modèle complet et réduit.

Au total, le volume uratique total mesuré en scanner double énergie, ainsi que l'uricémie à M0, sont prédictifs du risque de mortalité.

c) Prédiction de la survenue d'événements cardio-vasculaires et métaboliques

i. Survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs

Les événements cardio-vasculaires majeurs ont été recueillis avec leur date de survenue quand celle-ci était disponible, au cours des trois ans de suivi .

C'est un critère composite comprenant:

-survenue d'un infarctus du myocarde (IDM) ,

-survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique (AVC) ,

-diagnostic d'artérite oblitérante des membres inférieurs symptomatique (AOMI) ,

-décès par cause cardio-vasculaire .

Dans l'analyse de survie, les dates de point considérées étaient les dates anniversaires de l'évaluation par échographie et scanner double énergie ; soit à M12, M24, ou M36 selon la date d'inclusion.

Lorsque la date précise de survenue de l'évènement n'était pas connue, nous avons remplacé par la date de dernière nouvelle.

Considérés indépendamment, voici la description de la survenue de ces évènements dans notre population :

	IDM	AVC ischémique	AOMI symptomati- que	Décès par cause cardio- vasculaire	Événement cardio- vasculaire majeur
Statut inconnu : Perdu de vue	18			10	16
Survenue au cours des 3 ans de suivi	3 (2,7%)	2 (1,8%)	1 (0,9%)	6 (5,1%)	10 (8,9%)

Tableau 10 : Survenue d'un événement cardio-vasculaire majeur au cours des trois années de suivi .

En raison de la faiblesse de la taille du groupe de patients présentant un évènement cardiovasculaire majeur, nous n'avons pas poursuivi l'analyse qui visait à rechercher les facteurs prédictifs de la survenue d'un tel évènement.

ii. Survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs, mineurs et métaboliques

Les événements cardio-vasculaires majeurs (IDM, AVC ischémique, AOMI symptomatique, décès par cause cardio-vasculaire), mineurs (diagnostic d'hypertension artérielle, survenue d'un accident ischémique transitoire) et métaboliques (diagnostic de diabète) ont été recueillis avec leur date de survenue quand celle-ci était disponible, au cours des trois ans de suivi. Les mêmes dates de point ont été considérées.

Lorsque la date précise de survenue de l'évènement n'était pas connue, nous avons remplacé par la date de dernière nouvelle.

	IDM	AOMI	AVC	AIT	HTA	Diabète	Décès par cause cardio-vasculaire	Événement cardio-métabolique
Statut inconnu: perdu de vue	18	18	18	18	7	12	10	16
Survenue au cours des 3 ans des suivi	3 (2,7%)	1 (0,9%)	2 (1,8%)	0 (0%)	4 (3,3%)	3 (2,6%)	6 (5,1%)	17 (15,2%)

Tableau 11 : Survenue d'événements cardio-vasculaires (majeurs et mineurs) et métaboliques au cours des trois années de suivi (n=128)

	Valeurs manquantes	Patients n'ayant pas présenté l'événement (n=95)	Patients ayant présenté l'événement (n=17)	p-value
IMC (kg/m ²)	0	29,4 (4,9)	28,4 (4)	0,64
Durée goutte (années)	2	10,7 (10,4)	12,8 (8,3)	0,17
Nombre de crises dans l'année	5	4 (5,2)	2,5 (3,3)	0,47
Tophus clinique	1	34 (35,8%)	5 (31,2%)	0,95
HTA	0	65 (68,4%)	11 (64,7%)	0,98
Dyslipidémie	1	57 (60,6%)	11 (64,7%)	0,96
Antécédent d'IDM	0	20 (21,1%)	4 (23,5%)	0,76
Antécédent d'AVC	0	10 (10,5%)	4 (23,5%)	0,22
Antécédent d'AIT	0	2 (2,1%)	0 (0%)	1
Antécédent d'AOMI	0	11 (11,6%)	0 (0%)	0,21
Diabète	0	27 (28,4%)	3 (17,6%)	0,55
Consommation d'alcool > 2 UI/jour	0	30 (31,6%)	6 (35,3%)	0,98

Tabac	0	16 (16,8%)	1 (5,9%)	0,46
Volume UMS total (cm ³)	10	2,2 (7,3)	16,9 (50,8)	0,23
Volume UMS genoux (cm ³)	8	1 (3,5)	11,6 (38,1)	0,19
Volume UMS pieds (cm ³)	4	1,3 (4,5)	4,2 (11,2)	0,54
Tophus échographique	3	58 (61,7%)	10 (66,7%)	0,93
Nombre d'articulations DC	3	1,9 (1,3)	2,5 (1,4)	0,15
Uricémie M0 (mg/l)	2	74,5 (21,7)	76,6 (29,6)	0,81
Colchicine	0	37 (38,9%)	5 (29,4%)	0,63
AAP	0	32 (33,7%)	6 (35,3%)	1
Hypolipémiant	1	42 (44,7%)	5 (29,4%)	0,37
Antihypertenseur	0	61 (64,2%)	11 (64,7%)	1
IEC	0	20 (21,1%)	5 (29,4%)	0,53
ARA2	0	23 (24,2%)	3 (17,6%)	0,76

Tableau 12: Comparaison des patients ayant et n'ayant pas présenté d'événements cardio-vasculaires ou métaboliques au cours des trois ans de suivi .

On ne note pas de différence statistiquement significative entre les caractéristiques des patients ayant et n'ayant pas présenté d'événements cardio-métaboliques.

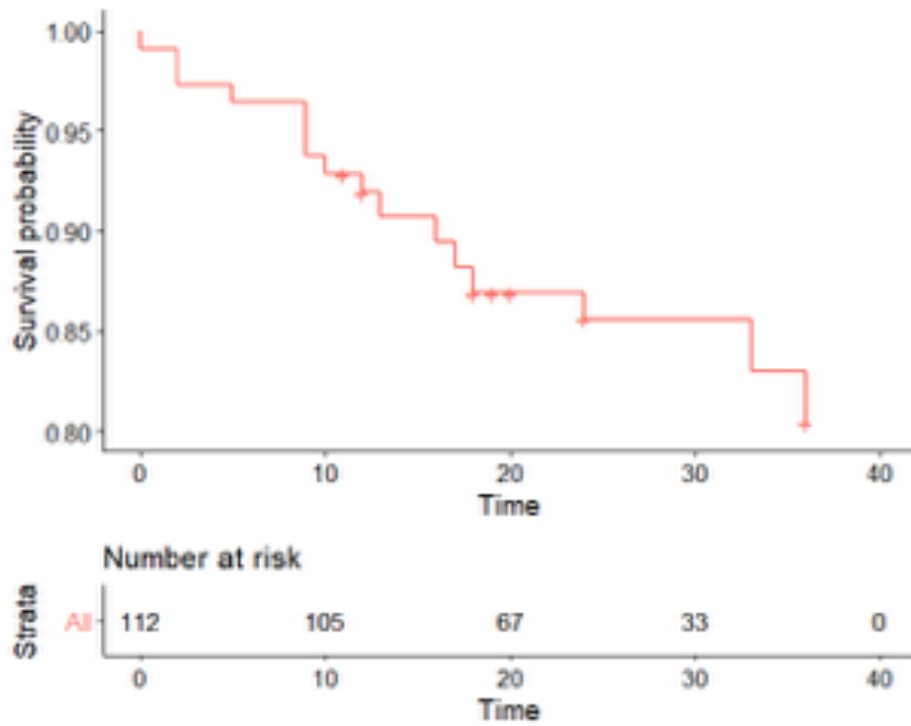


Figure 11 : Courbe de survie pour la survenue d'événements cardio-vasculaires et métaboliques, par la méthode de Kaplan-Meier

Nous avons recherché les facteurs influençant la survenue d'événements cardio-vasculaires (mineurs, majeurs) et métaboliques, initialement en analyse univariée.

	Beta	HR (95%CI)	wald.test	p-value
IMC (kg/m ²)	-0,029	0,971 (0,864-1,09)	0,24	0,63
Durée d'évolution goutte (années)	0,013	1,01 (0,968-1,06)	0,31	0,58
Nombre de crises dans l'année	-0,12	0,888 (0,745-1,06)	1,8	0,18
Tophus clinique	-0,12	0,884 (0,301-2,59)	0,05	0,82
HTA	0,21	1,23 (0,425-3,55)	0,14	0,7
Dyslipidémie	0,45	1,57 (0,545-4,52)	0,7	0,4
Antécédent d'IDM	0,27	1,31 (0,423-4,07)	0,22	0,64
Antécédent d'AVC	0,92	2,5 (0,806-7,78)	2,5	0,11
Diabète	-0,36	0,696 (0,198-2,45)	0,32	0,57
Consommation d'alcool > 2 verres/jour	-0,048	0,953 (0,331-2,74)	0,01	0,93
Tabac	-0,82	0,441 (0,0581-3,34)	0,63	0,43
Volume UMS total (cm ³)	0,016	1,02 (1,01-1,03)	8,9	0,0028
Volume UMS genoux (cm ³)	0,022	1,02 (1,01-1,04)	9,6	0,002
Volume UMS pieds (cm ³)	0,047	1,05 (1-1,1)	3,8	0,051
Tophus échographique	0,29	1,34 (0,445-4,05)	0,27	0,6
Nombre d'articulations DC	0,29	1,33 (0,912-1,95)	2,2	0,14
Uricémie M0 (mg/l)	0,01	1,01 (0,988-1,03)	0,82	0,36
Prophylaxie Colchicine	-0,44	0,643 (0,223-1,86)	0,67	0,41
Traitement AAP	0,29	1,34 (0,485-3,7)	0,32	0,57
Traitement hypolipémiant	-0,46	0,629 (0,218-1,81)	0,74	0,39
Traitement anti-hypertenseur	0,37	1,45 (0,501-4,17)	0,46	0,5
Traitement IEC	0,67	1,96 (0,679-5,65)	1,5	0,21
Traitement ARA2	-0,29	0,746 (0,213-2,62)	0,21	0,65

Tableau 13: Facteurs influençant la survenue d'événements cardio-vasculaires ou métaboliques (résultats des modèles de Cox univariés)

Le volume uratique mesuré en DECT total (HR 1,02 ; 95% IC 1,01-1,03 ; p=0,0028) et aux genoux (HR 1,02 ; 95% IC 1,01-1,04 ; p=0,002) est associé de façon statistiquement significative à la survenue d'événements cardio-vasculaires (majeurs et mineurs) et métaboliques, en analyse univariée.

A noter qu'il est à la limite de la significativité pour le volume uratique aux pieds.

Nous avons retenu pour le modèle de Cox multivarié complet les variables présentant une p-valeur < 0.2 soit :

le volume DECT uratique total, l'antécédent d'AVC, le nombre d'articulations en double contour, et le nombre de crises dans l'année.

N'ont été conservés que les patients avec données complètes sur l'ensemble des variables explicatives du modèle, soit 95 patients dont 12 événements cardio-vasculaires ou métaboliques. Nous avons appliqué une sélection automatique, pas à pas, descendante, sur critère AIC, pour obtenir un modèle réduit.

Ce modèle retenait deux variables : le volume uratique total et le nombre d'articulations avec double contour.

	HR	95% CI	p-value
Volume UMS total	1,02	1-1,03	0,0058
Nombre d'articulations avec double contour	1,51	1-2,28	0,0481

Tableau 14 : Facteurs influençant la survenue d'événements cardio-vasculaires ou métaboliques (résultats des modèles de Cox multivariés)

Le volume DECT uratique total reste significatif en analyse multivariée (HR 1,02 ; 95% IC 1-1,03 ; p=0,0058) : une augmentation de 3 unités du volume à M0 conduit à un risque de présenter un événement cardio-vasculaire ou métabolique significativement multiplié par $\exp(3 \times 0.016728) = 1,051$; soit une augmentation du risque de 5,1%.

Au total, il existe un lien statistiquement significatif entre le volume uratique total mesuré en DECT ainsi que le nombre d'articulations avec aspect en double contour, et la survenue d'événements cardio-vasculaires ou métaboliques.

3) Patients naïfs de traitement : cohorte espagnole et française

Les données de 79 patients français nécessitant l'initiation d'un THU (issus de la cohorte française initiale) ont été fusionnées avec celles des 81 patients espagnols, issus de l'Hôpital universitaire d'Alicante. Seules les données de suivi à 1 an (M12) ont été collectées pour cette analyse. Sur le plan morphologique, nous avons considéré uniquement les données échographiques.

a) **Analyse descriptive des patients naïfs de traitement**

	Valeurs manquantes	Population totale (n=160)	Cohorte espagnole (n=81)	Cohorte française (n=79)	p-value
Âge (années)	3	62,9 (14,6)	61,5 (14,9)	64,3 (14,2)	0,17
Sexe masculin	0	140 (87,5%)	72 (88,9%)	68 (86,1%)	0,77
IMC (kg/m ²)	2	29,5 (5)	29,9 (4,6)	29,2 (5,4)	2
Comorbidités					
HTA	0	106 (66,2%)	50 (61,7%)	56 (70,9%)	0,29
Dyslipidémie	1	93 (58,5%)	43 (53,1%)	50 (64,1%)	0,21
IDM	0	19 (11,9%)	3 (3,7%)	16 (20,3%)	0,0028
AOMI	0	7 (4,4%)	0 (0%)	7 (8,9%)	0,0062
AVC	0	12 (7,5%)	2 (2,5%)	10 (12,7%)	0,032
AIT	0	3 (1,9%)	2 (2,5%)	1 (1,3%)	1
Diabète	0	37 (23,1%)	16 (19,8%)	21 (26,6%)	0,4
Tabagisme	1	31 (19,5%)	17 (21,2%)	14 (17,7%)	0,72
Goutte					
Durée d'évolution (années)	4	7,5 (9,9)	5,4 (8,6)	9,7 (10,7)	<0,0001
Tophus clinique	2	44 (27,8%)	14 (17,5%)	30 (38,5%)	0,0058
Colchicine M0	0	27 (16,9%)	2 (2,5%)	25 (31,6%)	<0,0001
Colchicine à M12	9(ESP) +54(FR)	54 (55,7%)	53 (73,6%)	1 (4%)	<0,0001

Biologie					
Cholestérol total (g/l)	30	1,8 (0,5)	1,8 (0,4)	1,8 (0,6)	0,43
HDL cholestérol(g/l)	30	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)	0,4 (0,1)	0,18
LDL cholestérol(g/l)	31	1 (0,4)	1,1 (0,4)	1 (0,4)	0,14
Triglycérides (g/l)	30	1,8 (2,4)	1,6 (0,9)	2,1 (3,7)	0,74
Glycémie à jeun (g/l)	66	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	1,2 (0,3)	0,13
DFG.CKD.EPI (ml/min/1,73m ²)	1	75,3 (23,8)	74,3 (23,3)	76,4 (24,3)	0,63
Uricémie	2	83,8 (18,3)	83,9 (16,2)	83,6 (20,4)	0,78
Uricémie M12-M0	37	-29,3 (21,2)	-31,9 (19,6)	-25,6 (23)	0,11
Uricémie à M12<60 mg/l	37	86 (69,9%)	52 (71,2%)	34 (68%)	0,85
Imagerie					
Nombre d'articulations avec image en double contour	1	1,4 (1,3)	0,9 (1)	1,9 (1,3)	<0,0001
Tophus échographique	1	129 (81,1%)	76 (93,8%)	53 (67,9%)	<0,0001
Thérapeutiques					
Anti-hypertenseur	0	100 (62,5%)	46 (56,8%)	54 (68,4%)	0,18
IEC	9	27 (17,9%)	5 (6,9%)	22 (27,8%)	0,0017
ARA2	9	47 (31,1%)	29 (40,3%)	18 (22,8%)	0,032
Anti-diabétique	0	33 (20,6%)	16 (19,8%)	17 (21,5%)	0,94
Hypolipémiant	0	66 (41,2%)	30 (37%)	36 (45,6%)	0,35

Tableau 15 : Caractéristiques de la population naïve (cohorte française et espagnole) de traitement à Baseline

Les caractéristiques qui variaient significativement entre la cohorte espagnole et française étaient :

-concernant les variables qualitatives: l'antécédent d'IDM, d'AOMI, d'AVC ischémique, la prophylaxie par Colchicine à M0 et à M12, la présence de tophus cliniques et échographiques, le traitement par IEC et ARA2.

-concernant les variables quantitatives: le nombre d'articulations avec double contour en échographie, la durée d'évolution de la goutte.

Au total, 160 patients ont été recrutés dans cette cohorte, âgés en moyenne de 62,9 ans ($\pm 14,6$), en majorité de sexe masculin (87,5%), la durée moyenne d'évolution de la goutte étant de 7,5 ans ($\pm 9,9$).

Le DFG moyen à Baseline était de 75,3 ml/min/1,73 m² ($\pm 23,8$) et l'uricémie de 83,8 mg/l ($\pm 18,3$).

L'échographie révélait la présence de tophus chez 81,1 % des patients et le nombre moyen d'articulations avec aspect en double contour était de 1,4 ($\pm 1,3$).

b) Prédiction de la fonction rénale chez les patients naïfs de traitement (espagnols et français)

i. Variations de la fonction rénale à M12 chez les patients naïfs de traitement

		Valeurs manquantes	Population totale (n=160)	ESP (n=81)	FR (n=79)	p-value
Variations fonction rénale à M12	Amélioration	34	20 (15,9%)	13 (18,1%)	7 (13%)	0,24
	Dégradation		39 (31%)	18 (25%)	21 (38,9%)	
	Stabilisation		67 (53,2%)	41 (56,9%)	26 (48,1%)	

Tableau 16: Variations de la fonction rénale à M12 chez les patients des cohortes espagnole et française, naïfs de traitement

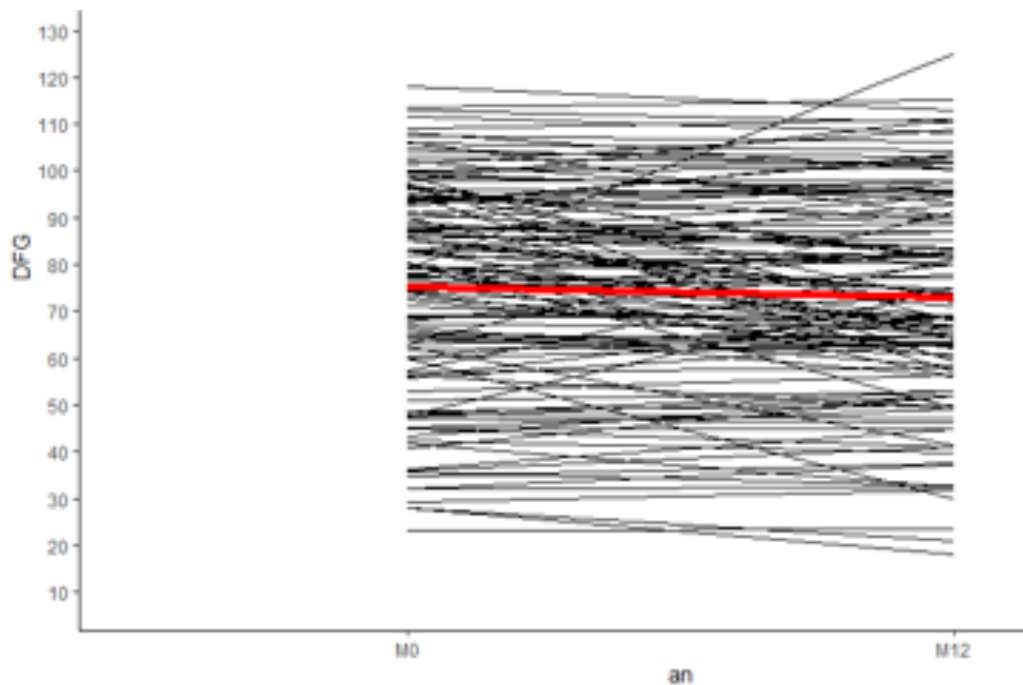


Figure 12: Evolution de la fonction rénale des patients naïfs de traitement
(la courbe rouge relie les moyennes à chaque temps)

Le DFG moyen est stable entre M0 et M12 : il est de $75.3 \text{ ml/min/1,73m}^2 \pm 23.8$ à M0 contre $72.9 \text{ ml/min/1,73m}^2 \pm 22.9$ à M12.

Ceci est cohérent avec la répartition qualitative juste au-dessus : la fonction rénale à M12 est stable pour la moitié des patients.

Nous avons observé une amélioration significative du DFG chez 15.9 % des patients, et une dégradation significative chez 31 % des patients.

ii. Comparaison des groupes ayant ou non amélioré leur fonction rénale

Nous avons dans un premier temps comparé les patients avec ou sans amélioration de leur fonction rénale.

L'analyse bivariée des variables cliniques pertinentes donne les résultats suivants :

Caractéristiques à M0	Valeurs manquantes	FR non améliorée M12 (n = 106)	FR améliorée M12 (n = 20)	p-value
IMC (kg/m ²)	2	29,6 (5)	29,6 (5,9)	0,85
HTA	0	69 (65,1%)	15 (75%)	0,55
Dyslipidémie	1	62 (58,5%)	11 (55%)	0,97
IDM	0	14 (13,2%)	1 (5%)	0,46
AVC	0	5 (4,7%)	2 (10%)	0,31
AIT	0	2 (1,9%)	0 (0%)	1
AOMI	0	5 (4,7%)	1 (5%)	1
Diabète	0	25 (23,6%)	2 (10%)	0,24
Tabac	1	22 (20,8%)	2 (10%)	0,36
Durée d'évolution goutte	4	6,7 (8)	10,7 (17)	0,91
Tophus clinique	2	28 (26,4%)	4 (21,1%)	0,78
Uricémie M0 (mg/l)	2	82,9 (14,2)	92,4 (16,5)	0,018
Évolution uricémie M12-M0	37	-27,8 (20,8)	-36 (17,3)	0,13
Uricémie à M12 < 60 mg/L	37	69 (67,6%)	14 (82,4%)	0,35
Nombre d'articulations avec images en double contour	1	1,3 (1,2)	1,4 (0,9)	0,3
Tophus échographie	1	86 (81,1%)	18 (90%)	0,52
Colchicine à M0	0	18 (17%)	4 (20%)	0,75
Colchicine à M12	63	44 (53,7%)	10 (71,4%)	0,34
Hypolipémiant	0	43 (40,6%)	9 (45%)	0,9
Anti-hypertenseur	0	66 (62,3%)	13 (65%)	1
ARA2	9	40 (37,7%)	4 (20%)	0,2
IEC	9	14 (13,2%)	3 (15%)	0,73

Tableau 17 : Comparaison des groupes ayant ou non amélioré leur fonction rénale (cohorte espagnole et française).

Hormis l'uricémie à M0 (p=0,018) , aucun des facteurs étudiés ne semble impacter l'amélioration de la fonction rénale à M12, bien que numériquement davantage de patients (82,4% ; p=0,35) améliorant leur fonction rénale à M12 soient à l'objectif d'uricémie inférieure à 60mg/L.

En l'absence de p-valeur < 0.2 autre que pour l'uricémie, nous n'avons pas poursuivi par une analyse multivariée.

iii. Comparaison des groupes ayant dégradé ou non leur fonction rénale

Nous avons comparé les groupes de patients ayant dégradé ou non leur fonction rénale.

L'analyse bivariée des variables cliniques pertinentes donnait les résultats suivants :

Caractéristiques à M0	Valeurs manquantes	FR non dégradée (n=87)	FR dégradée (n=39)	p-value
IMC (kg/m ²)	2	29,7 (4,9)	29,3 (5,6)	0,32
HTA	0	61 (70,1%)	23 (59%)	0,31
Dyslipidémie	1	51 (58,6%)	22 (56,4%)	0,97
Antécédent d'IDM	0	10 (11,5%)	5 (12,8%)	1
Antécédent d'AVC	0	4 (4,6%)	3 (7,7%)	0,68
Antécédent d'AIT	0	0 (0%)	2 (5,1%)	0,094
Antécédent d'AOMI	0	3 (3,4%)	3 (7,7%)	0,37
Diabète	0	17 (19,5%)	10 (25,6%)	0,59
Tabac	1	15 (17,2%)	9 (23,1%)	0,6
Durée d'évolution goutte	4	6,8 (10,4)	8,4 (8,9)	0,14
Tophus clinique	2	23 (26,7%)	9 (23,1%)	0,83
Uricémie M0 (mg/l)	2	85,3 (15,5)	82,4 (13,6)	0,27
Évolution uricémie M12-M0	37	-29.9 (19,1)	-26.9 (235)	0,46
Uricémie à M12 inférieure à 60 mg/L	37	60 (72,3%)	23 (63,9%)	0,48
Nombre d'articulations avec images en double contour	1	1,2 (1,1)	1,5 (1,4)	0,22
Tophus échographique	1	73 (83,9%)	31 (79,5%)	0,73
Prophylaxie par Colchicine M0	0	15 (17,2%)	7 (17,9%)	1
Prophylaxie par Colchicine à M12	63	43 (62,3%)	11 (40,7%)	0,092
Traitement hypolipémiant	0	37 (42,5%)	15 (38,5%)	0,82
Traitement anti-hypertenseur	0	56 (64,4%)	23 (59%)	0,7
Traitement par ARA2	9	30 (34,5%)	14 (35,9%)	1
Traitement par IEC	9	14 (16,1%)	3 (7,7%)	0,32

Tableau 18: Comparaison des groupes ayant dégradé ou non leur fonction rénale chez les patients naïfs de traitement (cohorte espagnole et française).

Aucun des facteurs étudiés ne semble impacter la dégradation rapide de la fonction rénale à M12.

Ni la présence de tophus à l'échographie (p=0,52 et 0,73), ni le nombre d'articulations avec aspect en DC (p=0,3 et 0,22) n'étaient associés à l'amélioration ou à la dégradation de la fonction rénale.

Nous n'avons donc pas poursuivi avec une analyse multivariée.

Nous notons que les patients ayant amélioré leur DFG ont atteint numériquement plus fréquemment l'objectif d'uricémie (82,4%) que ceux qui l'ont dégradé (63,9%).

iv. Analyses en sous-groupes :

➤ Patients avec uricémie à M12 < 60mg/L

Chez les 86 patients avec une uricémie à M12 < 60mg/L, nous avons comparé les groupes ayant amélioré ou non leur fonction rénale (à noter que la donnée fonction rénale était absente pour 3 patients) .

Aucun des facteurs étudiés ne semble impacter l'amélioration de la fonction rénale à M12 dans le sous-groupe des patients avec uricémie < 60mg/L à M12.

Nous n'avons donc pas poursuivi avec une analyse multivariée.

Caractéristiques à M0	Valeurs manquantes	FR non améliorée M12 (n =69)	FR améliorée M12 (n = 14)	p-value
IMC (kg/m ²)	0	29,6 (5)	30,8 (5,4)	0,18
HTA	0	43 (62,3%)	11 (78,6%)	0,36
Dyslipidémie	0	42 (60,9%)	7 (50%)	0,65
IDM	0	11 (15,9%)	0 (0%)	0,2
AVC	0	2 (2,9%)	1 (7,1%)	0,43
AIT	0	0 (0%)	0 (0%)	1
AOMI	0	1 (1,4%)	0 (0%)	1
Diabète	0	19 (27,5%)	1 (7,1%)	0,17
Tabac	0	16 (23,2%)	1 (7,1%)	0,28
Durée d'évolution goutte (années)	1	6,9 (8,8)	8,1 (15,3)	0,29
Tophus clinique	1	18 (26,1%)	1 (7,7%)	0,28
Uricémie M0 (mg/l)	0	81,2 (13,9)	88,1 (12,1)	0,088
Uricémie M12-M0	0	-35,9 (17,7)	-41,3 (12,6)	0,29
Uricémie M12 <à 60 mg/L	0	-35,9 (17,7)	-41,3 (12,6)	0,29
Articulations avec images en double contour	0	1,4 (1,3)	1,3 (0,8)	0,99
Tophus échographique	0	60 (87%)	14 (100%)	0,35
Colchicine M0	0	13 (18,8%)	1 (7,1%)	0,45
Colchicine M12	19	29 (52,7%)	9 (75%)	0,28
Hypolipémiant	0	32 (46,4%)	7 (50%)	1
Anti-hypertenseur	0	42 (60,9%)	11 (78,6%)	0,34
ARA2	1	22 (31,9%)	4 (28,6%)	1
IEC	1	9 (13%)	2 (14,3%)	1

Tableau 19: Comparaison des groupes ayant amélioré ou non leur fonction rénale chez les patients naïfs de traitement avec une uricémie à M12 <60 mg/l (cohorte espagnole et française)

➤ Patients avec DFG <60 ml/min/1,73m² à M0

Caractéristiques à M0	Valeurs manquantes	FR non améliorée M12 (n =22)	FR améliorée M12 (n = 8)	p-value
IMC (kg/m ²)	0	28,5 [25,9 ; 31,4]	29,9 [23,9 ; 35,6]	0,43
HTA	0	20 (90,9%)	7 (87,5%)	1
Dyslipidémie	0	12 (54,5%)	3 (37,5%)	0,68
IDM	0	3 (13,6%)	0 (0%)	0,54
AVC	0	1 (4,5%)	1 (12,5%)	0,47
AIT	0	1 (4,5%)	0 (0%)	1
AOMI	0	1 (4,5%)	0 (0%)	1
Diabète	0	7 (31,8%)	2 (25%)	1
Tabac	0	1 (4,5%)	1 (12,5%)	0,47
Durée d'évolution goutte	1	4 [2 ; 7]	2 [0,5 ; 36]	1
Tophus clinique	1	9 (40,9%)	2 (28,6%)	0,68
Uricémie M0 (mg/l)	1	88,5 [86 ; 94,5]	98 [81,2 ; 105]	0,5
Uricémie M12-M0	8	-39 [-55 ; -20,5]	-47 [-50 ; -27,5]	0,79
Uricémie M12 < 60 mg/L	8	14 (63,6%)	6 (85,7%)	0,38
Nombre d'articulations avec images en double contour	0	1 [0 ; 2]	2 [1,8 ; 2,2]	0,1
Tophus échographique	0	20 (90,9%)	8 (100%)	1
Colchicine M0	0	2 (9,1%)	2 (25%)	0,28
Colchicine M12	11	11 (52,4%)	3 (60%)	1
Hypolipémiant	0	8 (36,4%)	3 (37,5%)	1
Anti-hypertenseur	0	19 (86,4%)	7 (87,5%)	1
ARA2	3	13 (59,1%)	2 (25%)	0,21
IEC	3	1 (4,5%)	1 (12,5%)	0,47

Tableau 20: Comparaison des groupes ayant amélioré ou non leur fonction rénale chez les patients naïfs de traitement avec DFG à M0 < 60ml/min/1,73m²

Parmi les 37 patients avec DFG M0 < 60ml/min/1,73m² , l'évolution de la fonction rénale à M12 est inconnue pour 7 patients.

L'analyse ci-dessous compare donc 8 patients avec amélioration et 22 patients sans amélioration de la fonction rénale à M12.

La faiblesse du groupe amélioré laisse présager le manque de puissance dans la réalisation des tests de comparaison ; la simple lecture descriptive est donc plus appropriée.

Aucune p-valeur n'est significative malgré des différences de proportions parfois importantes entre les groupes.

Concernant la dégradation de fonction rénale à M12, seuls 4 patients sur 30 (13,3%) sont dans ce groupe.

Nous avons donc décidé de ne pas réaliser de comparaisons même bivariées.

c) Prédiction de la survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs chez les patients naïfs de traitement

La définition d'un événement cardiovasculaire majeur comprend la survenue d'un infarctus du myocarde (IDM) , d'un accident vasculaire cérébral ischémique (AVC) , ou le diagnostic d'artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique au cours des 12 mois de suivi.

Nous n'avons pas intégré le décès pour cause cardio-vasculaire cette fois, car nous ne connaissons pas la cause de décès chez les espagnols (seul 1 est décédé à M12).

Lorsque la date précise de survenue de l'évènement n'était pas connue, nous avons remplacé par la date de dernière nouvelle.

Considérés indépendamment, voici la description de la survenue de ces évènements dans notre population :

	IDM	AVC	AOMI	Événement cardio-vasculaire majeur
Français ; n=79				
Statut inconnu			11	
Survenue de l'événement au cours des 12 mois	1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1(1,5%)
Espagnols ; n=81				
Statut inconnu			9	
Survenue de l'événement au cours des 12 mois	0 (0%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1 (1,4%)
Français + espagnols;n=160				
Statut inconnu			20	
Survenue de l'événement au cours des 12 mois	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0 (0%)	2 (1,4%)

Tableau 21: Survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients naïfs de traitement (cohorte espagnole et française)

En raison de la faiblesse de la taille du groupe de patients présentant un évènement cardiovasculaire majeur, nous n'avons pas poursuivi l'analyse visant à rechercher les facteurs prédictifs de la survenue d'un tel évènement.

d) Prédiction de la survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs, mineurs et métaboliques chez les patients naïfs de traitement, espagnols et français

La définition d'un évènement cardio-vasculaire (majeur ou mineur) ou métabolique comprenait la survenue des évènements suivants : hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, accident ischémique transitoire, artérite oblitérante des membres inférieurs symptomatique, survenue de diabète. Nous n'intégrons pas le décès par cause cardio-vasculaire cette fois, car nous ne connaissons pas la cause de décès chez les espagnols (seul 1 est décédé à M12).

Lorsque la date précise de survenue de l'évènement autre que décès n'était pas connue, nous avons remplacé par la date de dernière nouvelle.

Considérés indépendamment, voici la description de la survenue de ces évènements dans notre population :

	HTA	IDM	AVC	AIT	AOMI	Diabète	Évènement cardio-vasculaire ou métabolique
Français (n=79)							
Statut inconnu	3	11	11	11	11	6	11
Survenue de l'évènement au cours des 3 ans	0 (0%)	1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,4%)	2 (2,9%)
Espagnols (n=81)							
Statut inconnu = perdu de vue	5	9	9	9	9	7	9
Survenue de l'évènement au cours des 3 ans	4 (5,3%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (5,4%)	8 (11,1%)
Français+ espagnols (n=160)							
Statut inconnu = perdu de vue	8	20	20	20	20	13	20
Survenue de l'évènement au cours des 3 ans	4 (2,6%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (3,4%)	10 (7,1%)

Tableau 22 : Survenue d'évènements cardio-vasculaires majeurs, mineurs et métaboliques chez les patients naïfs de traitement (espagnols et français)

Concernant les événements cardio-vasculaires, 10 patients (7,1%) ont présenté un événement cardio-vasculaire et/ou métabolique : 2 patients (1,4%) ont présenté un événement majeur (1 IDM et 1 AVC).

	Valeurs manquantes	Patients n'ayant pas présenté l'événement (n=130)	Patients ayant présenté l'événement (n=10)	p-value
IMC	0	29,4 (5,1)	32,2 (4,1)	0,026
Tophus clinique	1	36 (27,9%)	3 (30%)	1
HTA	0	88 (67,7%)	6 (60%)	0,73
Dyslipidémie	1	74 (57,4%)	6 (60%)	1
IDM	0	16 (12,3%)	1 (10%)	1
AVC	0	8 (6,2%)	1 (10%)	0,5
AIT	0	2 (1,5%)	0 (0%)	1
AOMI	0	6 (4,6%)	0 (0%)	1
Diabète	0	32 (24,6%)	0 (0%)	0,12
Tabac	0	24 (18,5%)	4 (40%)	0,11
Durée d'évolution de la goutte	3	7,8 (10,4)	7,1 (6,5)	0,72
Nombre d'articulations avec double contour	0	1,4 (1,2)	1,6 (1,6)	0,78
Tophus échographique	0	106 (81,5%)	10 (100%)	0,21
Uricémie à M0	2	83,5 (15,6)	82 (14,6)	0,51
Uricémie à M12 <60 mg/l	19	82 (73,2%)	3 (33,3%)	0,02
Colchicine M0	0	24 (18,5%)	0 (0%)	0,21
Colchicine à M12	43	49 (55,7%)	5 (55,6%)	1
Hypolipémiant	0	55 (42,3%)	3 (30%)	0,52
Anti-hypertenseur	0	82 (63,1%)	5 (50%)	0,5

Tableau 23 : Caractéristiques des patients ayant et n'ayant pas présenté d'événement cardio-vasculaire ou métabolique au cours des 12 mois de suivi (cohorte espagnole et française)

L'IMC ($p=0,026$) et une uricémie à M12 inférieure à 60 mg/l ($p=0,02$) diffèrent significativement entre les deux groupes.

Les patients n'ayant pas présenté d'événement cardio-métabolique avaient majoritairement une uricémie inférieure à 60 mg/l (73,2%), par opposition aux patients ayant présenté la survenue d'événements dont seulement 33,3% avaient une uricémie à la cible ($p=0,02$).

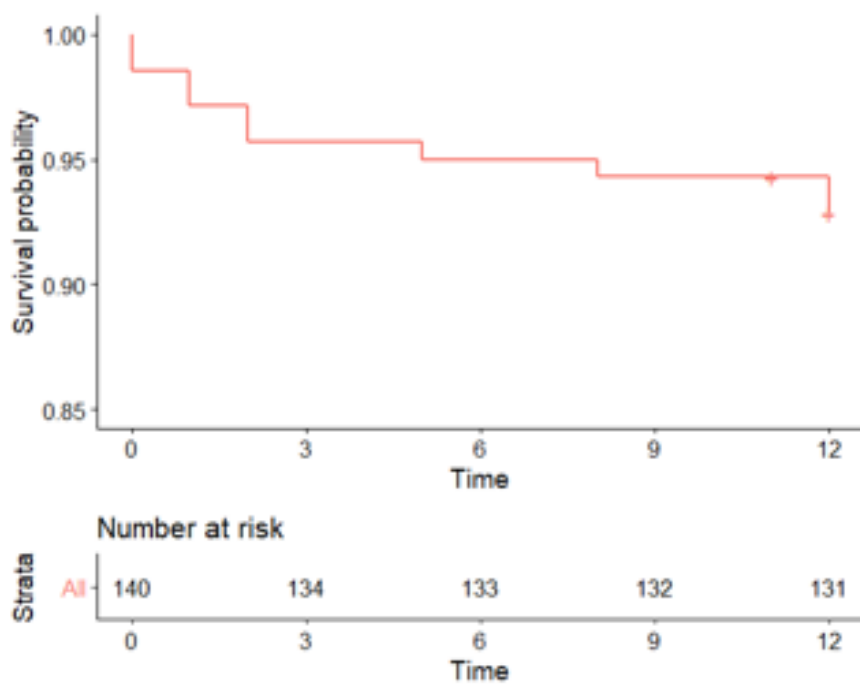


Figure 13 . Courbe de survie pour la survenue d'un événement cardio-vasculaire ou métabolique par la méthode de Kaplan-Meier chez les naïfs de traitement : cohorte espagnole et française

	Beta	HR (95% IC)	Wald.test	p-value
IMC	0,082	1,09 (0,987-1,19)	2,9	0,091
Tophus clinique	0,1	1,11 (0,286-4,28)	0,02	0,88
HTA	-0,32	0,728 (0,205-2,58)	0,24	0,62
Dyslipidémie	0,095	1,1 (0,31-3,9)	0,02	0,88
Antécédent IDM	-0,2	0,82 (0,104-6,47)	0,04	0,85
Antécédent AVC	0,47	1,6 (0,202-12,6)	0,2	0,66
Tabac	1	2,8 (0,79-9,92)	2,5	0,11
Durée d'évolution de la goutte	-0,0062	0,994 (0,927-1,07)	0,03	0,86
Nombre d'articulations avec double contour	0,14	1,15 (0,721-1,84)	0,34	0,56
Uricémie à M0	-0,0053	0,995 (0,955-1,04)	0,06	0,8
Uricémie à M12 inférieure à 60 mg/l	-1,6	0,202 (0,0504-0,806)	5,1	0,024
Prophylaxie par Colchicine à M12	-0,0073	0,993 (0,267-3,7)	0	0,99
Traitement hypolipémiant	-0,51	0,601 (0,155-2,32)	0,54	0,46
Traitement anti-hypertenseur	-0,51	0,6 (0,174-2,07)	0,65	0,42

Tableau 24 : Résultats des modèles de Cox univariés expliquant la survenue d'un événement cardio-vasculaire ou métabolique chez les patients naïfs de traitement (cohorte espagnole et française)

L'analyse univariée retrouvait comme seul facteur protecteur d'événements cardio-métaboliques l'obtention d'une uricémie cible à M12 (HR 0,202 (0,0504-0,806) ; p=0,024) ; mais attention : ce statut d'uricémie est postérieur à l'évènement (il ne s'agit donc pas d'un facteur prédictif mais indiquant que les patients à l'objectif d'uricémie à M12 ont statistiquement fait moins d'événements cardio-vasculaires et métaboliques).

IV. Discussion

1) Rappels des résultats principaux

Nos deux populations d'étude étaient :

-une cohorte française, de 128 patients naïfs ou non de THU, suivis pendant 1 à 3 ans à l'Hôpital Saint Philibert, Lomme ;

-une cohorte espagnole et française, issue de 81 patients naïfs de THU, suivis à 1 an, à l'Hôpital d'Alicante et 79 patients suivis à Saint Philibert.

Nous constatons que la charge uratique de départ, évaluée par les deux techniques principales d'imagerie utilisées dans la goutte, ne semble pas prédire l'évolution de la fonction rénale (ni dans le sens de l'amélioration ni dans celui de la dégradation) chez les patients goutteux sous traitement hypo-uricémiant.

Nous confirmons par contre l'hypothèse d'un lien significatif entre le volume uratique total de départ mesuré en DECT et le risque de mortalité à court terme ainsi que la survenue de nouveaux événements cardio-métaboliques.

2) Conséquences de l'atteinte rénale dans la goutte

a) Hypothèses physiopathologiques

La néphropathie goutteuse associe des lésions chroniques de différents types (35).

Les dépôts d'urate, perçus comme des corps étrangers, entraînent une réaction inflammatoire avec une accumulation centrale de cristaux d'UMS, entourés d'une couronne de leucocytes et de cellules géantes. En cas d'évolution prolongée de la maladie, sont associées des lésions de fibrose, glomérulosclérose et athérosclérose. La prévalence de dépôts uratiques rénaux était de 36% sur la série d'autopsies de patients aux caractéristiques cliniques de goutte, dans l'étude de Nিকেleit, Mihatsch et al(35).

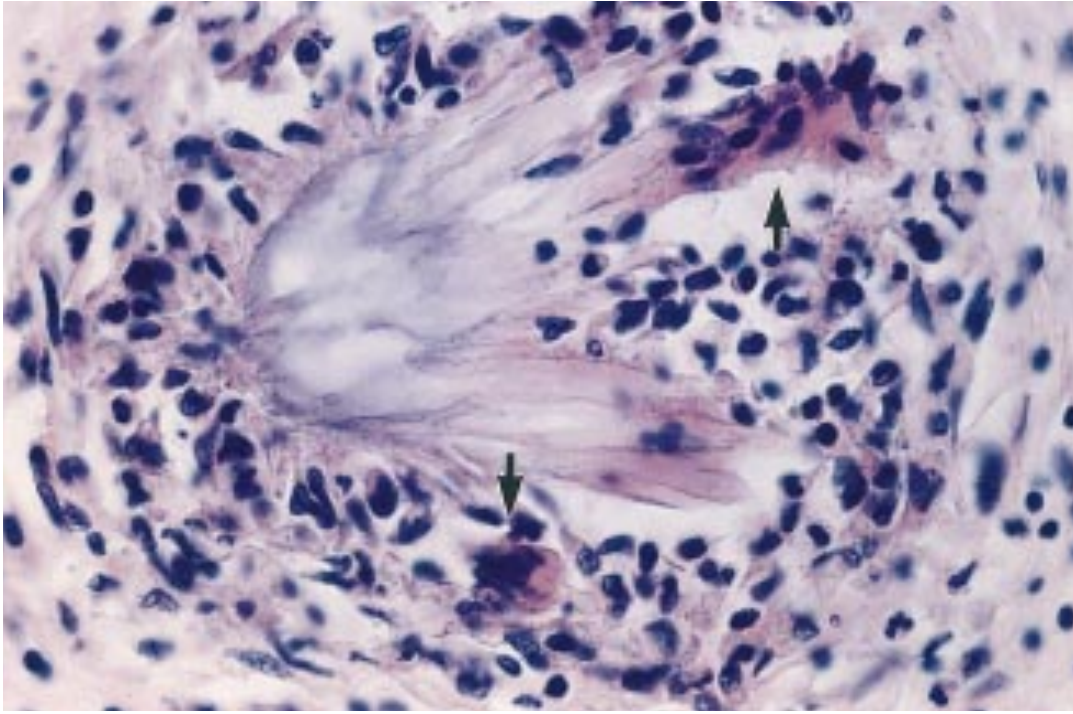


Figure 14 : Tophus, constitué de dépôts centraux d'UMS, entourés de cellules mononucléées inflammatoires et de cellules géantes (flèches) (35),

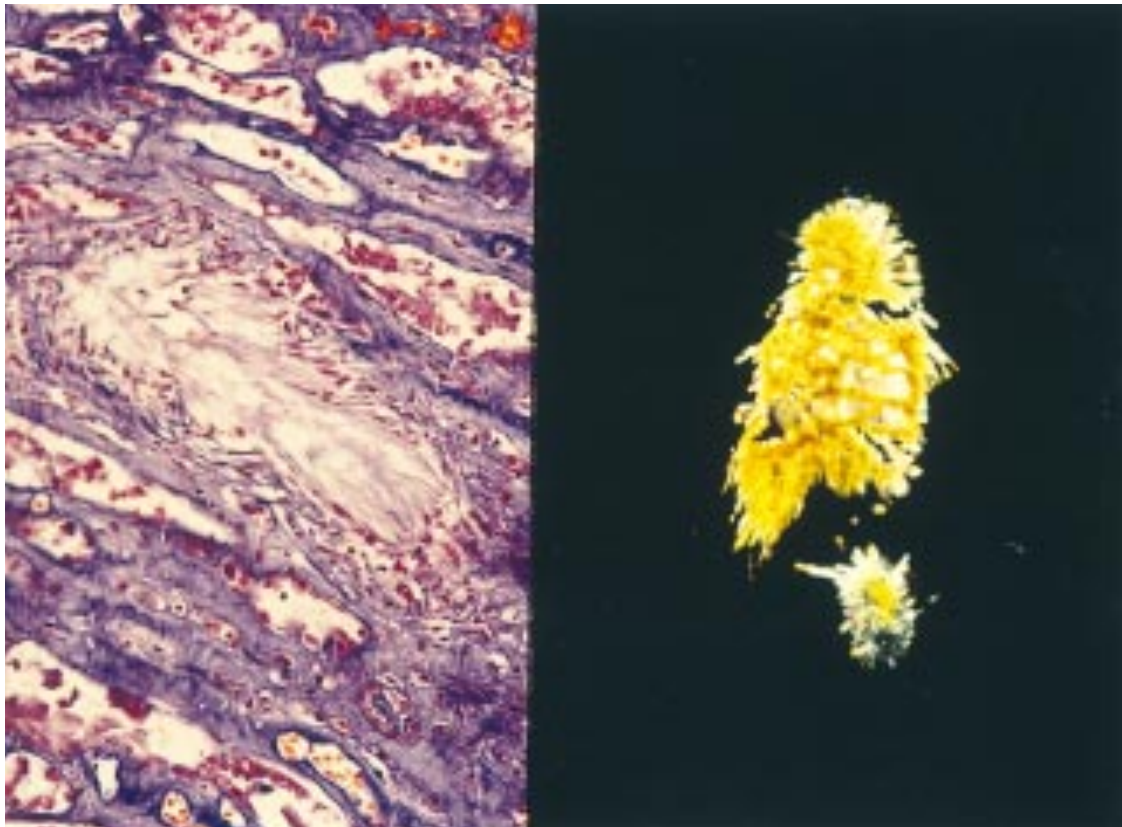


Figure 15 : Tophus goutteux localisé dans la médullaire rénale (gauche), tophus vu en lumière polarisée (droite) (35).

Différentes hypothèses physiopathologiques expliquent l'atteinte rénale des patients goutteux. La lithiase représente environ 20% des atteintes rénales, par précipitation des cristaux, induisant une obstruction tubulaire. Dans sa méta-analyse publiée en 2015, Roughley et al (19), rapporte une prévalence de la lithiase uratique estimée à 14% chez les patients goutteux, et une association statistiquement significative entre les deux pathologies (OR=1,77 ; 95% CI 1,43-2,19).

L'atteinte vasculaire, un autre mécanisme d'action de l'hyperuricémie sur la dégradation de la fonction rénale, est étudiée dans l'étude de Kang et al (36). Il décrit notamment un épaississement des vaisseaux pré-glomérulaires avec prolifération de cellules musculaires lisses. Un des mécanismes évoqués est la surexpression de rénine par activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, un médiateur important de la progression de la maladie rénale chronique, ainsi que de la voie COX-2, induisant un effet prolifératif vasculaire.

D'autres hypothèses physiopathologiques peuvent être mises en cause dans l'atteinte rénale de la goutte, notamment l'association fréquente à des comorbidités du syndrome métabolique : hypertension artérielle, diabète favorisant, de façon indépendante, la progression de la maladie rénale chronique. On peut également évoquer la prise répétée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens lors des accès goutteux.

Cependant, notre étude concernait en premier lieu la néphropathie uratique, correspondant aux dépôts rénaux de cristaux d'urate au sein du parenchyme et des tubules rénaux. Notre hypothèse était que la néphropathie uratique pourrait être réversible via la déplétion des cristaux induite par le THU, et ainsi stabiliser et améliorer la fonction rénale. Lorsque les dépôts uratiques sont majeurs, ils peuvent d'être détectés par DECT et en échographie (24).

Notre hypothèse était que l'importance des dépôts de cristaux d'UMS dans les articulations et tissus mous pouvait être extrapolée à la quantité de cristaux déposés dans le parenchyme rénal.

Bardin et al (37), rapporte que les signaux hyperéchogènes visualisés au niveau de la médullaire rénale en échographie étaient retrouvés plus fréquemment chez les patients avec goutte tophacée ou non traitée. Ils étaient indépendamment corrélés à la durée d'évolution de la goutte, à la présence de tophus clinique et d'une arthropathie uratique, à l'aspect en double contour et à un DFG bas. Il ne retrouvait pas de dépôts hyperéchogènes rénaux chez les patients non goutteux.

Les résultats de notre étude suggèrent qu'à court terme la déplétion du stock de cristaux d'UMS global, donc vraisemblablement rénal, n'a pas d'impact significatif sur la fonction rénale, soit du fait de lésions irréversibles malgré la dissolution des cristaux, soit parce qu'il s'agit d'un processus plus lent que la durée de suivi, soit car la participation de la néphropathie uratique est mineure.

b) Évolution de la fonction rénale des patients goutteux et impact des THU

L'impact rénal de l'hyperuricémie est controversé, et il est difficile de faire la part des choses entre marqueur de dysfonction rénale ou facteur de risque de progression de la maladie rénale chronique. De la même façon, l'évolution de la fonction rénale sous traitement hypo-uricémiant reste débattue dans la littérature.

Dans l'étude de Kang et al (36), l'effet de l'hyperuricémie sur la progression de la maladie rénale est étudié sur des modèles de rats ayant subi une néphrectomie à 5/6e, et nourris avec de l'acide oxonique (inhibiteur de l'uricase, enzyme restant fonctionnelle chez la plupart des animaux) pendant six semaines. Les rats avec hyperuricémie avaient un niveau plus élevé de pression artérielle, une protéinurie et un niveau de créatinine plus élevés ; sur le plan histologique, plus d'hypertrophie rénale, de glomérulosclérose et de

fibrose interstitielle. Le traitement par Allopurinol réduisait significativement le niveau d'uricémie, prévenait le développement d'hypertension artérielle et des modifications histologiques observées.

Concernant les données de la littérature chez les patients avec hyperuricémie asymptomatique :

Kanbay et al. , dans son essai réalisé en 2011 (38), chez des patients avec hyperuricémie asymptomatique, sans antécédent d'hypertension artérielle ou de maladie cardiovasculaire, rapporte une augmentation du débit de filtration glomérulaire ($89,6 \pm 12,6$ vs $86,3 \pm 19,4$; $p=0,001$) chez 30 patients traités par Allopurinol à la posologie de 300mg/jour pendant 4 mois. La pression artérielle systolique était également significativement diminuée après traitement ($116,9 \pm 11,7$ mmHg versus $127,6 \pm 14,4$ mmHg).

À l'inverse, on ne retrouvait pas de variations significatives de ces paramètres chez les sujets contrôles, qu'ils soient hyperuricémiques à l'inclusion ($n=37$) ou pas ($n=30$).

Siu et al, dans son essai randomisé contrôlé (26), évaluant les effets rénaux d'un traitement par Allopurinol pendant 12 mois (100 à 200mg/jour selon la fonction rénale) chez des patients hyperuricémiques avec maladie rénale chronique, sans histoire de goutte connue, montre l'absence de différence significative entre les valeurs de créatinine à M0 et à M12 dans le groupe traitement ($1,99 \pm 0,92$ mg/dl vs $1,64 \pm 0,63$ mg/dl ; $p= 0,15$) contrastant avec une dégradation de la fonction rénale dans le groupe contrôle ($2,89 \pm 0,96$ mg/dl vs $1,86 \pm 0,69$ mg/dl, $p =0,003$). Il y avait ainsi plus de patients ayant dégradé leur fonction rénale dans le groupe contrôle que parmi ceux traités par Allopurinol. ($p=0,015$).

De la même façon, dans son essai contrôlé randomisé, avec suivi sur 5 ans, Goicoechea et al., rapporte qu'un traitement par Allopurinol au long cours pourrait ralentir la progression de la maladie rénale chronique (39).

Sur 113 patients, 9 patients ont présenté un événement rénal (début de dialyse, doublement du taux de créatinine, diminution supérieure ou égale à 50% du débit de filtration glomérulaire) dans le groupe de patients traités par Allopurinol à la posologie de 100mg/jour (n=57) contre 24 dans le groupe contrôle (n=56) (HR 0,32; 95% CI 0,15-0,69; p=0,004).

L'effet néphro-protecteur des THU reste controversé, comme le rappelle la publication récente du New England Journal of Medicine (22). En effet, cet essai contrôlé randomisé, multicentrique, montre que l'administration d'un traitement par Allopurinol ne retarde pas la dégradation du débit de filtration glomérulaire par rapport au placebo, chez les patients avec insuffisance rénale chronique de stade 3 ou 4. Il compare les patients non goutteux avec insuffisance rénale à haut risque de progression (définis par un ratio albuminurie(mg)/créatininurie(g) ≥ 265 , ou une diminution du débit de filtration glomérulaire d'au moins 3 ml/min/1,73m² dans les 12 mois précédents), ayant reçu un traitement par Allopurinol de 100 à 300mg/jour pendant 2 ans, versus placebo. Il n'y avait pas de différence significative entre le débit de filtration glomérulaire moyen des deux groupes à la fin du suivi (-3,33 ml/min/1,73 m²/an [IC 95% -4,11 ; -2,55] et -3,23 ml/min/1,73 m²/an [IC 95% CI, -3,98 à -2,47], avec une différence moyenne de -0,10 ml/min/1,73 m²/an [IC 95% , -1,18 ; 0,97]; p=0,85) (22).

Dans la population goutteuse, l'hyperuricémie semble augmenter le risque de dégradation de la fonction rénale, comme le suggère l'étude de Roughley et al (40), où les patients goutteux (n= 41.446) présentaient un risque plus élevé de développer une insuffisance rénale chronique de stade ≥ 3 , par rapport aux patients non goutteux auxquels ils étaient appareillés. (HR 1,78 ; CI 1,70-1,85).

Dans sa méta-analyse publiée en 2015 (19), il rapporte que la prévalence de patients goutteux atteints de maladie rénale chronique de stade ≥ 3 était de 24%.

L'étude de Chung et al (41), rapporte que chez 5.860 patients goutteux atteints de maladie rénale chronique, 12% dégradait initialement leur fonction rénale malgré l'introduction d'un traitement hypo-uricémiant. Le risque de progression de la maladie rénale chronique était similaire chez les patients exposés à l'Allopurinol, au Febuxostat, ou aux uricosuriques. 77% des patients ayant initialement dégradé leur fonction rénale sous THU, amélioraient finalement celle-ci au long terme, principalement lorsqu'ils recevaient un traitement par Febuxostat ou uricosuriques.

Deux cohortes de 4760 patients goutteux initialement naïfs de THU et normo-rénaux, ont été suivies pendant 4 ans après l'initiation d'un traitement par Allopurinol à la posologie de 300 mg/jour pour une des cohortes, et abstention thérapeutique pour l'autre, dans l'étude de Vargas-Santos et al, publiée dans le JAMA Internal Medicine en 2018 (42).

Les patients traités par Allopurinol avaient un risque moins élevé de développer une maladie rénale chronique de stade 3 ou plus, comparativement aux patients non traités (HR 0,87 ; 95% CI 0,77-0,97) ; et la consommation d'Allopurinol n'était pas associée à un déclin de la fonction rénale (HR 1,00 ; 95% CI 0,91-1,09).

3) Événements cardio-vasculaires, métaboliques et mortalité

a) Hypothèses physiopathologiques

i. Syndrome métabolique

Une des hypothèses physiopathologiques évidente est celle de l'association très fréquente de la maladie goutteuse aux différents composants du syndrome métabolique (2) tels que l'hypertension artérielle ou le diabète (avec présence notamment de facteurs de risques communs comme par exemple la consommation excessive de fructose), et à d'autres comorbidités augmentant le risque cardio-vasculaire telle que l'insuffisance rénale chronique .

Dans notre étude, 66,4% des patients présentaient une hypertension artérielle, 61,4% une dyslipidémie, et 26,6% un diabète à Baseline.

ii. Inflammation chronique

La présence de tophus contribue à maintenir une inflammation chronique systémique à bas bruit. Celle-ci aboutit à un état pro-athérogène (par dysfonction endothéliale et baisse de la compliance artérielle), et stimule l'activité pro-thrombotique (43). Il est maintenant reconnu que cet état persiste entre les accès aigus, à l'état asymptomatique (29). Cette hypothèse est confortée par la présence de signaux d'activités de la maladie (synovites, érosions) en échographie et IRM dans les périodes inter-critiques (44).

L'acide urique à l'état soluble comme cristallisé induit une inflammation chronique à travers des activations de cytokines pro-inflammatoires et d'une protéine complexe, l'inflammasome (notamment NLRP3), activant elle même l'IL-1, centrale dans le déclenchement de la cascade inflammatoire (4,45,46).

La réaction inflammatoire locale exubérante des tophus est évoquée comme l'explication du lien entre goutte tophacée et surmorbi-mortalité cardio-vasculaire. Notre étude remet en question ce concept, car c'est bien l'évaluation quantitative (DECT) ou semi-quantitative (échographie) du volume de cristaux qui est importante, indépendamment d'une réaction tophacée.

iii. Rôle pro-oxydant et dysfonction endothéliale

L'hyperuricémie contribue à amplifier l'oxydation des lipides, et à l'induction d'un stress oxydatif (génééré notamment par la xanthine oxydase) (47).

Celui-ci provoque une dysfonction endothéliale, aboutissant à une diminution de la compliance artérielle, à l'altération du flux sanguin et à un état pro-athérogène (29,48).

Certains auteurs (49,50) ont montré que l'acide urique induisait une dysfonction

endothéliale avec effets anti-prolifératifs sur l'endothélium et altération de la production de NO (et donc de la vasodilatation).

iv. Dépôts d'UMS vasculaires

Une autre hypothèse physiopathologique serait la présence de dépôts d'UMS au niveau cardio-vasculaire.

Dans l'étude menée par Klauser et al. (33), la fréquence des dépôts coronariens et aortiques identifiés en DECT comme des cristaux d'UMS, était plus élevée chez les patients goutteux que chez les patients sains; et le score calcique (reflétant le contenu en calcium des artères coronaires, corrélé à la probabilité de développer une maladie coronarienne) était également significativement plus élevé chez les patients goutteux.

La réalité de ces dépôts d'UMS identifiés en DECT est encore discutée (décrits comme des artefacts par certains auteurs) et nécessite des explorations complémentaires.

Cependant, d'autres analyses anatomo-pathologiques ont identifié des cristaux d'UMS dans les parois vasculaires ; cela pourrait donc avoir un impact direct expliquant la plus grande fréquence d'évènements cardiovasculaires.

b) Données de la littérature sur la survenue d'événements cardio-métaboliques et mortalité des patients goutteux

i. Événements cardio-vasculaires

Le lien entre goutte et maladies cardio-vasculaires est aujourd'hui reconnu (51,2).

Elles sont associées à des facteurs de risques communs (syndrome métabolique) et affectent des profils de patients similaires.

Plus qu'une association statistique, on suspecte aujourd'hui une relation causale.

Plusieurs études suggèrent que l'hyperuricémie et la goutte sont des facteurs de risque indépendants de survenue d'événements cardio-vasculaires (maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral), induisant une surmortalité chez les patients goutteux (52,53).

Sur une cohorte anglaise de 202.033 patients, Seminog et Goldacre et al., relèvent une augmentation statistiquement significative du risque d'infarctus du myocarde (RR 1,82 ; IC 95% 1,78-1,85), du risque d'AVC toute cause (RR 1,71 ; IC 1,68-1,75) et d'AVC ischémique (RR 1,68 ; IC 95% 1,64-1,73) chez les patients goutteux.

Ce risque augmentait avec l'âge, principalement pour le risque de survenue d'AVC (43).

D'après Abbott et al, sur une cohorte de 5.209 patients suivis pendant 32 ans, le risque de maladie coronarienne est augmenté de 60% chez les patients goutteux (IC95% 1,1 -2,2), chez les sujets de sexe masculin, après ajustement sur l'âge, la tension artérielle systolique, le cholestérol total, la consommation d'alcool, l'IMC et l'antécédent de diabète (54). Selon la méta-analyse regroupant 16 études, portant sur 238.449 patients de Kim et al (55). , l'hyperuricémie est associée à une majoration du risque de morbi-mortalité par accident vasculaire cérébral ; avec une augmentation de l'incidence (RR 1,41; IC 95% 1,05-1,76) et de la mortalité (RR 1,36 ; IC 95% 1,03-1,69) chez les patients goutteux.

ii.Mortalité

La goutte induit un risque de mortalité supérieur à celui de la population générale, particulièrement chez les patients avec une goutte tophacée et des niveaux d'uricémie élevés (52). Selon plusieurs auteurs, la goutte est associée à une augmentation de la mortalité par cause cardio-vasculaire.

Clarson et al., dans une méta-analyse incluant 223.448 patients (29) , montre que la goutte est associée à un risque plus élevé de mortalité par cause cardio-vasculaire après

ajustement sur les facteurs de risque vasculaires traditionnels (HR 1,29 ; 95% 1,14-1,44) et par maladie coronarienne (HR 1,42 ; IC 95% 1,22-1,63).

L'étude de Choi et al (56), concerne une cohorte de 51.297 patients de sexe masculin sur une période de suivi de 12 ans. Chez les patients goutteux, le risque de mortalité globale était augmenté par rapport aux sujets contrôles (RR 1,28 ; IC 95% 1,15-1,41), ainsi que le risque de mortalité par cause cardio-vasculaire (RR 1,38 ; IC 1,15-1,66) et par infarctus du myocarde (RR 1,55 ; IC95% 1,24-1,93).

Le travail de Perez-Ruiz et al. (57) suggère que la présence de tophus et l'importance de l'hyperuricémie sont associées à un plus grand risque de mortalité, principalement de cause cardio-vasculaire (59% des patients), même après ajustement sur les valeurs d'uricémie initiales (SMR 1,98 ; IC 1,24-3,20)

Notre étude suggère que le volume lui-même de cristaux d'UMS infraclinique mesuré en DECT joue un rôle plus important dans le développement de maladies cardio-vasculaires et métaboliques et le risque de mortalité, que la présence de tophus en soi. En effet, la présence de tophus était numériquement plus importante chez les patients décédés durant le suivi (sans atteindre la significativité statistique), mais c'était le volume d'UMS total qui était statistiquement retenu dans le modèle multivarié, indépendamment des tophus. Notre étude met également en évidence le caractère prédictif de l'échographie (avec le nombre d'articulations en double contour) dans la survenue d'événements cardio-vasculaires et métaboliques.

L'étude de Pascart et al. (16) ne retrouvait pas de corrélation entre le risque cardio-vasculaire estimé et le stock uratique évalué aux genoux et aux pieds en DECT et échographie ; et le stock uratique n'était pas corrélé à la présence d'un syndrome métabolique. Pourtant notre étude montre que le stock uratique en DECT est prédictif d'évènements cardio-vasculaires, ce qui laisse penser que les cristaux agissent de manière néfaste indépendamment des facteurs de risque cardio-vasculaire habituels.

c) Rôle préventif des THU vis-à-vis du risque cardio-vasculaire et de mortalité

En réduisant la fréquence des crises, le niveau d'uricémie, et la production de radicaux libres (libérés pendant la formation de l'acide urique), les THU diminueraient l'inflammation systémique et pourraient protéger du risque cardio-vasculaire, en améliorant la fonction endothéliale et protégeant du stress oxydatif (58,59).

Un traitement par Allopurinol diminuait de 30% le risque de réadmission pour insuffisance cardiaque et de décès chez les patients goutteux, dans l'étude de Thanassoulis et al.(60) et était associé à une diminution du risque d'infarctus du myocarde dans l'étude cas-témoins de Grimaldi et al (OR 0,73 ; 0,54-0,99) (61).

Il aurait également un bénéfice sur la survie des patients goutteux ; par rapport aux sujets non traités, il était associé à une diminution du risque de mortalité de 23% chez les patients hyperuricémiques, après ajustement sur les niveaux d'uricémie initiaux, dans l'étude de Luk et al (62).

Mais l'impact des THU sur les événements cardio-vasculaires reste débattu.

D'après leur méta-analyse incluant 18 essais randomisés et 7757 patients, Zhang et Pope ne montraient pas de différence significative dans la survenue d'événements cardio-vasculaires (décès de cause cardio-vasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) entre les groupes avec et sans THU, quel qu'il soit (RR 0,83 ; IC 0,29 – 2,36) (63). Les traitements suivants avaient été considérés : inhibiteurs de la xanthine oxydase (Allopurinol, Febuxostat) , uricases (Pegloticase, Rasburicase), uricosuriques (Probenecide, Benzbromarone), et traitements aux propriétés uricosuriques (Sulphinpyrazone, Losartan, Fenofibrate et Inhibiteurs du SGLT2, actuellement utilisés comme anti-diabétiques oraux).

4) Forces et limites des techniques d'imagerie utilisées dans notre étude

a) **DECT**

Le DECT , dont le développement est récent dans l'imagerie de la goutte, permet de mettre en évidence les cristaux d'urate précocément dans l'évolution de la maladie, de façon non invasive. Il mesure de façon automatique et précise le volume des dépôts uratiques, permettant une évaluation du stock initial, mais également un suivi sous traitement hypo-uricémiant. Il existe cependant des limites à cette technique, avec plusieurs causes de faux négatifs (relatives aux réglages du logiciel de traitement de l'image, ou en cas d'examen réalisé à un stade très précoce de la maladie) et de faux positifs (artéfacts liés à un épaissement de la peau, aux ongles, à des calcifications vasculaires, à des lésions d'arthrose sévère, artéfact de durcissement lié à des prothèses métalliques...) (14,64).

b) **Échographie**

L'échographie est une technique d'imagerie présentant de multiples avantages : c'est un examen facilement accessible et réalisable, non invasif, peu coûteux, et non irradiant.

Cependant, plusieurs limites sont à mentionner :

Premièrement, il est impossible de traiter les images à posteriori, les images acquises étant figées et donc dépendantes de l'opérateur. Contrairement au DECT, il n'y a pas de possibilité de caractériser les cristaux d'urate car l'image est représentée par des niveaux de gris. Certaines zones sont d'accès difficile (notamment en raison de leur profondeur ou d'interpositions). La mesure du tophus étant basée sur un modèle elliptique, elle ne correspond pas toujours à la réalité.

Enfin, l'identification du tophus peut être problématique en suivi longitudinal, en cas de multiples dépôts adjacents.

5) Implications cliniques et thérapeutiques, perspectives

Sur le plan rénal, nous n'avons donc pas d'arguments pour penser que l'imagerie utilisée en pratique courante dans la goutte (échographie, DECT) est un outil prédictif de l'évolution de la fonction rénale chez les patients goutteux sous traitement hypouricémiant.

Il serait intéressant d'étudier l'intérêt prédictif de l'évolution de la fonction rénale, des deux méthodes d'imagerie utilisées dans notre étude, avec un effectif de patients plus important (pour une plus grande puissance).

En effet, une attention particulière doit être portée à la surveillance de la fonction rénale chez les patients goutteux (5) qui, nous l'avons vu, présentent plusieurs facteurs de risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique (IRC).

D'autres facteurs de risques de progression vers l'IRC, fréquemment associés au syndrome métabolique et donc à la goutte (hypertension, diabète), doivent également être systématiquement recherchés et traités si nécessaire.

Enfin la surveillance de la fonction rénale a également un intérêt pour le choix des THU et des traitements prophylactiques des accès goutteux.

Par ailleurs, nous avons vu que le volume uratique total mesuré en DECT était un facteur prédictif du risque cardio-vasculaire global (événements majeurs, mineurs, et métaboliques) et de mortalité.

Ainsi, l'évaluation du risque cardio-vasculaire et métabolique, tout comme les règles hygiéno-diététiques, doivent faire partie intégrante de la prise en charge du patient goutteux, comme le rappellent les dernières recommandations de la Société Française de Rhumatologie (5).

Notre étude suggère d'envisager la généralisation de l'estimation des stocks de cristaux par imagerie dans le bilan de la maladie goutteuse, dans le but d'identifier les patients aux stocks uratiques initiaux élevés, et la nécessité pour ces patients d'un suivi cardio-

vasculaire rapproché (notamment axé sur la prévention de la maladie coronarienne et des accidents vasculaires cérébraux).

Une prise en charge globale du patient goutteux est donc indispensable, afin de diminuer le taux de mortalité prématurée, qui n'a pas tendance à diminuer ces dernières années (53).

Enfin, dans notre étude, une uricémie initiale élevée est associée de façon significative au risque de mortalité, et l'obtention d'une uricémie cible (inférieure à 60 mg/l), nécessaire à la dissolution des cristaux d'UMS, semble être un facteur protecteur de survenue d'événements cardio-vasculaires ; hypothèse corroborée par les travaux de Pérez-Ruiz et al (65,57).

Nous constatons que, numériquement, les patients à la cible d'uricémie à M12 amélioraient plus leur fonction rénale et la dégradait moins, bien que la puissance de l'étude n'ait pas suffi à dégager un lien significatif.

Au-delà de l'aspect purement rhumatologique, ce sont des arguments supplémentaires pour défendre l'importance de l'obtention d'une uricémie cible, y compris dans le but de diminuer l'incidence des comorbidités de la goutte, qui en font son pronostic.

6) Forces et limites de l'étude

Le premier point fort de notre étude est son caractère prospectif, avec un suivi sur 3 ans des patients, et la multiplicité des sources permettant de limiter le nombre de données manquantes et de croiser les données.

Par ailleurs, l'appel téléphonique de chaque patient a été un outil complémentaire pour le recueil des données.

Le recrutement bicentrique des patients était également une force de notre étude, pour les données concernant la cohorte espagnole et française.

Concernant les points faibles de notre étude, nous rappelons que les articulations examinées n'étaient pas les mêmes entre cohortes espagnole et française, ce qui constitue un point faible méthodologique.

Une autre limite de notre étude était son effectif réduit induisant un probable manque de puissance sur certains de nos résultats, notamment ceux relatifs aux facteurs prédictifs de l'évolution de la fonction rénale.

Cependant, les facteurs les plus importants ont été identifiés comme significatifs, et le volume mesuré en DECT était l'un d'entre eux.

Par ailleurs, la taille d'effet du volume mesuré en DECT sur la mortalité et la survenue d'événements cardio-métaboliques était modeste, mais notre étude portait sur un effet prédictif sur courte durée.

Enfin, les DECT ont été réalisés uniquement à Baseline dans notre étude ; nous ne pouvions donc pas déterminer si la déplétion du stock uratique par traitement hypo-uricémiant durant le suivi avait un effet protecteur sur la mortalité.

V. Conclusion

Le stock uratique évalué en échographie et DECT ne permet pas d'identifier des patients à potentiel de récupération rénale sous traitement hypo-uricémiant, dans notre étude.

Nos résultats ne font que suggérer l'intérêt rénal potentiel d'atteindre la cible d'uricémie inférieure à 60mg/L, sans atteindre la significativité possiblement liée à un manque de puissance. L'intérêt des THU sur le plan rénal dans la goutte reste donc hypothétique.

Par contre, le volume uratique mesuré en DECT aux genoux et aux chevilles/pieds semble être un facteur prédictif indépendant de mortalité à court terme et d'événements cardio-métaboliques. Les dépôts intra-articulaires de cristaux d'UMS détectés en échographie sont aussi associés à plus fort risque d'évènements cardio-métaboliques.

Ensemble, ces données sont la preuve du concept que c'est davantage la quantité de cristal que la réaction tophacée éventuelle qui est délétère pour la morbi-mortalité dans la goutte. En ajoutant à cela le caractère prédictif de l'hyperuricémie sur la mortalité qui était déjà connu, c'est l'urate dans son ensemble, sous sa forme liquide et solide, qui semble être délétère sur le plan général. Cette quantification des stocks uratiques peut donc être utilisée comme biomarqueur de sévérité métabolique de la maladie. L'obtention d'une uricémie cible (et donc de fait l'initiation d'une déplétion des cristaux) est dans notre étude le seul facteur protecteur d'évènement cardio-vasculaire. Ces différents éléments confortent l'idée que c'est la déplétion efficace des cristaux d'urate chez les patients goutteux qui doit être l'objectif central de la prise en charge de la maladie, comme le rappellent les différentes sociétés savantes (66,67).

VI. Références bibliographiques :

- 1. Bardin T, Bouée S, Clerson P, Chalès G, Flipo R-M, Lioté F, et al. Prevalence of Gout in the Adult Population of France. *Arthritis Care Res.* 2016;68(2):261-6.
- 2. Pascart T, Lioté F. Gout: state of the art after a decade of developments. *Rheumatol Oxf Engl.* 01 2019;58(1):27-44.
- 3. Richette P, Bardin T. Gout. *The Lancet.* 23 janv 2010;375(9711):318-28.
- 4. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 9 mars 2006;440(7081):237-41.
- 5. Pascart T, Latourte A, Flipo R-M, Chalès G, Coblenz-Baumann L, Cohen-Solal A, et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine [Internet].* 15 mai 2020 [cité 13 août 2020].
- 6. Filippou G, Pascart T, Iagnocco A. Utility of Ultrasound and Dual Energy CT in Crystal Disease Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep.* 15 avr 2020;22(5):15.
- 7. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* oct 2015;74(10):1789-98.
- 8. Omoumi P, Becce F, Racine D, Ott JG, Andreisek G, Verdun FR. Dual-Energy CT: Basic Principles, Technical Approaches, and Applications in Musculoskeletal Imaging (Part 1). *Semin Musculoskelet Radiol.* déc 2015;19(5):431-7.
- 9. Choi HK, Burns LC, Shojania K, Koenig N, Reid G, Abufayyah M, et al. Dual energy CT in gout: a prospective validation study. *Ann Rheum Dis.* sept 2012;71(9):1466-71.
- 10. Becce F, Viry A, Stamp LK, Pascart T, Budzik J-F, Raja A. Winds of change in imaging of calcium crystal deposition diseases. *Joint Bone Spine.* 1 nov 2019;86(6):665-8.
- 11. Pascart T, Grandjean A, Capon B, Legrand J, Namane N, Ducoulombier V, et al. Monosodium urate burden assessed with dual-energy computed tomography predicts the risk of flares in gout: a 12-month observational study : MSU burden and risk of gout flare. *Arthritis Res Ther.* 17 2018;20(1):210.

- 12. Pascart T, Ramon A, Ottaviani S, Legrand J, Ducoulombier V, Houvenagel E, et al. Association of Specific Comorbidities with Monosodium Urate Crystal Deposition in Urate-Lowering Therapy-Naive Gout Patients: A Cross-Sectional Dual-Energy Computed Tomography Study. *J Clin Med*. 1 mai 2020;9(5).
- 13. Choi HK, Al-Arfaj AM, Eftekhari A, Munk PL, Shojania K, Reid G, et al. Dual energy computed tomography in tophaceous gout. *Ann Rheum Dis*. 1 oct 2009;68(10):1609-12.
- 14. Chou H, Chin TY, Peh WCG. Dual-energy CT in gout - A review of current concepts and applications. *J Med Radiat Sci*. mars 2017;64(1):41-51.
- 15. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: A dual energy CT study | Request PDF [Internet]. ResearchGate. [cité 29 août 2020].
- 16. Pascart T, Capon B, Grandjean A, Legrand J, Namane N, Ducoulombier V, et al. The lack of association between the burden of monosodium urate crystals assessed with dual-energy computed tomography or ultrasonography with cardiovascular risk in the commonly high-risk gout patient. *Arthritis Res Ther*. 29 2018;20(1):97.
- 17. Ottaviani S, Bardin T, Richette P. Intérêt de l'échographie dans la goutte. [Wwwem-Premiumcomdatarevues11698330v79i4S1169833012000567](https://www-em-premium-com.data.revues11698330v79i4S1169833012000567) [Internet]. 30 juin 2012 [cité 5 juill 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/735399/resultatrecherche/5>
- 18. Lin M-Y, Chiu Y-W, Lee C-H, Yu H-Y, Chen H-C, Wu M-T, et al. Factors Associated with CKD in the Elderly and Nonelderly Population. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 7 janv 2013;8(1):33-40.
- 19. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 [cité 3 juill 2020];17(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404569/>
- 20. CKD Evaluation and Management – KDIGO [Internet]. [cité 3 juill 2020]. Disponible sur: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>
- 21. Manuel de NÉPHROLOGIE 8 e édition [Internet]. [cité 26 août 2020]. Disponible sur: <http://cuen.fr/manuel/>
- 22. Badve SV, Pascoe EM, Tikou A, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 25 juin 2020;382(26):2504-13.
- 23. Desai RJ, Franklin JM, Spoenclin-Allen J, Solomon DH, Danaei G, Kim SC. An evaluation of longitudinal changes in serum uric acid levels and associated risk of cardio-metabolic events and renal function decline in gout. *PloS One*. 2018;13(2):e0193622.

- 24. Bardin T, Tran KM, Nguyen QD, Sarfati M, Richette P, Vo NT, et al. Renal medulla in severe gout: typical findings on ultrasonography and dual-energy CT study in two patients. *Ann Rheum Dis.* 1 mars 2019;78(3):433-4.
- 25. Saag KG, Whelton A, Becker MA, MacDonald P, Hunt B, Gunawardhana L. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(8):2035-43.
- 26. Siu Y-P, Leung K-T, Tong MK-H, Kwan T-H. Use of Allopurinol in Slowing the Progression of Renal Disease Through Its Ability to Lower Serum Uric Acid Level. *Am J Kidney Dis.* 1 janv 2006;47(1):51-9.
- 27. Richette P, Latourte A, Bardin T. Cardiac and renal protective effects of urate-lowering therapy. *Rheumatol Oxf Engl.* 01 2018;57(suppl_1):i47-50.
- 28. Andrés M, Bernal JA, Sivera F, Quilis N, Carmona L, Vela P, et al. Cardiovascular risk of patients with gout seen at rheumatology clinics following a structured assessment. *Ann Rheum Dis.* 1 juill 2017;76(7):1263-8.
- 29. Clarson LE, Chandratre P, Hider SL, Belcher J, Heneghan C, Roddy E, et al. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* mars 2015;22(3):335-43.
- 30. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, Silbernagel G, Huang J, Krämer BK, et al. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. *J Am Soc Nephrol JASN.* nov 2015;26(11):2831-8.
- 31. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 23 oct 2008;359(17):1811-21.
- 32. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* août 2006;54(8):2688-96.
- 33. Klauser AS, Halpern EJ, Strobl S, Gruber J, Feuchtner G, Bellmann-Weiler R, et al. Dual-Energy Computed Tomography Detection of Cardiovascular Monosodium Urate Deposits in Patients With Gout. *JAMA Cardiol.* 01 2019;4(10):1019-28.
- 34. Finkenstaedt T, Manoliou A, Toniolo M, Higashigaito K, Andreisek G, Guggenberger R, et al. Gouty arthritis: the diagnostic and therapeutic impact of dual-energy CT. *Eur Radiol.* nov 2016;26(11):3989-99.
- 35. Nickeleit V, Mihatsch MJ. *Nephrology Dialysis Transplantation.* :7.
- 36. Kang D-H, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* déc 2002;13(12):2888-97.

- 37. Bardin T, Nguyen QD, Tran KM, Le NH, Do MD, Richette P, et al. A cross sectional study of 502 patients found a diffuse hyperechoic kidney medulla pattern in patients with severe gout. *Kidney Int* [Internet]. 5 sept 2020 [cité 10 sept 2020];0(0). Disponible sur: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)31068-1/abstract](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)31068-1/abstract)
- 38. Kanbay M, Huddam B, Azak A, Solak Y, Kadioglu GK, Kirbas I, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. août 2011;6(8):1887-94.
- 39. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. avr 2015;65(4):543-9.
- 40. Roughley M, Sultan AA, Clarson L, Muller S, Whittle R, Belcher J, et al. Risk of chronic kidney disease in patients with gout and the impact of urate lowering therapy: a population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 30 oct 2018;20(1):243.
- 41. Chung T-T, Yu K-H, Kuo C-F, Luo S-F, Chiou M-J, Lan W-C, et al. Impact of urate-lowering drugs on the progression and recovery from chronic kidney disease among gout patients. *Arthritis Res Ther*. 18 2019;21(1):210.
- 42. Vargas-Santos AB, Peloquin CE, Zhang Y, Neogi T. Association of Chronic Kidney Disease With Allopurinol Use in Gout Treatment. *JAMA Intern Med*. 01 2018;178(11):1526-33.
- 43. Seminog OO, Goldacre MJ. Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatol Oxf Engl*. déc 2013;52(12):2251-9.
- 44. Carter JD, Kedar RP, Anderson SR, Osorio AH, Albritton NL, Gnanashanmugam S, et al. An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs. *Rheumatol Oxf Engl*. nov 2009;48(11):1442-6.
- 45. Renaudin F, Orliaguet L, Castelli F, Fenaille F, Prignon A, Alzaid F, et al. Gout and pseudo-gout-related crystals promote GLUT1-mediated glycolysis that governs NLRP3 and interleukin-1 β activation on macrophages. *Ann Rheum Dis*. 22 juill 2020;
- 46. Chen C-J, Shi Y, Hearn A, Fitzgerald K, Golenbock D, Reed G, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 1 août 2006;116(8):2262-71.
- 47. Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout. *Rheumatol Oxf Engl*. juill 2010;49(7):1229-38.

- 48. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol.* nov 2014;10(11):654-61.
- 49. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens.* févr 2008;26(2):269-75.
- 50. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* mai 2005;67(5):1739-42.
- 51. Andrés M, Bernal JA, Sivera F, Quilis N, Carmona L, Vela P, et al. Cardiovascular risk of patients with gout seen at rheumatology clinics following a structured assessment. *Ann Rheum Dis.* juill 2017;76(7):1263-8.
- 52. Vincent ZL, Gamble G, House M, Knight J, Horne A, Taylor WJ, et al. Predictors of Mortality in People with Recent-onset Gout: A Prospective Observational Study. *J Rheumatol [Internet].* 15 déc 2016 [cité 29 août 2020].
- 53. Fisher MC, Rai SK, Lu N, Zhang Y, Choi HK. The unclosing premature mortality gap in gout: a general population-based study. *Ann Rheum Dis.* 1 juill 2017;76(7):1289-94.
- 54. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(3):237-42.
- 55. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 15 juill 2009;61(7):885-92.
- 56. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation.* 21 août 2007;116(8):894-900.
- 57. Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JI, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 1 janv 2014;73(1):177-82.
- 58. Agabiti-Rosei E, Grassi G. Beyond gout: uric acid and cardiovascular diseases. *Curr Med Res Opin.* avr 2013;29 Suppl 3:33-9.
- 59. Richette P, Frazier A, Bardin T. Impact of anti-inflammatory therapies, xanthine oxidase inhibitors and other urate-lowering therapies on cardiovascular diseases in gout. *Curr Opin Rheumatol.* mars 2015;27(2):170-4.
- 60. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med.* 9 août 2010;170(15):1358-64.
- 61. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction | *Annals of the Rheumatic Diseases [Internet].* [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/74/5/836>

- 62. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, Zhou X-H, Kestenbaum BR, Choi HK. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatol Oxf Engl.* juill 2009;48(7):804-6.
- 63. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl.* 01 2017;56(7):1144-53.
- 64. Bongartz T, Glazebrook KN, Kavros SJ, Murthy NS, Merry SP, Franz WB, et al. Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study. *Ann Rheum Dis.* juin 2015;74(6):1072-7.
- 65. Pérez Ruiz F, Richette P, Stack AG, Karra Gurunath R, García de Yébenes MJ, Carmona L. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open.* 2019;5(2):e001015.
- 66. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res.* juin 2020;72(6):744-60.
- 67. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* janv 2017;76(1):29-42.

VII. Annexes

Abstract soumis et sélectionné en communication orale

à l'American College of Rheumatology 2020 (présenté le 7/11/2020)

Rheumatology

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Rheumatology

Subclinical crystal deposition measured with Dual-Energy Computed Tomography: biomarker of mortality and cardiovascular risks in gout

Journal:	<i>Rheumatology</i>
Manuscript ID	RHE-20-2151
Manuscript Type:	Concise Report
Date Submitted by the Author:	27-Aug-2020
Complete List of Authors:	Marty-Ané, Anne; Saint-Philibert Hospital, Rheumatology Norberciak, Laurène; Saint-Philibert Hospital, Biostatistics Andrés, Mariano; Hospital General Universitario de Alicante, Seccion de Reumatologia Houvenagel, Eric; Saint-Philibert Hospital, Rheumatology Ducoulombier, Vincent; Saint-Philibert Hospital, Rheumatology Legrand, Julie; Saint-Philibert Hospital, Radiology Budzik, Jean-François; Saint-Philibert Hospital, Radiology Pascart, Tristan; Saint-Philibert Hospital, Rheumatology
Keywords Please select a minimum FIVE keywords from the list provided. These keywords will be used to select reviewers for this manuscript. The keywords in the main text of your paper do not need to match these words.:	Crystal arthropathies < RHEUMATIC DISEASES, Cardiovascular < TISSUES, CT scanning < DIAGNOSTIC METHODS, Foot < REGIONAL RHEUMATISM, Knee < REGIONAL RHEUMATISM, Biomarkers < DIAGNOSTIC METHODS

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3 **Subclinical crystal deposition measured with Dual-Energy Computed Tomography: biomarker of**
4 **mortality and cardiovascular risks in gout**
5
6

7
8 Anne Marty-Ané¹ ; Laurène Norberciak² ; Mariano Andrés^{3,4}; Eric Houvenagel¹ ; Vincent
9
10 Ducoulombier¹ ; Julie Legrand⁵ ; Jean-François Budzik^{5,6} ; Tristan Pascart^{1,6}.
11
12

- 13
14
15
16 1. Rheumatology department, Lille Catholic Hospitals, Lille Catholic University, Lille, France
17
18 2. Research department, Biostatistics, Lille Catholic Hospitals, Lille, France
19
20 3. Rheumatology department, Alicante General University Hospital-ISABIAL, Alicante, Spain.
21
22 4. Clinical Medicine department, Miguel Hernandez University, Alicante, Spain
23
24 5. Department of Musculoskeletal Imaging, Lille Catholic Hospitals, Lille Catholic University,
25
26 Lille, France
27
28 6. MABLab, ULR 4490, Lille University, Lille, France
29
30
31
32
33
34
35
36
37

38 **Running Head:** DECT is a predictor of mortality and CV risks
39

40 **Manuscript type:** Concise report
41

42 **Corresponding author:** Tristan Pascart – Saint-Philibert Hospital – Rue du Grand But – 59160 Lomme
43
44 – France – Telephone +33 3 20 22 50 59 – Fax +33 20 22 38 76 – E-mail pascart.tristan@ghicl.net
45

46 **Word count:** 1701
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57

Abstract

Objectives

To determine if the volume of monosodium urate (MSU) crystal deposition measured with dual-energy computed tomography (DECT) is predictive of short-term mortality and development of cardiovascular comorbidities and diabetes mellitus.

Methods

Patients with a diagnosis of gout having had baseline DECT scans of their knees and feet to measure the volume of MSU crystals deposition were included to undergo a follow-up visit. Risk factors for mortality and a composite variable (onset of any cardio-metabolic event) were examined using multivariate Cox models.

Results

A total of 128 patients aged 66.1 (± 14.0) years with gout durations of 11.4 (± 10.4) years were included, most were naïve of urate lowering therapy (ULT) (61.7%), with a follow-up visit at 24 [12;36] months. Baseline serum urate (SU) levels were 7.44 (± 2.29) mg/dL and DECT volumes of MSU crystals were 0.2 [0;0.9] cm³. A total of 14 patients died during follow-up and for 6/14 from a cardiovascular cause, and 17 patients presented a new cardio-metabolic event. Factors associated with mortality risk were baseline DECT volume of MSU crystals (HR 1.02, 95% CI 1.002-1.03) and baseline SU level (HR 1.04, 95% CI 1.003-1.06). DECT volume of MSU crystals was the only factor associated with the onset of cardio-metabolic events with an HR of 1.014 (95% CI 1.001-1.03).

Conclusions

Volume of MSU crystal measured with DECT is a biomarker for the risk of developing new cardio-metabolic diseases and for all-cause mortality.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Key words: Gout; Dual-energy computed tomography; Monosodium urate crystal; Cardiovascular events; Mortality

Key Messages

The volume of monosodium urate crystals measured with DECT drives the mortality and cardio-metabolic risks.

DECT is a biomarker of risk for the development of comorbidities and mortality in gout.

It is the crystal depletion which needs to be targeted, rather than tophi resolution.

For Peer Review

INTRODUCTION

Gout patients have a well-known higher cardiovascular and mortality risk than the general population [1-4]. Particularly, patients with very severe disease – those with tophaceous gout and those with very high serum urate (SU) levels – have been identified as having a particularly increased mortality risk [1, 5]. Patients with subcutaneous tophi have an extreme monosodium urate (MSU) crystal burden and constitute a minor subset of the gout population, ranging from 10 to 30% according to the setting [6-8]. It is not known whether the extent of crystal deposition in the body not detectable clinically, is also involved in this increased mortality, independently of overt tophaceous formations.

Dual-energy computed tomography (DECT) provides a quantification of infraclinical MSU crystal deposition in soft tissue, found in 80% of gout patients [9-11]. It is known that this volume of MSU crystal deposition is associated with the prevalence of cardiovascular diseases and diabetes [6], but whether the DECT assessment can predict the onset of new cardiovascular or metabolic disease and mortality remains to be determined.

The objective of this study was to ascertain whether the volume of MSU crystal deposition measured with DECT is predictive of short-term mortality. Secondary objectives were to identify other factors potentially associated with short-term mortality in gout patients, and to search for factors associated with onset of cardiovascular and metabolic comorbidities.

METHODS

Study population

Patients included in the CRYSTALILLE inception cohort with a diagnosis of gout according to the 2015 ACR/EULAR gout classification criteria [12] and having had baseline DECT scans of their knees and feet and one to three years of follow-up were invited to undergo a follow-up visit, constituting the study population. The study was approved by the French ethical committee CPP Sud-Est III (EudraCT 2020-A01269-30).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Baseline and follow-up visit

Patients attended a baseline visit that included a structured clinical assessment and data collection: demographic data, gout history, comorbidities, treatments and laboratory data including SU levels. A DECT scan of the knees and ankles/feet was performed within six weeks of the baseline visit. DECT scans were performed using a single-source CT system (Somatom Definition Edge; Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) with a previously described protocol [9]. DECT images were post-processed and analyzed using the 'gout' software (syngo.via VB10B; Siemens Healthineers): volumes of MSU crystal deposition were noted after careful retrieval of artifacts.

The follow-up visit was set as a phone call on the anniversary date of the baseline visit (either month 12, month 24 or month 36). Patients were asked if they had been diagnosed with a new comorbidity and when, and what their current treatments and laboratory results were, including SU and creatinine levels at present and at previous anniversary dates. Information provided by patients was checked by reviewing medical records. In addition, the patient's primary care physician and the pertinent laboratories were contacted to ascertain laboratory results, diagnoses of comorbidities and causes of death. New cardio-metabolic comorbidity was defined as new diagnosis of any of the following: myocardial infarction, stroke including transient cerebrovascular ischemia, symptomatic peripheral arterial disease, diabetes mellitus, high blood pressure and death by cardiovascular cause.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using R software version 3.6.1. Qualitative variables were described as numbers and percentage of each response modality; quantitative variables were described as mean \pm standard deviation (SD) or median [inter-quartile interval]. The survival curve was plotted with the Kaplan-Meier method. Univariate Cox models were used to obtain hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals (CIs). Data with p-value \leq 0.2 were integrated into the multivariate Cox model. An automatic backward, step-by-step selection based on AIC criteria was applied to obtain a reduced Cox model. The conditions of application of the Cox model were verified at each step,

1
2
3 including the assumption of proportional hazards. The same analysis was performed with a composite
4
5 variable: any new cardio-metabolic events during the 3-year follow-up.
6
7

8 RESULTS

9 Study population

10
11 A total of 128 patients were included between March 2016 and February 2019, and a follow-up visit
12
13 was performed between March 2019 and February 2020 for all 128. Median follow-up was 24 months
14
15 (see flow-chart, online supplementary Figure 1). At baseline, patients were aged 66.1 (± 14.0) years
16
17 with gout durations of 11.4 (± 10.4) years; most were naïve of urate lowering therapy (ULT) (61.7%).
18
19 Baseline SU level was 7.44 (± 2.29) mg/dL and DECT volume of MSU crystals was 0.2 [0 ; 0.9] cm³ (see
20
21 online supplementary Table 1). Tertiles for DECT volume of MSU crystals (in cm³) were distributed as
22
23 follows: [0 ; 0.10],]0.10 ; 0.40],]0.40 ; 197.71] and]0.87 ; 197.71]. SU levels were 5.60 (± 1.63) mg/dL
24
25 at month 12, 5.76 (± 2.01) mg/dL at month 24 and 5.04 (± 1.20) mg/dL at month 36.
26
27
28
29
30

31 All-cause mortality

32
33 A total of 14 patients died during follow-up, mostly during the first year (See online supplementary
34
35 Figure 2), and for 6/14 from a cardiovascular cause (see online supplementary Table 2 for causes of
36
37 deaths). Of these 14 patients, 9 had available data at the previous time-point and 6/9 had an SU level
38
39 above 6.0mg/dL. In the univariate Cox hazard ratio proportional model, factors associated with
40
41 mortality risk were baseline SU level (HR 1.03, 95% CI 1-1.05), DECT volume of MSU crystals (HR 1.02,
42
43 95% CI 1.01-1.03) and history of stroke (HR 4.22, 95% CI 1.41-12.6) (Table 1). DECT volume of MSU
44
45 crystals (HR 1.02, 95% CI 1.002-1.03) and baseline SU level (HR 1.04, 95% CI 1.003-1.06) were the only
46
47 factors that remained significantly associated with all-cause mortality in the reduced multivariate Cox
48
49 model (Table 1). Univariate Cox analyses of tertiles of SU levels and DECT volumes of crystals showed
50
51 a trend of increased mortality risk in patients with volumes > 0.4 cm³ (p=0.07) (see online
52
53 supplementary Table 3).
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Cardio-metabolic events

A total of 17 patients presented at least one cardio-metabolic event during follow-up: myocardial infarction (n=3), stroke (n=2), symptomatic peripheral arterial disease (n=1), diabetes mellitus (n=3), high blood pressure (n=4) and death by cardiovascular cause (n=6). In Cox univariate analysis, DECT volume of MSU crystals was the only significant factor associated with onset of any cardio-metabolic event with an HR of 1.02 (95% CI 1.01-1.03), and remained significant in the reduced multivariate model (p=0.037) (Table 2).

DISCUSSION

This study provides evidence supporting the notion that the DECT volume of MSU crystal deposition measured at the knees and feet is predictive of short-term all-cause mortality in gout patients. Other predictive factors include higher SU levels and history of stroke. The volume of MSU crystals measured with DECT was the only factor identified as predictive of cardiovascular events or onset of diabetes.

Infraclinical volume of MSU crystals deposited in soft tissues is associated with short-term progression of cardiovascular and metabolic diseases. The increased cardiovascular risk of gout patients has been established previously but the causal role of gout still lacks an explanation [13]. The quantity of MSU crystal deposition in soft tissue has been shown to be associated with the prevalence of chronic heart failure, high blood pressure and diabetes mellitus [6]. The burden of MSU crystals has been hypothesized to have a causal role both through a direct effect (e.g. vascular deposition) and/or by inducing chronic infraclinical inflammation. The association of the prevalence of subcutaneous tophi with cardiovascular diseases and mortality are for that matter difficult to interpret [5], because tophi both reflect a high crystal burden and a local exuberant inflammatory response [14]. Infraclinical MSU

1
2
3 crystal aggregates are not organized in tophi and are less prone to induce such a local inflammatory
4 response. The present study suggests that the volume of MSU crystals (measured with DECT) plays a
5 more important role in the development of cardiovascular and metabolic diseases than the presence
6 of clinical tophi per se. The statistical power of this study was however insufficient to detect more than
7 a trend of higher mortality risk for crystal volumes above 0.4 cm³.
8
9

10 High baseline SU level and high volume of infraclinical MSU crystal deposition drove the all-cause
11 mortality risk. To date, most authors consider that it is the presence of tophi that increases mortality
12 risk[1, 5]. In this study, tophi were numerically more prevalent in patients who died during follow-up,
13 but it was the DECT volume of crystals that was significant and selected by the multivariate model,
14 suggesting that it is crystal volume rather than tophaceous response which drives the mortality risk. A
15 limitation of the present study is that only baseline DECT scans were performed, so we were therefore
16 unable to determine if ULT-induced MSU crystal depletion during follow-up had a protective effect on
17 mortality. However, prior evidence has been gathered to show that not achieving the SU target below
18 6.0mg/dL, necessary to obtain crystal dissolution [15], is associated with increased mortality, which is
19 also suggested by our study as the majority of patients who died had not reached the SU target at the
20 previous time-point [16]. The association of higher SU levels with mortality had already been shown
21 [5], and supports that both high soluble and solid 'urate loads' are detrimental for survival in gout.
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

42 We acknowledge study limitations. First, the sample was rather small for a study on mortality risk. This
43 could explain why so few factors were identified as predictive, although we can argue that it was the
44 most important factors that were indeed identified as significant, and DECT was one of them. Second,
45 the effect size of DECT is modest with a 2% additional risk for mortality (and 1% for cardio-metabolic
46 events) for each cm³ increase of MSU crystal deposition measured with DECT. Besides being reassuring
47 that DECT does not seem to predict a dramatically increased short-term mortality risk, these significant
48 results are evidence that it is above all the crystals that a detrimental for survival and cardiometabolic
49 events.
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 DECT can be used as a biomarker to assess the severity of gout in terms of mortality risk. Not only are
4
5 subcutaneous tophi associated with all-cause mortality, but apparently it is above all the higher
6
7 volumes of infraclinical deposits detected with DECT that drive the mortality risk. Similarly, volume of
8
9 MSU crystals measured with DECT are associated with the development of new cardiovascular and
10
11 metabolic diseases. The present study provides indirect evidence further supporting the need for MSU
12
13 crystal depletion in gout patients, as advocated by most international societies [17-20].
14
15
16
17
18

19 Funding

20 The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the
21
22 public, commercial or not-for-profit sectors.
23
24
25
26
27
28

29 Conflicts of interest

30
31 MA declares speaking fees and research grants from Grünenthal, Menarini and Horizon
32
33

34 TP reports research support from Horizon Pharmaceuticals and Chugai, speaker and advisory fees
35
36 from Novartis and Menarini.
37
38

39
40 AMA, LN, EH, VD, JL and JFB have no competing interests related to the study.
41
42
43

44 Contributions

45 Anne Marty-Ané – study conception and design, data acquisition, analysis and interpretation,
46
47 manuscript drafting, revision and final approval
48
49

50 Laurène Norberciak – data analysis and interpretation, manuscript revision and final approval
51
52

53 Mariano Andrés – data interpretation, manuscript drafting, revision and final approval
54
55

56 Eric Houvenagel - data acquisition, manuscript revision and final approval
57
58

59 Vincent Ducoulombier – data acquisition, manuscript revision and final approval
60

1
2
3 Julie Legrand – data acquisition, manuscript revision and final approval
4

5
6 Jean-François Budzik – study conception and design, data acquisition and interpretation, manuscript
7
8 revision and final approval
9

10
11 Tristan Pascart – study conception and design, data acquisition, analysis and interpretation,
12
13 manuscript drafting, revision and final approval
14
15

16 17 18 19 20 ACKNOWLEDGEMENTS

21 We thank Ms. Domitille Tristram for her help in preparing the protocol for regulatory approvals.
22
23

24 25 Data availability

26 Data will be made available upon reasonable request.
27
28
29
30
31
32

33 REFERENCES

- 34
35 1 Vincent ZL, Gamble G, House M, et al. Predictors of Mortality in People with Recent-onset
36 Gout: A Prospective Observational Study. *J Rheumatol* 2017;44:368-73.
37 2 Andres M, Bernal JA, Sivera F, et al. Cardiovascular risk of patients with gout seen at
38 rheumatology clinics following a structured assessment. *Ann Rheum Dis* 2017;10.1136/annrheumdis-
39 2016-210357.
40 3 Pascart T, Liote F. Gout: state of the art after a decade of developments. *Rheumatology*
41 (Oxford) 2019;58:27-44.
42 4 Vargas-Santos AB, Neogi T, da Rocha Castelar-Pinheiro G, Kapetanovic MC, Turkiewicz A.
43 Cause-Specific Mortality in Gout: Novel Findings of Elevated Risk of Non-Cardiovascular-Related
44 Deaths. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1935-42.
45 5 Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JI, Krishnan E.
46 Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of
47 mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2014;73:177-82.
48 6 Pascart T, Ramon A, Ottaviani S, et al. Association of Specific Comorbidities with
49 Monosodium Urate Crystal Deposition in Urate-Lowering Therapy-Naive Gout Patients: A Cross-
50 Sectional Dual-Energy Computed Tomography Study. *J Clin Med* 2020;9.
51 7 Janssens H, Fransen J, Janssen M, et al. Performance of the 2015 ACR-EULAR classification
52 criteria for gout in a primary care population presenting with monoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*
53 2017;56:1335-41.
54 8 Liote F, Lancrenon S, Lanz S, et al. GOSPEL: prospective survey of gout in France. Part I: design
55 and patient characteristics (n = 1003). *Joint Bone Spine* 2012;79:464-70.
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 9 Pascart T, Grandjean A, Norberciak L, et al. Ultrasonography and dual-energy computed tomography provide different quantification of urate burden in gout: results from a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2017;19:171.
- 10 Dalbeth N, Nicolaou S, Baumgartner S, Hu J, Fung M, Choi HK. Presence of monosodium urate crystal deposition by dual-energy CT in patients with gout treated with allopurinol. *Ann Rheum Dis* 2018;77:364-70.
- 11 Dalbeth N, House ME, Aati O, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:908-11.
- 12 Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1789-98.
- 13 Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:654-61.
- 14 Chhana A, Dalbeth N. The gouty tophus: a review. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:19.
- 15 Dalbeth N, Billington K, Doyle A, et al. Effects of Allopurinol Dose Escalation on Bone Erosion and Urate Volume in Gout: A Dual-Energy Computed Tomography Imaging Study Within a Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1739-46.
- 16 Perez Ruiz F, Richette P, Stack AG, Karra Gurunath R, Garcia de Yebenes MJ, Carmona L. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open* 2019;5:e001015.
- 17 FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:879-95.
- 18 Pascart T, Latourte A, Flipo RM, et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine* 2020;10.1016/j.jbspin.2020.05.002.
- 19 Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76:29-42.
- 20 Hui M, Carr A, Cameron S, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)* 2017;10.1093/rheumatology/kex150.

TABLES

Table 1. Univariate and reduced multivariate Cox proportional hazards for baseline predictors of all-cause mortality.

Variables	univariate HR (95% CI)	p value	multivariate HR (95% HR)	p value
Serum urate level	1.03 (1-1.05)	0.027	1.04 (1.012-1.06)	0.003
DECT volume of MSU crystals	1.02 (1.01-1.03)	0.004	1.02 (1.002-1.03)	0.02
Body mass index	0.93 (0.811-1.07)	0.3	-	-
High blood pressure	3.11 (0.694-13.9)	0.14	-	-
Dyslipidemia	1.57 (0.493-5.02)	0.44	-	-
History of myocardial infarction	1.1 (0.307-3.95)	0.88	-	-
History of stroke	4.22 (1.41-12.6)	0.01	2.89 (0.761-11.0)	0.12
Diabetes mellitus	1.62 (0.543-4.84)	0.39	-	-
Peripheral artery disease	0.716 (0.094-5.48)	0.75	-	-
Gout duration	1.03 (0.981-1.07)	0.26	-	-
Number of flares in the previous year	0.999 (0.896-1.11)	0.98	-	-
Colchicine prophylaxis	1.13 (0.391-3.26)	0.82	-	-
Lipid lowering drug	0.965 (0.335-2.78)	0.95	-	-
Anti-hypertensive drug	3.62 (0.81-16.2)	0.092	-	-
Anti-platelet therapy	1.21 (0.406-3.62)	0.73	-	-
Excessive alcohol intake	0.799 (0.251-2.55)	0.7	-	-
Smoking	0.571 (0.074-4.38)	0.59	-	-
Subcutaneous tophi	2.99 (0.975-9.15)	0.055	-	-

DECT: dual-energy computed tomography; MSU: monosodium urate; HR: hazard ratio; CI: confidence interval. In bold: statistically significant HR

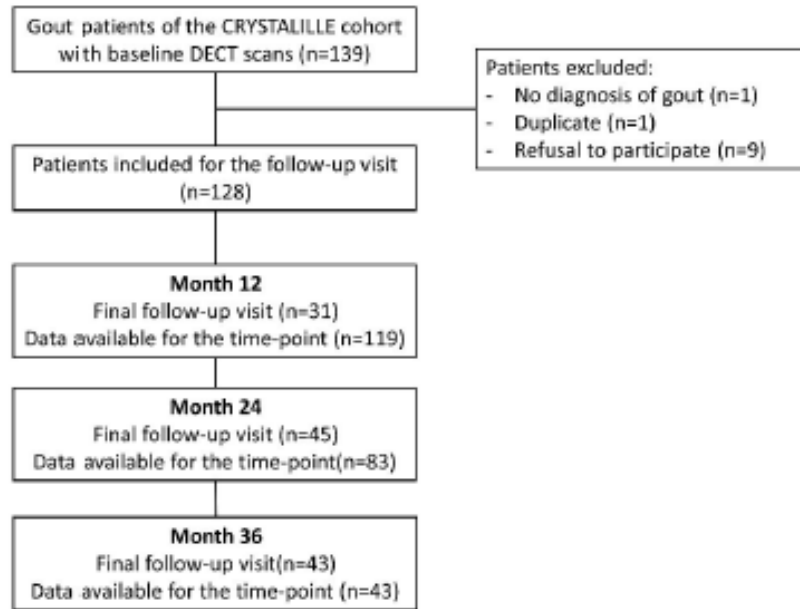
Table 2. Univariate and reduced multivariate Cox proportional hazards for baseline predictors of any new cardio-metabolic events among myocardial infarction, stroke including transient cerebrovascular ischemia, symptomatic peripheral arterial disease, diabetes mellitus, high blood pressure and death by cardiovascular cause.

Variables	univariate HR (95% CI)	p value	multivariate HR (95% HR)	p value
Serum urate level	1.01 (0.988-1.03)	0.36	-	-
DECT volume of MSU crystals	1.02 (1.01-1.03)	0.003	1.014 (1.001-1.03)	0.037
Body mass index	0.971 (0.864-1.09)	0.63	-	-
High blood pressure	1.23 (0.425-3.55)	0.7	-	-
Dyslipidemia	1.57 (0.545-4.52)	0.4	-	-
History of myocardial infarction	1.31 (0.423-4.07)	0.64	-	-
History of stroke	2.5 (0.806-7.78)	0.11	2.52 (0.54-11.81)	0.24
Diabetes mellitus	0.696 (0.198-2.45)	0.57	-	-
Gout duration	1.01 (0.968-1.06)	0.58	-	-
Number of flares in the previous year	0.888 (0.745-1.06)	0.18	0.914 (0.776-1.08)	0.28
Colchicine prophylaxis	0.643 (0.223-1.86)	0.41	-	-
Lipid lowering drug	0.629 (0.218-1.81)	0.39	-	-
Anti-hypertensive drug	1.45 (0.501-4.17)	0.5	-	-
Anti-platelet therapy	1.34 (0.485-3.7)	0.57	-	-
Excessive alcohol intake	0.953 (0.331-2.74)	0.93	-	-
Smoking	0.441 (0.0581-3.34)	0.43	-	-
Subcutaneous tophi	0.884 (0.301-2.59)	0.82	-	-

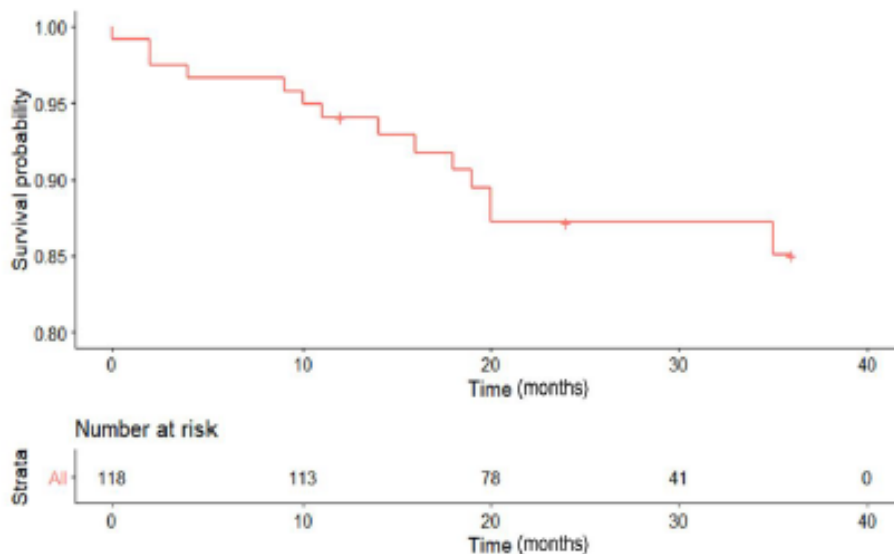
DECT: dual-energy computed tomography; MSU: monosodium urate; HR: hazard ratio; CI: confidence interval. In bold: statistically significant HR.

ONLINE SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Figure 1. Study flow-chart.



Supplementary Figure 2. All-cause mortality Kaplan-Meier survival plot.



Supplementary Table 1. Patients' baseline characteristics.

Baseline characteristics

Demographics

1		
2		
3	Males	111 (86.7%)
4	Age (years)	66.1 (\pm 14)
5	BMI	29.3 \pm 5
6	Excessive alcohol intake	42 (32.8%)
7	Smoking	20 (15.6%)
8		
9	Gout characteristics	
10	Gout duration (years)	8 [4 ; 14.5]
11	Number of flares in the previous 12 months	1.5 [1 ; 3.8]
12	Subcutaneous tophi	44 (34.6%)
13	No urate lowering therapy	79 (61.7%)
14	Allopurinol	26 (20.3%)
15	Febuxostat	22 (17.2%)
16	Probenecid	1 (0.8%)
17	Colchicine	45 (35.4%)
18	Serum urate level (mg/dL)	7.44 (\pm 2.29)
19	\leq 6.0	38 (30.2%)
20]6.0 ; 8.0]	42 (33.3%)
21	> 8.0	46 (36.5%)
22	DECT volume of MSU crystals (cm ³)	0.2 [0 ; 0.9]
23	[0 ; 0.1]	41 (35%)
24]0.1 ; 0.403]	37 (31.6%)
25]0.403 ; 197.71]	39 (33.3%)
26		
27	Comorbidities	
28	Myocardial infarction	26 (20.3%)
29	Symptomatic peripheral arterial disease	12 (9.4%)
30	Stroke	15 (11.7%)
31	Transient cerebrovascular ischemia	2 (1.6%)
32	Diabetes mellitus	34 (26.6%)
33	High blood pressure	85 (66.4%)
34	Dyslipidemia	78 (61.4%)
35		
36	Treatments of comorbidities	
37	Anti-diabetic drugs	29 (22.8%)
38	Lipid lowering drugs	54 (42.5%)
39	Anti-hypertensive drugs	82 (64.1%)
40	Diuretics	27 (21.1%)
41	Anti-platelet therapy	41 (32.3%)
42		
43	Laboratory results	
44	Glycemia (g/L)	1.3 (\pm 0.4)
45	Estimated glomerular filtration rate	74.5 (\pm 25.1)
46	Total cholesterol (g/L)	1.8 (\pm 0.6)
47	HDL cholesterol (g/L)	0.4 (\pm 0.1)
48	LDL cholesterol (g/L)	1.0 (\pm 0.4)
49	Triglycerides (g/L)	2.0 (\pm 3.2)

Mean \pm SD, median [inter-quartile range], n (%).

56
57
58

Supplementary Table 2. Causes of deaths.

Causes of deaths	N
Cancer	4
Heart failure	3
Myocardial infarction	1
Stroke	2
Liver failure-cirrhosis	1
Trauma	1
Lymphoma/Leukemia	2
unknown	1

Supplementary Table 3. Univariate Cox proportional hazards for baseline predictors of all-cause mortality according to serum urate (SU) level tertiles and dual-energy computed tomography (DECT) crystal volume quartiles.

Variable	Tertiles	HR (95% CI)	p value
Baseline serum urate level (mg/dL)	≤ 6.0 = ref	-	-
]6.0 ; 8.0]	0.68 (0.16 ; 2.84)	0.6
	>8.0	1.26 (0.38 ; 4.16)	0.7
Baseline DECT volume of crystal deposition (cm ³)	[0 ; 0.1] = ref	-	-
]0.1 ; 0.403]	2.35 (0.43 ; 12.86)	0.32
]0.403 ; 197.71]	4.29 (0.89 ; 20.66)	0.07

HR: hazard ratio; CI: confidence interval

AUTEUR : Nom : MARTY-ANÉ

Prénom : Anne

Date de soutenance : 13 octobre 2020

Titre de la thèse :

Intérêt prédictif de l'évaluation initiale du stock uratique en échographie et scanner double énergie sur les comorbidités de la goutte.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Rhumatologie

DES + spécialité : Rhumatologie

Mots-clés : goutte, DECT, échographie, maladie rénale chronique, risque cardio-vasculaire

Résumé :

Introduction:

La goutte est associée à l'insuffisance rénale chronique et aux maladies cardio-vasculaires, leurs liens respectifs restant à éclaircir. L'objectif principal de cette étude était de déterminer la valeur prédictive du stock uratique initial évalué en échographie et DECT sur l'évolution de la fonction rénale des patients goutteux sous traitement hypo-uricémiant. Les objectifs secondaires étaient d'étudier sa valeur prédictive sur la survenue d'évènements cardio-métaboliques et sur la mortalité.

Méthodes :

Nos deux populations d'étude étaient une cohorte française de patients goutteux, avec évaluation initiale du stock uratique en échographie et DECT, suivis à 1,2 et 3 ans; et une cohorte espagnole et française de patients naïfs de traitement évalués en échographie seule, suivie à 1 an. Une variation de ± 5 ml/min/1,73m²/an du débit de filtration glomérulaire était considérée comme significative. Nous avons recueilli la survenue d'évènements cardio-vasculaires majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artérite oblitérante des membres inférieurs symptomatique), mineurs (accident ischémique transitoire, hypertension artérielle), métabolique (diabète) et la mortalité à M12, M24, M36.

Résultats :

Dans la cohorte française (n=128), les volumes uratiques mesurés en DECT, la présence de tophus ou d'articulations en double contour en échographie n'étaient pas associés à une variation significative de la fonction rénale. Le volume uratique total mesuré en DECT (HR ;1,02;95%CI 1,01-1,03 ;p=0,0016) et l'uricémie à M0 (HR 1,04; 95%IC 1,02-1,07 ;p=0,0018) étaient prédictifs de mortalité. Le volume uratique total en DECT (HR 1,02;95%CI 1-1,03;p=0,0058) et le nombre d'articulations en double contour (HR 1,51; 95%CI 1-2,28;p=0,0481) étaient prédictifs de la survenue d'évènements cardio-métaboliques. Enfin, l'obtention d'une uricémie cible à M12 était le seul facteur protecteur d'évènements cardio-métaboliques (HR 0,202 ;0,0504-0,806;p=0,024).

Conclusion :

Le stock uratique évalué en échographie et DECT ne permettait pas d'identifier des patients à potentiel de récupération rénale sous traitement hypo-uricémiant. Le volume uratique mesuré en DECT aux genoux et aux pieds semble être un facteur prédictif indépendant de mortalité à court terme, et d'évènements cardio-métaboliques. Les dépôts intra-articulaires de cristaux d'UMS détectés en échographie étaient aussi associés à un risque plus élevé d'évènements cardio-métaboliques.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Frédéric LIOTÉ

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Monsieur le Professeur Jean-François BUDZIK

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Tristan PASCART