

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation de la capacité du scanner double énergie à identifier les dépôts précoces de cristaux de pyrophosphate de calcium au genou

Présentée et soutenue publiquement le 21/09/2021 à 18h
au Pôle Formation
par **Claire MARZIN**

JURY

Présidente :

Madame la Professeur Anne COTTEN

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Xavier DEMONDION

Monsieur le Professeur Tristan PASCART

Monsieur le Docteur Philippe LAVAU

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Jean-François BUDZIK

Liste des abréviations

CPP : pyrophosphate de calcium dihydraté

CPPD : dépôt de pyrophosphate de calcium dihydraté

DECT : Dual-Energy Computed Tomography

DEI : index de double énergie

IC : intervalle de confiance

ICC : coefficient de corrélation intraclasse

IRM : imagerie par résonance magnétique

kV : kiloVolt

mAs : milliAmpère-seconde

PCB : phosphate de calcium basique

Ppi : pyrophosphate inorganique extracellulaire

Rho : densité électronique

ROC : receiver operating characteristic

ROI : region of interest

UH : unité Hounsfield

Z : numéro atomique

Z_{eff} : numéro atomique effectif

Évaluation de la capacité du scanner double énergie à identifier les dépôts précoces de cristaux de pyrophosphate de calcium au genou

INTRODUCTION.....	3
RAPPELS SUR LA CHONDROCALCINOSE.....	4
ÉPIDÉMIOLOGIE	4
FACTEURS DE RISQUE.....	5
PHYSIOPATHOGÉNIE	8
PRÉSENTATION CLINIQUE	8
EXAMENS COMPLÉMENTAIRES.....	9
PRINCIPES TECHNIQUES DU SCANNER DOUBLE ÉNERGIE	14
RAPPELS DES BASES PHYSIQUES DU SCANNER ET DES RAYONS X.....	14
PRINCIPES DE LA TECHNIQUE SCANNER EN DOUBLE ÉNERGIE.....	17
APPLICATION DU SCANNER DOUBLE ÉNERGIE AUX PATHOLOGIES MICROCRISTALLINES	19
<u>OBJECTIFS</u>	<u>21</u>
<u>MATÉRIEL ET MÉTHODE.....</u>	<u>22</u>
CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	22
POPULATION	22
INCLUSION DES PATIENTS	22
DÉTERMINATION DES GROUPES.....	22
PROTOCOLE.....	23
ANALYSE DES IMAGES	23
ÉTUDE SUR FANTÔME	25
RÉPÉTABILITÉ.....	25

ANALYSES STATISTIQUES	26
<u>RÉSULTATS</u>	<u>27</u>
CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES.....	27
CARACTÉRISTIQUES DECT IN VIVO	28
PARAMÈTRES DECT ENTRE LES GROUPES « CPPD » ET « CONTRÔLE ».....	28
CORRÉLATIONS ENTRE PARAMÈTRES DECT ET CALCIFICATIONS VISIBLES.....	30
PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DU DECT	31
DÉTECTION DE CPPD AU SEIN DES MÉNISQUES ET DU CARTILAGE CALCIFIÉ	31
DÉTECTION DE CPPD AU SEIN DES MÉNISQUES ET DU CARTILAGE NON CALCIFIÉS.....	32
VALIDATION INTRINSÈQUE.....	33
PERFORMANCES DU DECT IN VITRO SUR LES FANTÔMES	33
ANALYSE DE LA REPRODUCTIBILITÉ	33
<u>DISCUSSION</u>	<u>34</u>
PERFORMANCES DU DECT POUR LA DÉTECTION DES CRISTAUX DE CPP.....	34
VALIDITÉ DES MESURES EN DECT	35
VALIDATION INTRINSÈQUE	35
VALIDATION EXTRINSÈQUE.....	35
LIMITES	37
<u>CONCLUSION.....</u>	<u>39</u>
<u>RÉFÉRENCES.....</u>	<u>40</u>

Introduction

Le scanner double énergie est en pleine expansion, source de promesses commerciales et de nombreuses attentes de la part des médecins radiologues et cliniciens. Ces dernières années, des applications pratiques ont vu le jour, notamment en imagerie musculo squelettique pour la pathologie goutteuse, dans laquelle les dépôts d'urate de sodium ont été mis en évidence. En effet, grâce à ses capacités de décomposition de la matière, le scanner double énergie (en anglais DECT, pour *Dual-Energy Computed Tomography*) a le potentiel d'individualiser ces cristaux de manière non invasive en le distinguant des structures calciques (notamment osseuses) et des tissus mous, et la technique est validée dans la détection précoce, la quantification et le suivi de la goutte (1).

Des progrès similaires sont espérés dans le rhumatisme à dépôts de pyrophosphate de calcium dihydratés (CPPD), dont le diagnostic n'est pas toujours aisé. Le scanner double énergie pourrait potentiellement contribuer à terme à modifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique. La chondrocalcinose est actuellement définie par la visibilité en imagerie de dépôts calcifiés de topographie et morphologie évocatrices, dans les articulations et/ou structures périarticulaires, même lorsqu'elle ne s'accompagne d'aucune symptomatologie (2). Le rhumatisme à CPPD désigne quant à lui les manifestations cliniques provoquées par les dépôts de pyrophosphate de calcium. Il s'agit d'une arthropathie microcristalline fréquente mais sous diagnostiquée, dont les caractéristiques cliniques sont peu spécifiques, allant d'un tableau de "pseudo goutte" à un tableau de rhumatisme inflammatoire chronique. Le test de référence pour le diagnostic de chondrocalcinose repose sur l'identification microscopique à la lumière polarisée des cristaux de pyrophosphate de calcium dihydratés (CPP) dans le liquide synovial, mais sa précision et sa fiabilité pour les

cristaux de CPP sont modérées par rapport à celle des cristaux d'urate monosodique dans la goutte (3,4).

L'apport de l'imagerie constitue donc une aide diagnostique précieuse. Bien que l'échographie et le scanner conventionnel aient tous deux des sensibilités plus élevées pour la chondrocalcinose que la radiographie standard (5), aucune de ces techniques n'est encore capable de caractériser ni de quantifier avec précision les dépôts de CPP dans et au pourtour des articulations. Ainsi, différencier le rhumatisme à CPPD des autres arthropathies, notamment microcristallines, reste dans de nombreuses situations un challenge diagnostique, ce qui ouvre la voie à une meilleure exploitation de l'imagerie avancée.

Dans ce travail, nous avons émis l'hypothèse suivante : par sa capacité à identifier la signature biochimique de certains matériaux, le scanner double énergie a la capacité d'identifier des dépôts de CPP dans des structures anatomiques où le scanner conventionnel n'en voit pas.

Rappels sur la Chondrocalcinose

Épidémiologie

La prévalence de la chondrocalcinose est estimée à 7% chez les personnes âgées quand elle est définie par des dépôts calciques visibles sur des radiographies de genou, qu'elle soit symptomatique ou non (6). Ce chiffre monte à 10% lorsque les radiographies des genoux et poignets sont prises en compte, et à 14% lorsqu'une radiographie du bassin est ajoutée aux radiographies des genoux et poignets (7,8). On peut néanmoins regretter aujourd'hui que ces chiffres aient été calculés sur la

chondrocalcinose telle que définie radiographiquement, et non à partir des patients symptomatiques, et sont donc probablement sous-estimés.

La prévalence du rhumatisme à CPPD, c'est-à-dire des formes symptomatiques de chondrocalcinose, est mal connue. Cependant, à l'échelle nationale, le nombre d'hospitalisations attribuables à un rhumatisme à CPPD est équivalent à celui de la goutte (9). De plus, l'âge étant reconnu comme le principal facteur de risque, on peut s'attendre à une augmentation de la prévalence avec l'allongement de l'espérance de vie.

Facteurs de risque

La prévalence de la chondrocalcinose augmente nettement avec l'âge, ce qui en fait le facteur de risque principal, sans disparité entre les sexes (Figure 1). Rare avant 50 ans, la prévalence double chaque décennie entre 45 et 85 ans (Figure 2) (2).

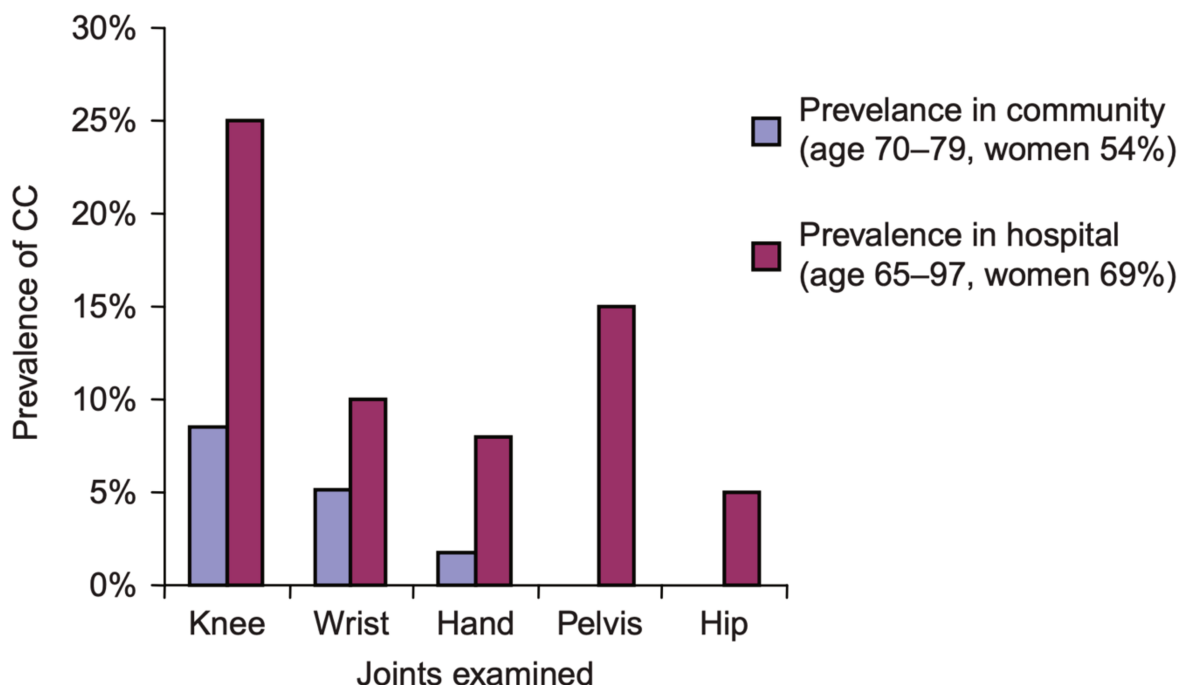


Figure 1 – Prévalence de la chondrocalcinose en fonction de l'articulation observée, selon Zhang W et al. (Genou, Poignet, Main, Pelvis et Hanche) (2)

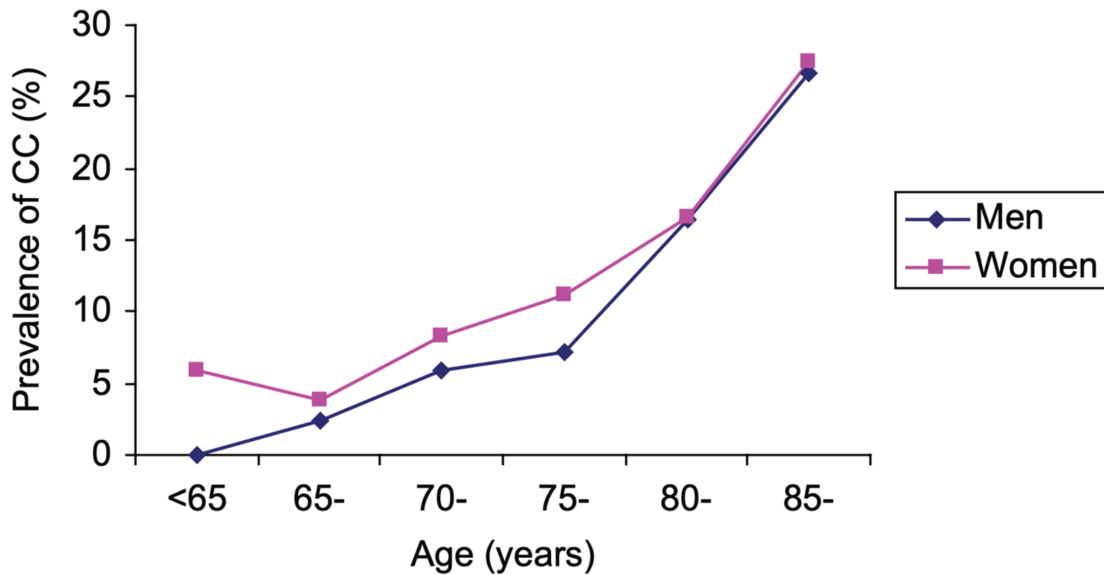


Figure 2 – Prévalence de la chondrocalcinose au genou selon l'âge et le sexe, selon Zhang W et al. (2)

Si l'arthrose et la chondrocalcinose sont significativement associées, la relation précise entre ces deux pathologies demeure non élucidée (10). En effet, si les dépôts de CPP et/ou ceux de d'hydroxyapatite de calcium pourraient causer ou exacerber la destruction articulaire, l'arthrose pourrait aussi être un facteur associé favorisant l'agrégation de ces dépôts microcristallins (11). Leur relation de cause à effet demeure ainsi controversée (12,13).

Autre sur-risque significatif, l'existence d'événements traumatiques articulaires antérieurs ou microtraumatiques. Par exemple, dans une étude recensant 100 patients ayant subi une méniscectomie unilatérale une vingtaine d'années auparavant, il existait des signes de chondrocalcinose radiographique chez 20% des genoux opérés contre 4% des genoux controlatéraux non opérés (14). Au genou, les troubles de la statique (notamment un genu varum), pourraient de la même manière favoriser la survenue d'une arthropathie microcristalline à CPPD (15).

La chondrocalcinose peut également être secondaire à des pathologies rhumatismales ou métaboliques (16,17) :

- Un antécédent d'arthrite juvénile idiopathique ;

- L'hyperparathyroïdie, en altérant le métabolisme du calcium ;
- L'hémochromatose, dans laquelle la surcharge en fer pourrait inhiber les pyrophosphatases ;
- L'hypophosphatasie ou l'hypomagnésémie.

Enfin, des formes familiales rares ont été rapportées (18). Elles sont responsables d'une atteinte plus précoce (30-40 ans) et plus sévère, souvent polyarticulaire (8).

L'ensemble de ces facteurs de risque sont résumés dans le Tableau 1.

Âge

Arthrose

Traumatisme ou microtraumatismes

Méniscectomie

Troubles de la statique

Genu varum

Rhumatisme chronique

Arthrite juvénile idiopathique

Maladie métabolique

Hémochromatose

Hyperparathyroïdie

Hypophosphatasie

Hypomagnésémie

Forme génétique (*rare*)

Tableau 1 – Facteurs de risque de chondrocalcinose

Physiopathogénie

Les premières formes familiales de chondrocalcinose ont été rapportées dès 1963, faisant avancer la compréhension des mécanismes physiologiques associés à ces phénotypes (18). Près de 60 ans plus tard, les mécanismes physiologiques précis de la chondrocalcinose ne sont toujours pas élucidés.

Des altérations du métabolisme du pyrophosphate extracellulaire font aujourd'hui consensus. Dans les formes familiales, des mutations de la protéine homologue d'ankylose progressive ANKH ont été retrouvées. Cette protéine serait impliquée dans le transport du pyrophosphate inorganique extracellulaire (Ppi) et dans la régulation des niveaux extracellulaires de Ppi (18). En présence du calcium présent au sein de la matrice péricellulaire des chondrocytes, cet excès en Ppi favoriserait la précipitation de complexes microcristallins, observés notamment au sein du cartilage (2,19).

Les cristaux de CPP ainsi formés dans le cartilage pourraient circuler dans l'articulation et stimuler directement les cellules de l'inflammation. En effet, le rôle-clé de l'inflamosome NALP3 a été mis en évidence dans le développement de la chondrocalcinose, conduisant à la production d'interleukine IL-1 β et IL-18, des cytokines pro-inflammatoires, expliquant le tableau inflammatoire clinico-biologique (20–22).

Présentation clinique

La présentation clinique du rhumatisme à CPPD peut être variable : la plus caractéristique est une synovite aiguë ressemblant à une crise de goutte (tableau de "pseudo goutte") associant douleur, gonflement, chaleur et érythème (23). Elle peut également se manifester par une oligo- ou polyarthropathie responsable de douleurs

articulaires chroniques s'accompagnant d'épisodes douloureux aigus, pouvant imiter des tableaux d'arthrose « trop » inflammatoire ou de polyarthrite rhumatoïde (17).

Le genou est l'articulation la plus touchée, suivi par le poignet et la main (8). D'autres localisations plus rares sont possibles comme au rachis cervical, où l'atteinte atlanto-axoïdienne donne un aspect caractéristique en "dent couronnée", parfois responsables de subluxation atlanto-axoïdienne voire de fracture de l'odontoïde.

Examens complémentaires

Analyse du liquide synovial

L'examen de référence reste actuellement l'identification directe des cristaux de CPP dans le liquide synovial par microscopie en lumière, lumière polarisée ou au microscope en contraste de phase (Figure 3) (2). Ils apparaissent généralement rhomboïdes ou parallélépipédiques (24). Or, la précision et la fiabilité du diagnostic histologique est modéré, moindre que dans la goutte, en raison d'un aspect parfois variable des cristaux, de leur petite taille et de leur relative rareté au sein du liquide articulaire.

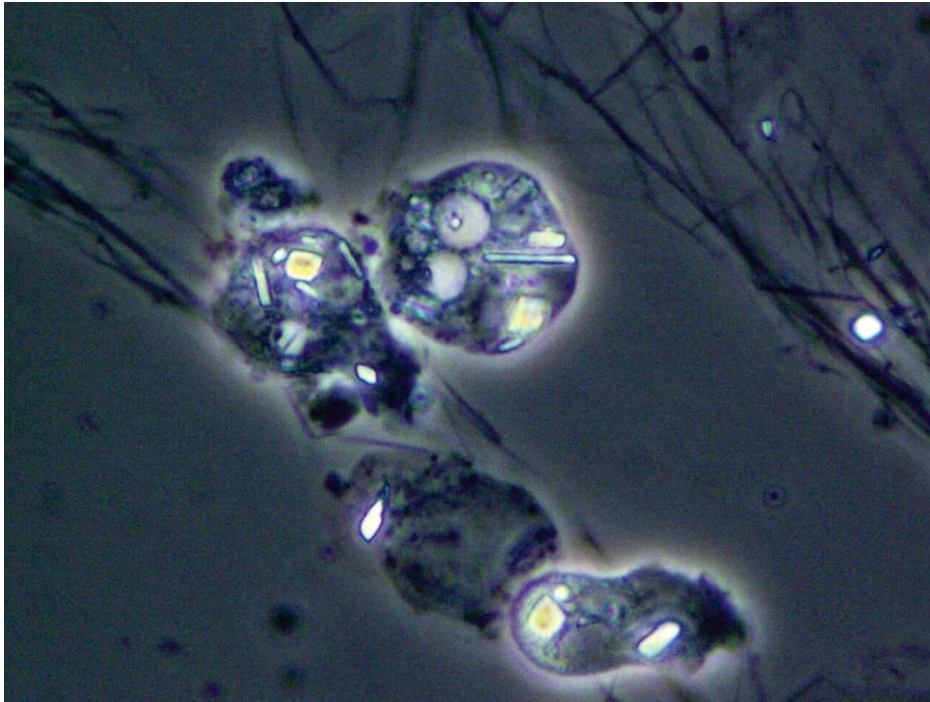


Figure 3 – Cristaux de CPP du liquide synovial (contraste de phase, x1000), d'après Zhang et al. (2)

Par ailleurs, la réalisation d'une ponction articulaire peut être rendue difficile en cas d'épanchement articulaire de faible abondance, ramenant peu de liquide, comme à la symphyse pubienne, ou dans les articulations interphalangiennes. De plus, certaines localisations sont difficilement accessibles, par exemple au rachis cervical.

En conséquence, même si la ponction articulaire avec analyse microcristalline est recommandée pour tout rhumatisme inflammatoire non étiqueté, il faut garder en mémoire que son analyse n'est pas toujours aisée (2,25).

Examens d'imagerie

Les cristaux de pyrophosphate de calcium se déposent le plus souvent au sein des cartilages hyalins et des fibrocartilages mais peuvent aussi atteindre les membranes synoviales, les capsules articulaires, les tendons, les ligaments et plus rarement les tissus mous (26). Ce sont ces structures qui seront ainsi explorées par imagerie.

Radiographies

La chondrocalcinose radiographique est définie par la visibilité de dépôts calcifiés de topographie et de morphologie évocatrices (27). L'association de l'atteinte des articulations radio-carpienne et scapho-lunaire, voire métacarpo-phalangiennes des 2^{ème} et 3^{ème} rayons doit faire évoquer le diagnostic. Au genou, les calcifications méniscales sont une présentation classique.

Morphologiquement, ces calcifications apparaissent linéaires, fines, parfois stratifiées, continues ou non, parallèles à l'os sous-chondral dont elles restent séparées de 1 à 2 mm, et sont volontiers symétriques (Figure 4). Au sein des tendons, elles sont classiquement parallèles à l'axe des fibres (28).

Une arthropathie à CPPD peut être associée, bien qu'elle soit difficile à différencier de l'arthrose. La topographie, notamment l'atteinte d'articulations non portantes (poignet, main, coude), la sévérité et l'évolution plus rapide sont autant d'éléments pouvant aider à la différencier de l'arthrose. Dans les atteintes évoluées, les surfaces articulaires présentent un aspect crénelé et engrené. Dans les formes plus précoces, un pincement articulaire diffus, contrastant avec des ostéophytes peu marqués, doit attirer l'attention. Aussi, à contrario de l'arthrose, l'ostéocondensation est peu importante : elle est sous-chondrale, linéaire, à limites nettes, surlignant la lame osseuse sous-chondrale « à l'encre de Chine » (28,29). Au genou, l'atteinte isolée et sévère de l'articulation fémoro-patellaire en l'absence de dysplasie de trochlée, doit faire évoquer le diagnostic (30).



Figure 4 – Sur les radiographies de face (en haut), calcifications méniscales linéaires, stratifiées, parallèles à l'os sous-chondral. Arthropathie associée avec pincements articulaires prédominant sur le compartiment fémoro-patellaire visible sur le cliché de profil (en bas), contrastant avec des ostéophytes peu marqués.

Les radiographies, longtemps utilisées comme référence diagnostique, ont une spécificité et une sensibilité modérées. En effet, chez les patients souffrant de rhumatisme à CPPD, la présence de calcifications visibles en radiographie n'est retrouvée que dans 29 à 93% des cas selon la localisation et la population (2).

C'est la raison pour laquelle d'autres examens d'imagerie ont été étudiés.

Échographie

En échographie, les dépôts de CPP sont visibles sous la forme d'images hyperéchogènes linéaires ou ponctiformes, parallèles à la surface articulaire, typiquement dans le tiers moyen du cartilage (28). L'échographie a une sensibilité et une spécificité supérieures aux radiographies, autour de 90% en prenant l'analyse microscopique du liquide synovial comme examen de référence (31). Le principal écueil de l'échographie reste son caractère très opérateur-dépendant.

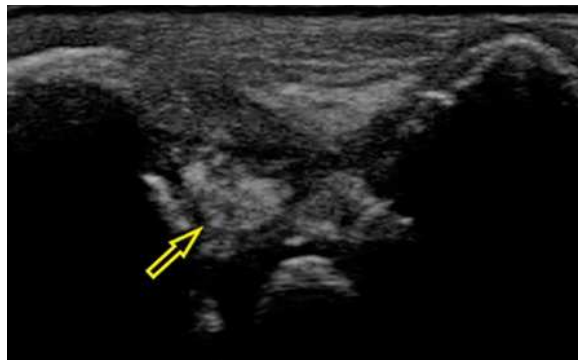


Figure 5 – Calcifications du ligament triangulaire du carpe (flèche) en coupe échographique longitudinale du poignet. D'après Pascart et al. (24)

Scanner conventionnel

Le scanner conventionnel permet, quant à lui, de préciser la topographie des calcifications, ce qui oriente le diagnostic. Sa sensibilité pour détecter des dépôts calciques est meilleure qu'en radiographie, d'autant qu'il rend possible l'exploration de

régions parfois difficilement accessibles, tel que le rachis cervical, sujet à de nombreuses superpositions.

En revanche, tout comme la radiographie, le scanner conventionnel détecte l'ensemble des dépôts calciques, ce qui regroupe les cristaux de CPP, d'hydroxyapatite de calcium, et les agrégats de phosphate de calcium. Même si la localisation et la morphologie sont évocatrices, leur distinction reste parfois imprécise (27).

Imagerie par résonance magnétique

Enfin, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) explore avec difficulté les calcifications. Elles apparaissent en hyposignal T2 et sont mieux visibles sur les séquences en écho de gradient. Cependant, les images peuvent être trompeuses, mimer des tableaux infectieux, post-traumatiques, voire des fissures méniscales. L'IRM peut être ainsi une source d'erreur diagnostique et ses indications dans la chondrocalcinose doivent être restreintes et spécifiques.

Ainsi, et malgré l'utilisation de plus en plus courante des examens d'imagerie, certaines situations demeurent encore un challenge diagnostique, et bénéficieraient d'une meilleure exploitation de l'imagerie avancée comme le scanner en double énergie.

Principes techniques du scanner double énergie

Rappels des bases physiques du scanner et des rayons X

Les rayons X sont produits par une décélération d'électrons hors du noyau atomique. L'atténuation des rayons X en scanner, représentée par le nombre d'unités Hounsfield

(UH), est principalement due à deux types d'interactions entre le faisceau des rayons X et les tissus : l'effet photoélectrique et l'effet Compton (Figure 6).

Effet photoélectrique

L'effet photoélectrique prédomine aux *faibles énergies*, où l'énergie d'un photon est ainsi complètement résorbée par un électron atomique. L'énergie cinétique de l'électron expulsé correspond à l'énergie du rayon incident moins l'énergie de liaison de la couche électronique. Le coefficient d'atténuation $\mu_{\text{photoélectrique}}$ suit la loi :

$$\mu_{\text{photoélectrique}} = k * d * Z^3 / E^3$$

k : constante ; d : densité atomique ; Z : numéro atomique et E : énergie photonique

Par conséquent, en plus de dépendre fortement de l'énergie photonique **E**, l'effet photoélectrique est particulièrement sensible à la composition chimique du matériau traversé, caractérisé par son numéro atomique effectif **Z**. De faibles variations du numéro atomique donnent de grandes variations du coefficient d'atténuation $\mu_{\text{photoélectrique}}$. Les atomes aux numéros atomiques **Z** les plus bas, comme la plupart des atomes au sein des tissus mous et de l'eau, ne présentent pas une atténuation grandement liée à l'effet photoélectrique dans la gamme d'énergie utilisée en tomodensitométrie. Cependant, le calcium et l'iode, qui ont des **Z** élevés, sont sensibles à l'effet photoélectrique (32).

Effet Compton

L'effet Compton prédomine au contraire aux *hautes énergies*. L'énergie du photon X est supérieure à l'énergie d'expulsion des électrons de la couche K en dehors de son nuage électronique, et donc seule une partie de son énergie est communiquée à l'électron éjecté. Le photon X, bien que dévié, continue sa route à moindre énergie

jusqu'à la rencontre avec un autre atome, et ainsi de suite. L'énergie du photon incident correspond donc à la somme de l'énergie du photon X diffusé et de l'énergie de l'électron expulsé. Le coefficient d'atténuation μ_{Compton} suit la loi :

$$\mu_{\text{Compton}} = k * d/E^{0.3}$$

k : constante ; d : densité atomique et E : énergie photonique

Le coefficient d'atténuation ne dépend pas du numéro atomique **Z**, et ne permet donc pas de différencier les tissus mous. En revanche, l'effet Compton varie fortement selon la densité électronique, qui est corrélée à la masse volumique et est le principal déterminant du contraste au sein des tissus mous.

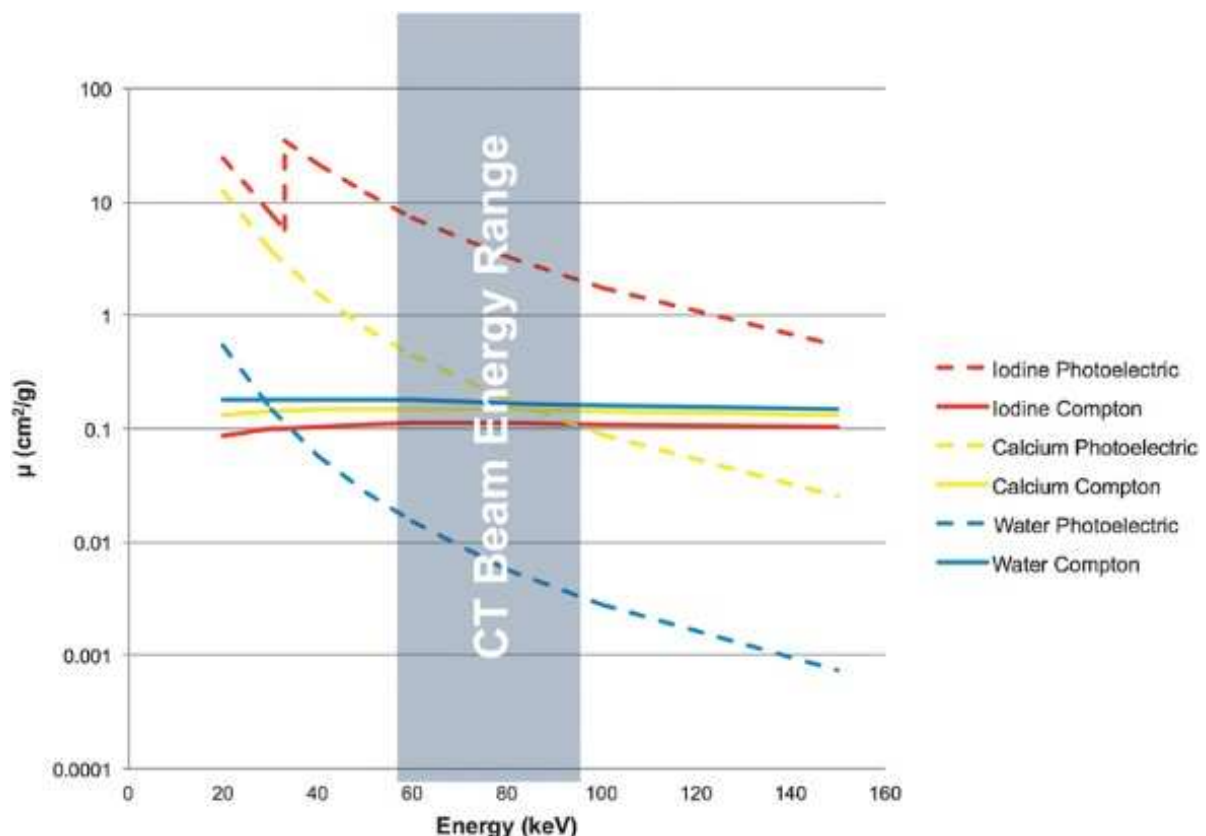


Figure 6 – Interaction entre le faisceau de rayons X et les différents tissus. L'atténuation (μ , en cm^2/g) selon les effets Compton (traits continus) et photoélectrique (traits discontinus) pour différents matériaux traversés (iode en rouge, calcium en jaune et eau en bleu). La portion grisée représente les énergies utilisées en tomographie assistée par ordinateur (selon Omoumi et al.) (32).

Principes de la technique scanner en double énergie

Les tissus mous et l'eau ont des numéros atomiques Z bas et dépendent donc peu de l'effet photoélectrique. Ils ne présentent pas de variation significative de leur coefficient d'atténuation en fonction de l'énergie des rayons X. En revanche, le calcium ou l'iode ont un numéro atomique Z élevé et une atténuation fortement influencée par l'effet photoélectrique. Ils présentent une atténuation très différente en fonction du niveau d'énergie des rayons X (Figure 7).

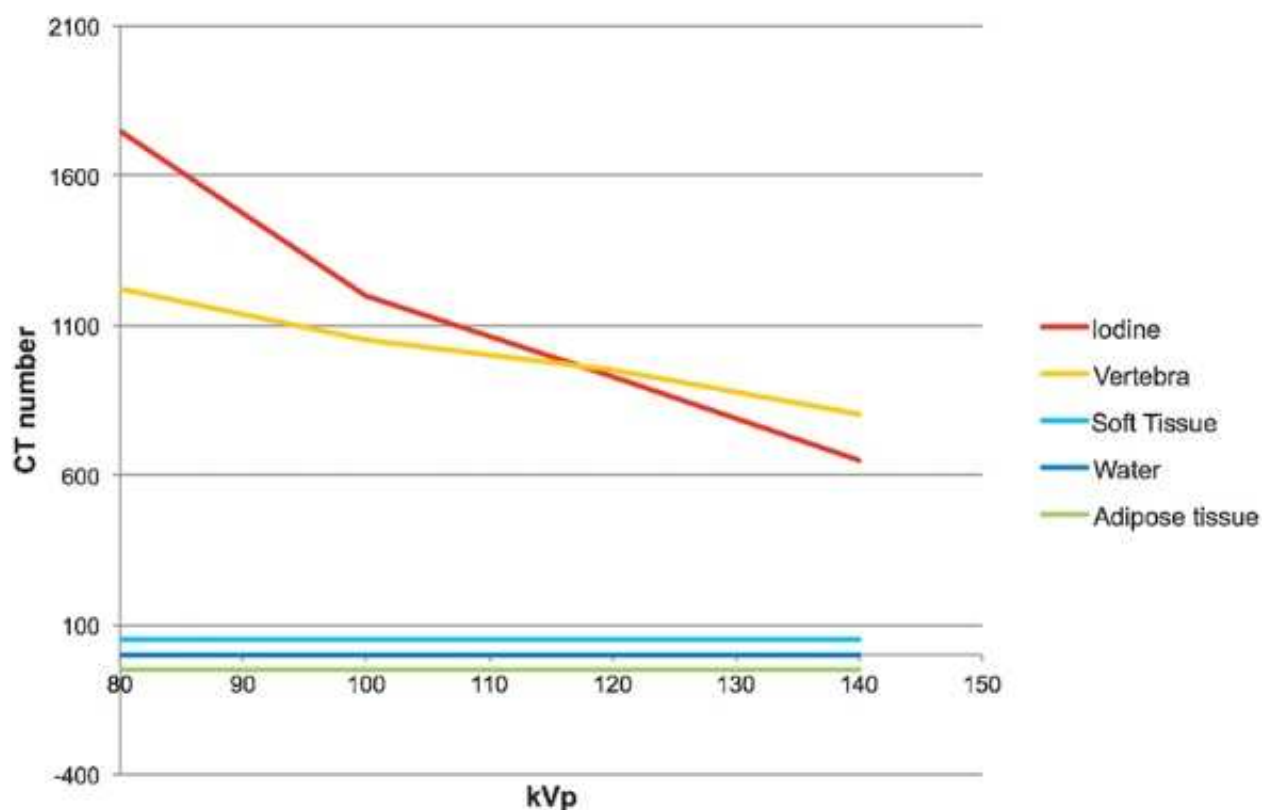


Figure 7 – Degré d'atténuation pour différents composants (iode, vertèbre, tissu mou, eau, tissu adipeux) selon l'énergie (en kVp, représentant le pic en kiloVolt) du faisceau X. Contrairement au tissu mou, au tissu adipeux et à l'eau, l'atténuation des matériaux ayant un numéro atomique élevé (iode et calcium) dépend de l'énergie du faisceau X, en raison de l'effet photoélectrique (selon Omoumi et al.) (32).

Ce sont ces variations du coefficient d'atténuation en fonction de l'énergie des rayons X, exprimée en kiloVolt (kV), qui permettent les études en double énergie. En connaissant la courbe d'atténuation de 2 matériaux A et B, il est possible de les discriminer en utilisant 2 faisceaux d'énergies différentes. Autrement dit, en combinant les informations obtenues à partir de ces 2 niveaux d'énergie, on peut retrouver, pour

un voxel donné, la différence entre la contribution liée au matériau A et la contribution liée au matériau B. Ainsi, contrairement au scanner conventionnel qui ne calcule que le coefficient d'atténuation de chaque voxel, le scanner double énergie peut calculer la *densité atomique* **d**, le *numéro atomique* **Z**, et un *index de double énergie (DEI)* :

$$DEI = \frac{CT_{n_{\text{low kV}}} - CT_{n_{\text{high kV}}}}{CT_{n_{\text{low kV}}} - CT_{n_{\text{high kV}}} + 2000}$$

En résumé, le scanner double énergie permet de décomposer le faisceau de rayons X et de différencier l'absorption photoélectrique, représentée par les valeurs d'index de double énergie (DEI) et de numéro atomique (Z_{eff}), de l'absorption Compton, représentée par la valeur de densité électronique (Rho).

Pour obtenir ces résultats, il est nécessaire de réaliser une acquisition de deux ensembles de données à deux faisceaux monochromatiques de niveaux d'énergie très différents, en général fixés à 80 kV et 140 kV, et ce de façon simultanée. Les matériaux à **Z** élevé, comme l'os cortical ou l'iode, auront une atténuation UH différente en fonction de l'énergie des rayons X appliquée. A basse énergie –80 kV– l'effet photoélectrique est prédominant et, plus le numéro atomique **Z** sera élevé, plus l'atténuation sera importante.

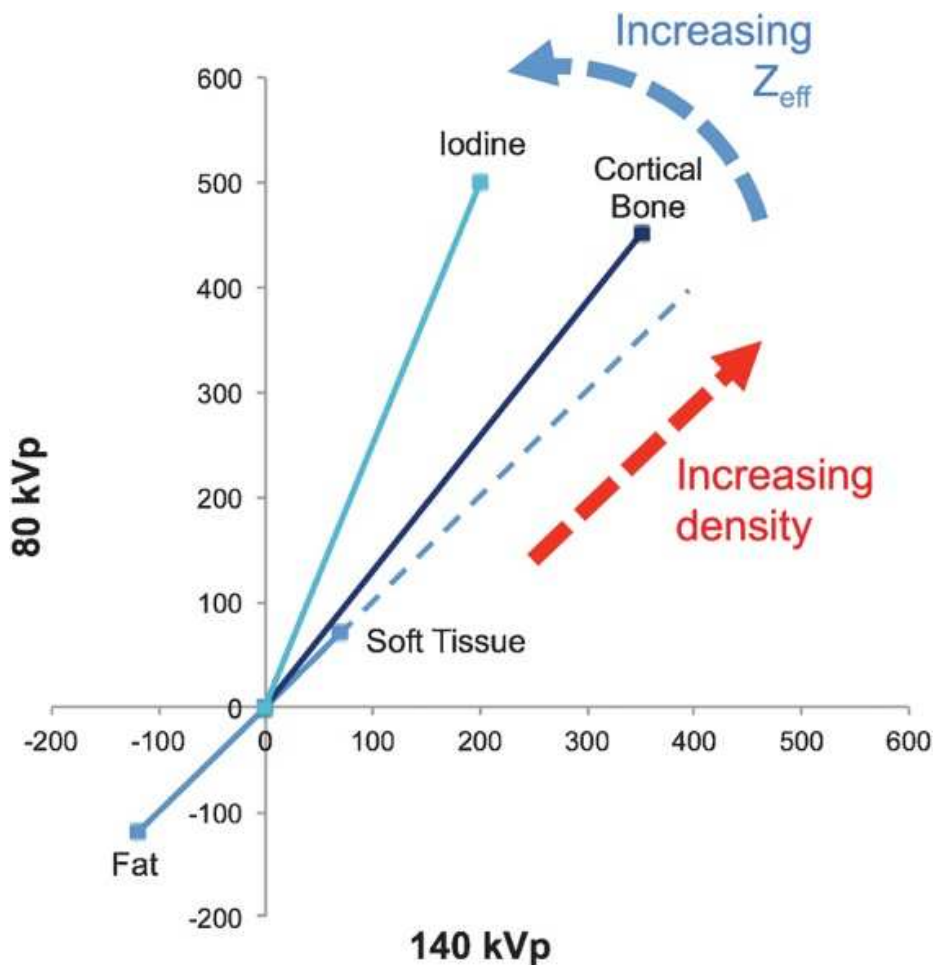


Figure 8 – Influence du numéro atomique Z sur l'atténuation (en UH). L'axe des abscisses et l'axe des ordonnées représentent la valeur observée d'un voxel (en UH) respectivement après application d'un faisceau de rayons X à 140 kV ou 80 kV. Le numéro atomique Z_{eff} dépend fortement de l'effet photo électrique : plus le Z_{eff} est élevé, plus la pente est élevée. L'emplacement d'un pixel donné sur la courbe dépend de la densité, caractéristique de l'effet Compton (selon Omoumi) (33).

Le principal écueil du scanner en double énergie réside dans la complexité des calculs et de l'utilisation d'algorithmes d'optimisation, nécessitant l'utilisation de logiciels de post-traitement complexes. Il s'agit de la principale raison pour laquelle l'arrivée du scanner en double énergie en routine radiologique a été retardée. En effet, même si les premières recherches datent des années 1970, il a fallu attendre 2006 pour que le premier scanner en double énergie ne soit commercialisé (34).

Application du scanner double énergie aux pathologies microcristallines

Les capacités de décomposition de la matière du scanner double énergie ont été mises en application dans les pathologies microcristallines, notamment concernant la

goutte. Son aptitude à caractériser de façon non invasive les cristaux d'urate de sodium, responsables des accès goutteux, et à les différencier des dépôts calciques, a été bien démontrée (35). Ces observations ont permis de progresser dans le diagnostic, l'évaluation de la gravité de la maladie, et le scanner double énergie pourrait même être utile dans le suivi de la goutte (36).

Des progrès similaires sont attendus dans la chondrocalcinose, mais peu d'études ont été rapportées sur ce sujet à l'heure actuelle. Deux études récentes ont néanmoins souligné la capacité du scanner DECT à distinguer les dépôts de CPP intraméniscaux de l'hydroxyapatite présent au sein de l'os trabéculaire ou sous-chondral, ou de l'hydroxyapatite présent dans les dépôts de cristaux de phosphate de calcium basique intra- ou péri-articulaires (37,38). Cette discrimination n'a cependant pu être démontrée que lorsque les calcifications étaient déjà visibles en scanner conventionnel. En d'autres termes, la « signature biochimique » des dépôts de CPP est bien reconnaissable par le scanner double énergie si le dépôt est en quantité suffisante pour en faire une calcification macroscopiquement détectable en imagerie conventionnelle.

C'est pourtant au stade microscopique, sans calcification visible sur les acquisitions scanographiques standard, que le scanner double énergie pourrait apporter un intérêt potentiel majeur, en identifiant précocement les patients ayant des dépôts de CPP. Cette question, essentielle, n'a jamais été rigoureusement explorée dans la littérature et sera l'objet de notre étude.

Objectifs

L'objectif de ce travail a été d'évaluer la capacité du scanner double énergie à identifier des dépôts de CPP intra-articulaires que le scanner conventionnel ne voit pas. Ainsi, le DECT abaisserait-il la limite de détection des premiers cristaux de CPP (« chondrocalcinose non radiographique/non tomodensitométrie ») ?

Matériel et méthode

Considérations éthiques

Cette étude est conforme à la déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le comité d'éthique du groupement des Hôpitaux de l'institut catholique de Lille (CIER ; protocole 2016-04-16), et tous les patients ont fourni un consentement éclairé par écrit pour leur participation à l'étude.

Population

Inclusion des patients

Entre avril 2016 et novembre 2018, 157 patients ont été inclus de façon prospective sur la base d'une suspicion d'arthropathie microcristalline aiguë ou chronique, que ce soit une goutte ou un rhumatisme à CPPD. L'inclusion a été réalisée selon les critères de classification de goutte ACR/EULAR de 2015 et les recommandations EULAR sur les dépôts de CPP de 2011 respectivement (35,39). Un scanner double énergie des 2 genoux a été réalisé pour chaque participant. 25 patients ont été exclus en raison d'artefacts métalliques, qui risquaient de fausser les mesures.

Détermination des groupes

Les patients ont été affectés rétrospectivement en deux groupes par un rhumatologue expert en pathologies microcristallines (TP) : un groupe présentant une chondrocalcinose tomodensitométrique au genou définie par la présence d'une chondrocalcinose sur au moins une coupe de scanner de genou (groupe « CPPD »,

$n = 50$ patients), et un groupe sans chondrocalcinose tomodensitométrique (groupe « Contrôle », $n = 82$ patients).

Protocole

Les acquisitions ont été réalisées sur un scanner simple source Somatom Definition Edge à 128 barrettes (Siemens Healthineers ; Erlangen, Germany), avec un potentiel du tube fixé à 80 kV (première acquisition) et 140 kV (deuxième acquisition), une modulation automatique activée, et une intensité située entre 125-216 et 30-55 mAs respectivement. La collimation était de 128 x 0,6 mm, le pitch fixé à 0,7. Les deux genoux ont été scannés simultanément en décubitus dorsal. Les images ont été reconstruites en coupes de 0,75 mm d'épaisseur et un chevauchement de 0,25 mm.

Analyse des images

Les données recueillies ont été post-traitées et analysées grâce au logiciel syngo.CT DE Rho/z, dédié à la double énergie (Siemens Healthineers ; Erlangen, Allemagne) sur une console d'interprétation diagnostique.

Une radiologue (CM), en aveugle du groupe dans lequel le patient avait été affecté par le rhumatologue, a placé des régions d'intérêt (ROI, *Region Of Interest*) au sein du ménisque médial, du ménisque latéral, du cartilage articulaire fémoro-tibial médial et du cartilage articulaire fémoro-tibial latéral. Ces mesures ont été recueillies de façon standardisée, à partir d'une coupe coronale oblique prédéfinie passant par l'échancrure intercondylienne (Figure 9) sur les reconstructions de type « scanner conventionnel ».

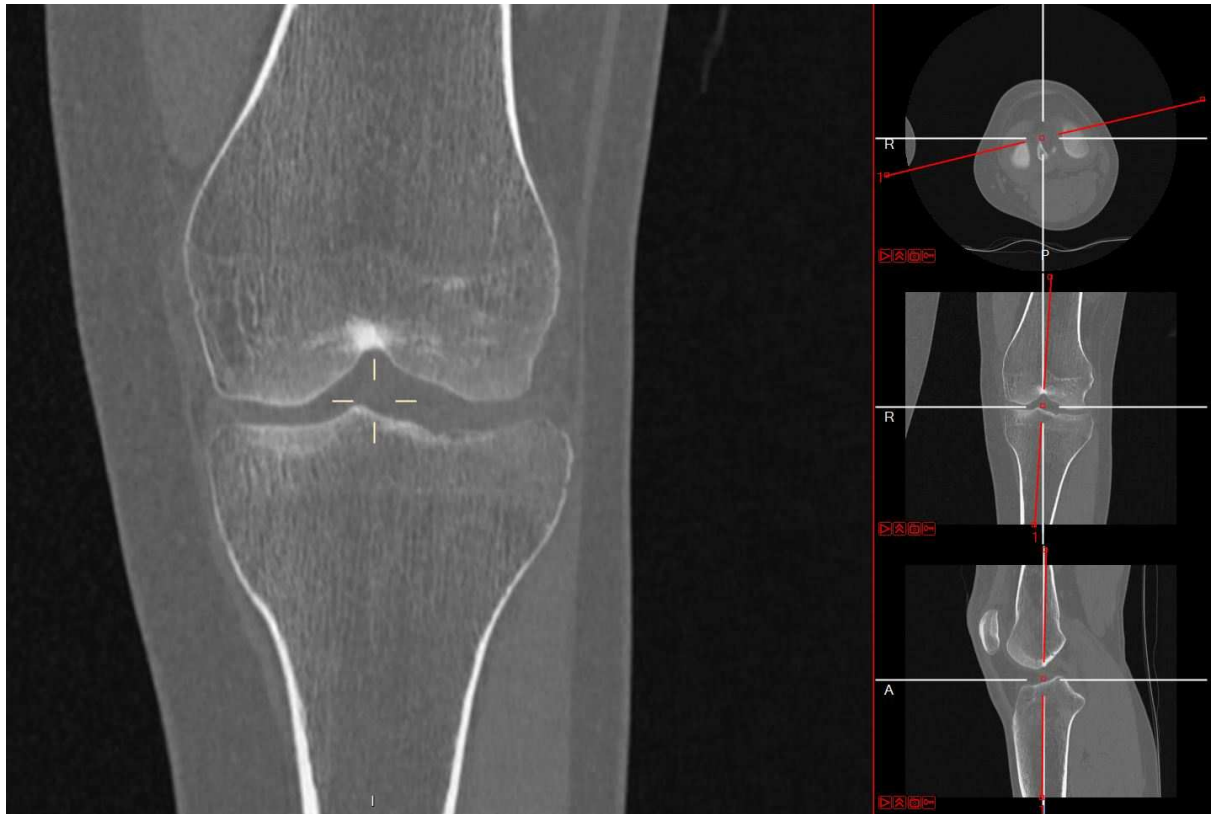


Figure 9 – Coupe coronale oblique de référence passant par l'échancrure intercondylienne

Les ROI ont été placées sur des images zoomées en prêtant attention à garder une marge de sécurité afin d'éviter tout volume partiel. Lorsque les ménisques et/ou le cartilage articulaire n'étaient pas clairement identifiés (notamment en cas de pincement articulaire très sévère), les ROI n'ont pas été placées.

La radiologue a également noté si au moins une calcification était présente ou non au sein des ROI tracées sur les images de scanner conventionnel correspondantes, afin de déterminer si des dépôts de cristaux de calcium étaient visibles en imagerie conventionnelle sur la coupe standardisée prédéfinie. Lorsqu'au moins une calcification était présente, l'aire de la plus grosse calcification a été mesurée.

Enfin, pour chaque ROI tracée, cinq paramètres ont été recueillis : l'atténuation en UH à basse énergie (80 kV), l'atténuation en UH à haute énergie (140 kV), l'index de double énergie (DEI) correspondant, la densité électronique (ρ) et le numéro atomique effectif (Z_{eff}).

Étude sur fantôme

Afin de valider nos résultats in vivo et d'étudier les capacités de détection du scanner double énergie in vitro, des fantômes ont été fabriqués à partir de cristaux synthétiques de pyrophosphate de calcium à trois concentrations connues (0, 50 et 200 mg/cm³), à l'aide d'une résine lipidique n'ayant aucune absorption photoélectrique. Cinq acquisitions DECT consécutives ont ensuite été réalisées sur ces fantômes d'échantillonnages. Pour chacune de celles-ci, un radiologue a placé des ROI au sein de chacun de ces fantômes, sur une console d'interprétation identique à celle utilisée pour les images provenant de patients.

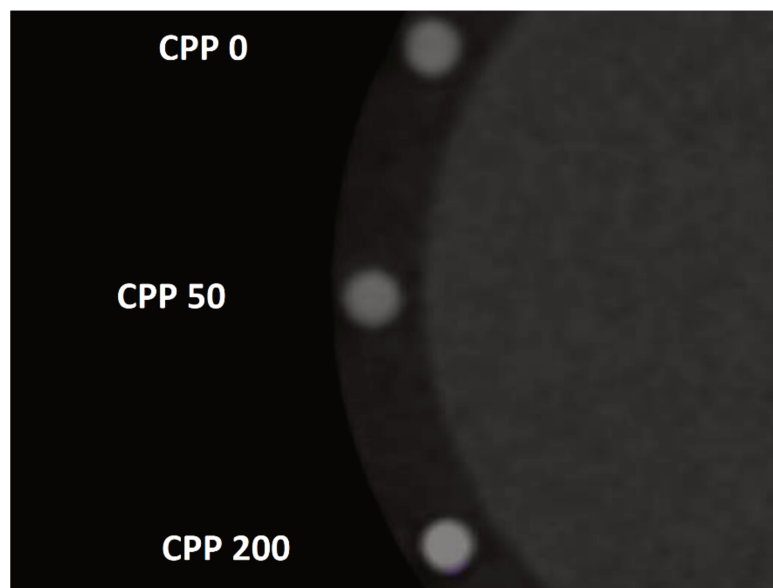


Figure 10 – Fantômes de pyrophosphate de calcium (en mg/cm³).

Répétabilité

Afin de s'assurer de la concordance inter observateur, 15 cas au hasard ont été analysés de manière indépendante par un radiologue senior spécialisé en imagerie musculo-squelettique (JFB).

Analyses statistiques

Les données recueillies ont été analysées à l'aide du logiciel R (R Foundation for Statistical Computing ; Vienne, Autriche).

La comparaison entre les patients du groupe « CPPD », les patients du groupe « Contrôle », et les fantômes DECT, a été réalisée à l'aide du test t de Student ou du test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables quantitatives, ou du test du χ^2 et du test exact de Fisher pour les variables catégorielles.

Compte tenu des mesures répétées sur chaque sujet, les différentes ROI du genou ont été comparées à l'aide de modèles linéaires mixtes. Lors de l'ajustement des facteurs de confusion, le côté du genou a été considéré comme une variable aléatoire, et l'âge, la présence d'arthropathie ou de goutte comme des variables fixes. Les p -values ont été ajustées pour chaque paramètre au sein des ROI en utilisant la technique de Holm, afin d'éviter l'inflation du risque alpha due aux comparaisons répétées des mêmes paramètres et groupes et sein des zones.

La corrélation entre les calcifications visibles au sein des ROI et les valeurs DEI, Rho et Z_{eff} a été étudiée à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman, en utilisant un intervalle de confiance de 95%. Des courbes ROC ont été tracées pour évaluer les performances diagnostiques et déterminer les meilleurs seuils de DEI, Rho et Z_{eff} au sein des ménisques et du cartilage articulaire permettant de différencier les patients « CPPD » avec ou sans dépôts calciques visualisés en comparaison au groupe « Contrôle ».

Le reproductibilité inter observateur a été calculée à l'aide du coefficient de corrélation intra-classe avec un intervalle de confiance de 95% sur un échantillon aléatoire de 60 ROI. Le coefficient de corrélation intra-classe a été considéré comme médiocre en-

dessous de 0.5, modéré entre 0.5 et 0.6, bon entre 0.6 et 0.8 et très bon au-dessus de 0.8.

Résultats

Caractéristiques démographiques

157 patients suspects d'arthropathie microcristalline, aiguë ou chronique, ont été inclus de façon prospective. 25 patients ont été exclus en raison d'artéfacts métalliques. Les 132 patients retenus ont été divisés en deux groupes : l'un regroupant 50 patients souffrant rhumatisme à dépôts de CPP (groupe « CPPD »), et l'autre regroupant 82 patients (groupe « Contrôle ») (Figure 12).

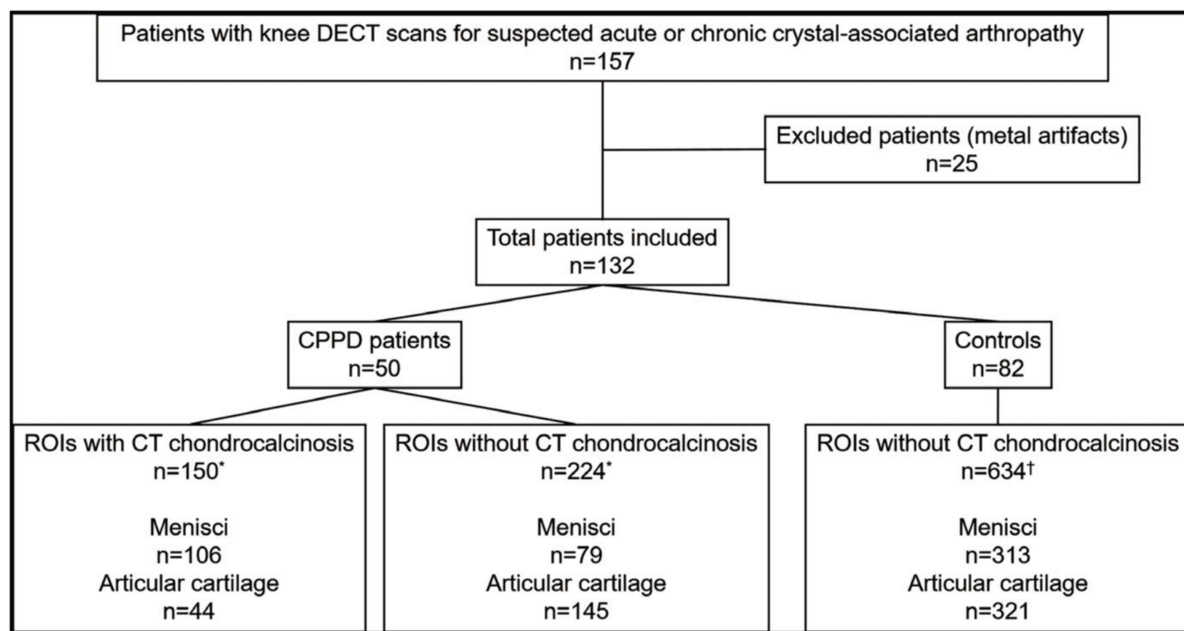


Figure 12 – Diagramme de flux (selon Budzik) (40)

Les patients du groupe « CPPD » comptaient 37 hommes et 17 femmes, leur moyenne d'âge était de 73 ans \pm 11 ans. Les patients du groupe « Contrôle » comptaient 70 hommes et 12 femmes, leur moyenne d'âge était de 60 ans \pm 15 ans.

Les deux groupes présentaient des différences significatives sur l'âge ($p < 0,0001$), la présence d'arthrose du genou associée ($p = 0,011$), et de coexistence de goutte ($p = 0,002$).

Neuf patients (18%) du groupe « CPPD » avaient eu une confirmation histologique de cristaux de CPP, et 18 patients (36%) avaient un antécédent d'épisode aigu d'arthropathie microcristalline à CPPD. L'évolution moyenne de la maladie à CPPD était d'environ $0,8 \pm 1,1$ an (depuis l'apparition des premiers symptômes).

	Population totale n = 132	Patients CPPD n = 50	Contrôles n = 82	p
Sexe (hommes/femmes)	107/25	37/13	70/12	0.17
Age (années)	65 ± 15	73 ± 11	60 ± 15	<0.0001
Antécédent d'épisode aigu d'arthropathie CPPD (n, %)	18 (14%)	18 (36%)	0 (0%)	<0.0001
Confirmation histologique de cristaux de CPPD (n, %)	N/A	9 (18%)	N/A	N/A
Arthrose (n, %)	67 (51%)	33 (66%)	34 (42%)	0.011
Goutte (n, %)	115 (88%)	37 (76%)	78 (95%)	0.002

Tableau 2 – Caractéristiques globales des patients et comparées entre les groupes « CPPD » et « Contrôles ». Les valeurs de p correspondent à la comparaison entre les groupes « CPPD » et « Contrôles ». N/A : non applicable.

Caractéristiques DECT in vivo

Paramètres DECT entre les groupes « CPPD » et « Contrôle »

Dans les ménisques et les cartilages articulaires fémoro-tibiaux, et pour les cinq paramètres DECT, les ROI calcifiées des patients atteints de CPPD ont montré des valeurs significativement plus élevées que les ROI des patients du groupe « Contrôle » ($p \leq 0,036$ pour tous les paramètres). À l'inverse, les ROI non calcifiées des patients atteints de CPPD avaient des paramètres d'atténuation DECT

comparables à ceux des patients du groupe « Contrôle » ($p \geq 0,09$ pour tous les paramètres). Il existait néanmoins une tendance statistique pour le DEI, plus élevée au sein des ROI non calcifiées chez les patients du groupe « CPPD » ($p = 0,09$) (Figures 13 et 14).

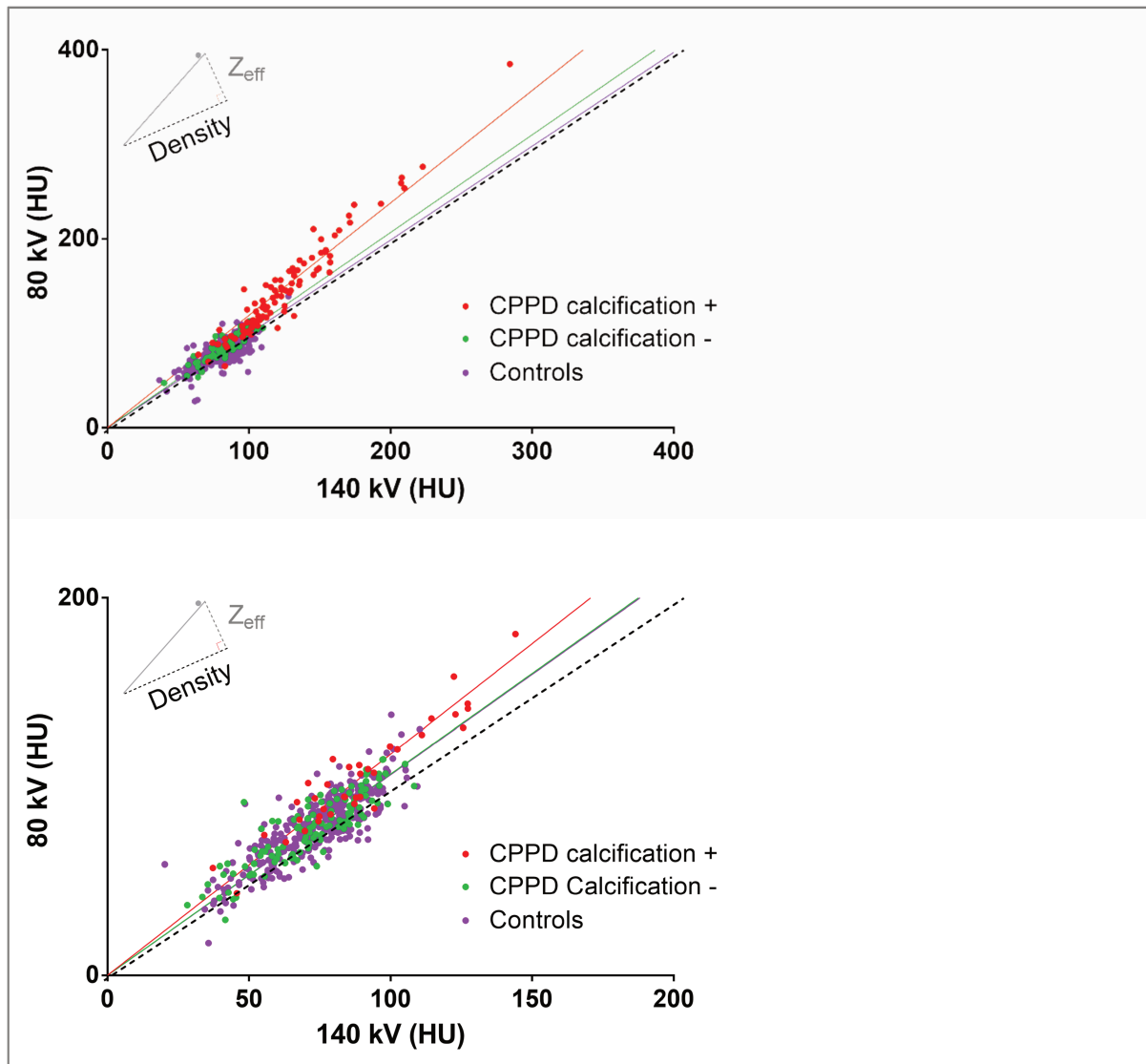


Figure 13 – Atténuation en UH à basse (80 kV) et haute énergie (140 kV) au sein des ménisques (en haut) et des cartilages articulaires (en bas). Les patients « CPPD » avec au moins une calcification sont représentés en rouge, les patients « CPPD » sans calcification visible en vert, et les patients du groupe « Contrôle » en violet. Pour rappel, le numéro atomique Z_{eff} dépend fortement de l'effet photo électrique : plus le Z_{eff} est élevé, plus la pente est élevée. L'emplacement d'un pixel donné sur une droite donnée dépend de la densité, caractéristique de l'effet Compton.

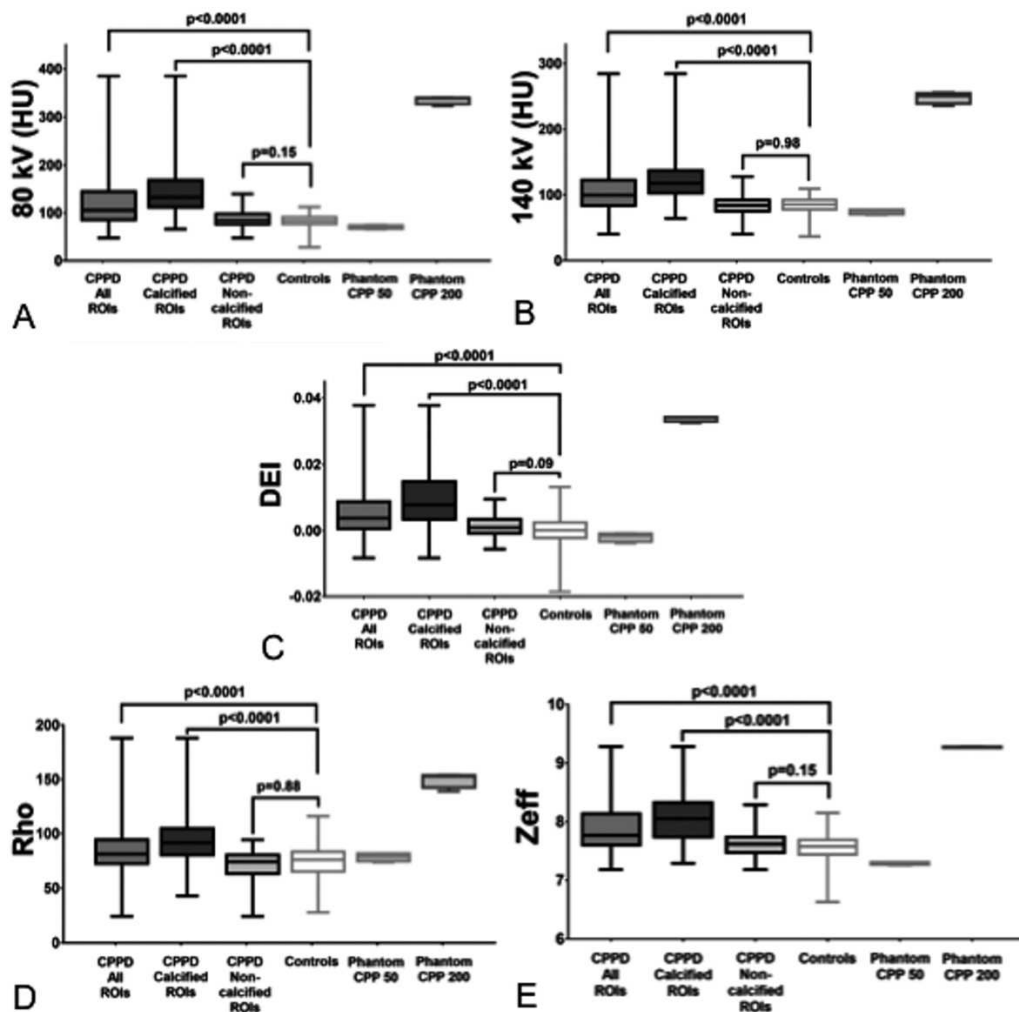


Figure 14 - Caractéristiques d'atténuation en scanner double énergie des ménisques (numéro CT en UH à 80 kV [A], 140 kV [B]) DEI correspondant [DEI] [C], densité électronique [Rho] [D], et numéro atomique effectif [Z_{eff}] [E] chez les patients « CPPD » et les patients « Contrôle », ainsi que sur les fantômes. Ces données sont présentées sous forme de boîtes à moustaches. Chaque case représente le 25e au 75e centile. Les lignes à l'intérieur des cases représentent la médiane. Les lignes à l'extérieur des cases représentent les 10e et 90e centiles. UH = unités Hounsfield. (selon Budzik) (40)

Corrélations entre paramètres DECT et calcifications visibles

Les coefficients de corrélation de Spearman entre les valeurs DEI ou Z_{eff} et la surface des calcifications au sein des ROI étaient faibles ($r_{S,DEI-Calcification} = 0,28 [0,12-0,43]$ et $r_{S,Zeff-Calcification} = 0,32 [0,19-0,45]$, respectivement).

Performances diagnostiques du DECT

Détection de CPPD au sein des ménisques et du cartilage calcifié

Avec des aires sous la courbe ROC de 0,87 et 0,88 respectivement, les valeurs de DEI et Z_{eff} ont toutes deux été performantes pour différencier les patients « CPPD » en comparaison au groupe « Contrôle » si au moins une calcification intra-méniscale était visible sur l'imagerie conventionnelle chez les patients « CPPD » (Figure 15).

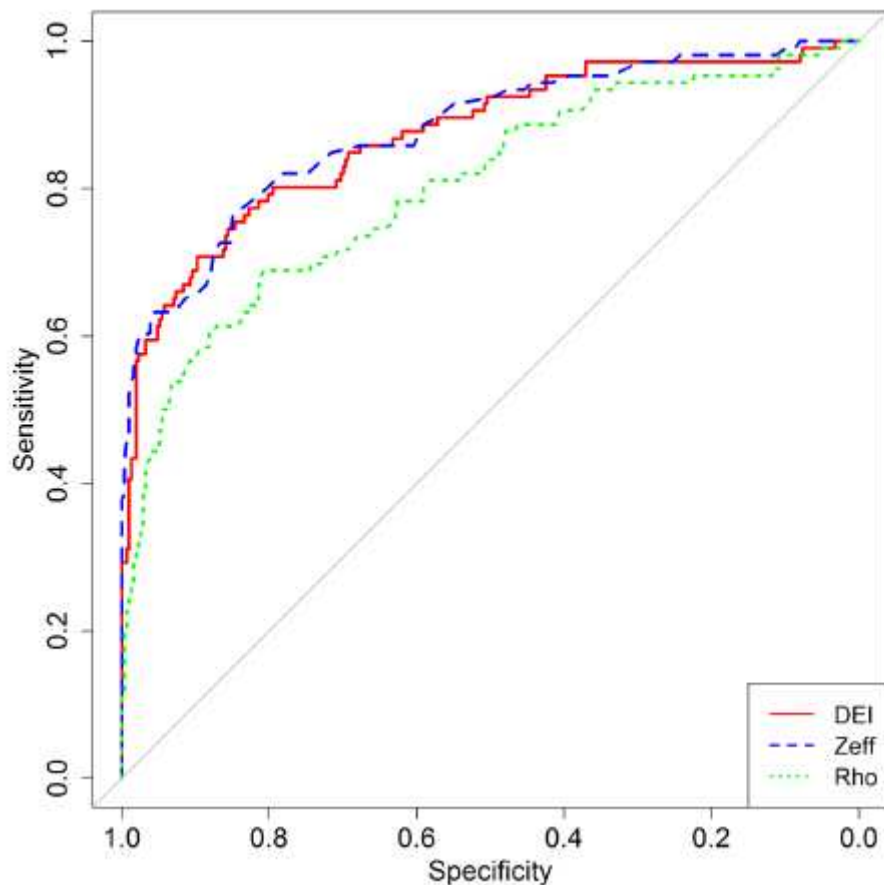


Figure 15 – Performances diagnostiques des paramètres DEI, Z_{eff} et Rho pour la détection de CPPD au sein des ménisques calcifiés.

Détection de CPPD au sein des ménisques et du cartilage non calcifiés

En revanche, les valeurs de DEI et Z_{eff} n'ont pas réussi à distinguer les ménisques non calcifiés des patients « CPPD » par rapport au groupe « Contrôle ». Des résultats similaires non significatifs ont été trouvés pour les ROI dans le cartilage articulaire fémoro-tibial (Figure 16).

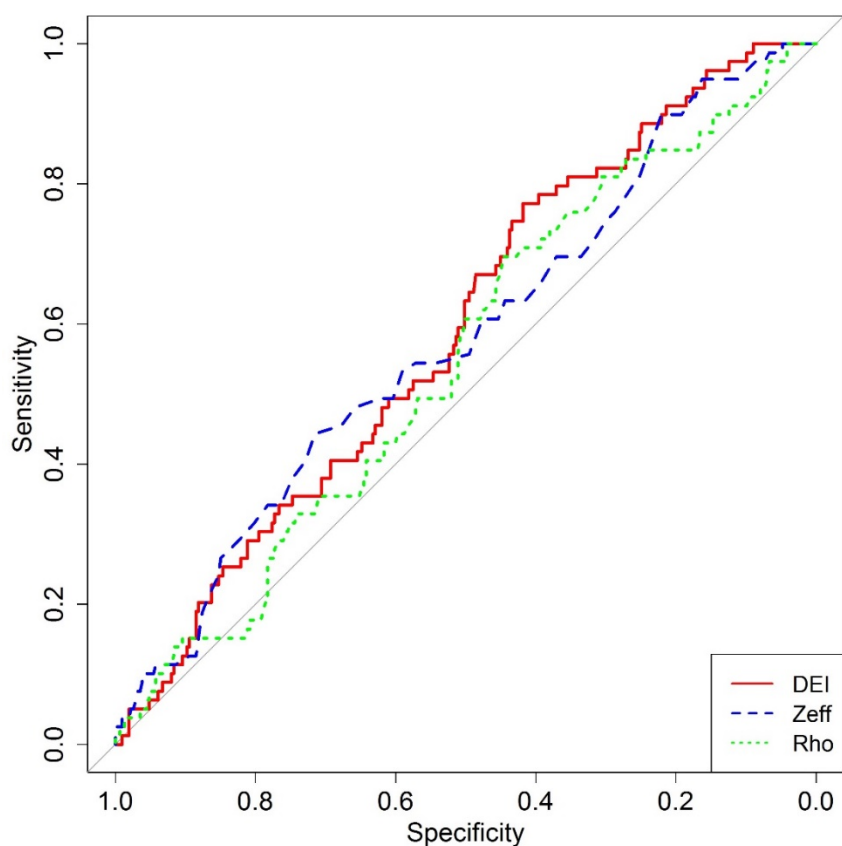


Figure 16 - Performances diagnostiques des paramètres DEI, Z_{eff} et Rho pour la détection de CPPD au sein des ménisques non calcifiés. Les courbes ROC montrent la précision diagnostique de DEI, Rho et Z_{eff} pour différencier les ménisques non calcifiés des patients « CPPD » des « Contrôles ». DEI et Z_{eff} n'ont pas réussi à faire la distinction entre les ménisques non calcifiés des patients « CPPD » et des « Contrôles ».

Validation intrinsèque

Performances du DECT in vitro sur les fantômes

Les cinq paramètres DECT étaient significativement différents pour les trois concentrations de pyrophosphate de calcium des fantômes ($p \leq 0,03$ pour tous les paramètres). Il existait néanmoins une différence significative mais faible des paramètres DEI et Z_{eff} entre les concentrations 0 et 50 mg/cm³ par rapport à 200 mg/cm³. Ceci suggère que la capacité d'identification des cristaux de CPP est moins bonne aux faibles concentrations.

Analyse de la reproductibilité

Dans l'ensemble, la concordance inter observateur des paramètres DECT mesurés variait de manière modérée pour la valeur de Rho dans le cartilage articulaire à très bon pour Z_{eff} dans les ménisques (Tableau 3).

Paramètres d'atténuation DECT	Structure anatomique	ICC (95% IC)
Z_{eff}	Ménisques	0,90 (0,84-0,94)
	Cartilages articulaires fémorotibiaux	0,79 (0,68-0,87)
Rho	Ménisques	0,68 (0,52-0,80)
	Cartilages articulaires fémorotibiaux	0,58 (0,39-0,73)

Tableau 3 – Concordance inter-observateur des mesures Rho et Z_{eff} en fonction des structures anatomiques du genou. IC : intervalle de confiance, ICC : coefficient de corrélation intraclasse.

Discussion

Au total, le scanner double énergie a réussi à distinguer les ménisques et cartilages fémoro-tibiaux calcifiés chez les patients « CPPD » par rapport aux patients du groupe « Contrôle ». En revanche, il n'a pas réussi à distinguer les ménisques et cartilages fémoro-tibiaux non calcifiés des patients « CPPD » par rapport aux patients du groupe « Contrôle ». Autrement dit, le scanner double énergie n'avait la capacité de différencier les patients « CPPD » des « Contrôles » que si une calcification était identifiable dans la ROI sur les images de scanner conventionnel.

Performances du DECT pour la détection des cristaux de CPP

Nos résultats suggèrent que le scanner double énergie a la capacité de détecter les cristaux de CPP, mais que sa sensibilité n'est pas meilleure que celle du scanner conventionnel. Le scanner double énergie ne permet pas de détecter les patients « CPPD » avant la détection d'agrégats de CPP plus gros, visibles en scanner conventionnel, ce qui ne permettrait pas d'abaisser la limite de détection des premiers cristaux de CPP. Par ailleurs, les paramètres DEI et Z_{eff} (reflets de l'absorption photo électrique), étaient faiblement corrélés à la taille des calcifications, ce qui appuie l'hypothèse qu'à partir du moment où le seuil de détection minimal est franchi, elles sont détectées par le scanner double énergie mais avec une sensibilité équivalente au scanner conventionnel. Ceci renforce l'idée que le DECT n'apporte pas de bénéfice par rapport au scanner conventionnel pour la sensibilité diagnostique, et que seules ses qualités de caractérisation des cristaux de CPP par rapport aux cristaux de BCP apportent un plus, améliorant théoriquement la spécificité du DECT pour les dépôts de CPP.

Validité des mesures en DECT

Validation intrinsèque

Les résultats in vitro de notre étude fantôme confirment les constatations in vivo. En effet, lorsque les cristaux synthétiques de CPP étaient faiblement concentrés, le scanner double énergie parvenait à les différencier de façon significative, mais avec une différence bien moins importante qu'à concentration élevée. La traduction in vivo de cette expérience n'ayant pas permis d'obtenir une différence significative, on peut penser qu'une concentration minimale de microcristaux est requise pour qu'elle soit détectable par le scanner double énergie.

Validation extrinsèque

Dans l'étude de Tanikawa et al., les ménisques de 26 patients ont été prélevés au moment d'une arthroplastie totale de genou (41). Préalablement, une analyse microscopique du liquide synovial avait été réalisée, ainsi que des radiographies. Les ménisques prélevés ont ensuite été imagés en scanner double énergie puis analysés au microscope. En utilisant l'analyse du liquide synovial au microscope en lumière polarisée comme gold standard, les auteurs ont rapporté une sensibilité plus élevée (77,8% contre 44,4%, respectivement) mais une spécificité plus faible (93,8% contre 100%, respectivement) pour le scanner double énergie par rapport à la radiographie. En revanche, ils n'ont pas comparé les performances diagnostiques du scanner double énergie par rapport au scanner conventionnel, ni l'efficacité du scanner double énergie à distinguer les cristaux de CPP des cristaux d'hydroxyapatite.

Tedeschi et al. ont mené une étude pilote sur 10 patients souffrant d'un rhumatisme à CPPD et ayant une poussée aiguë de synovite (42). Les auteurs ont évalué la

sensibilité du scanner double énergie par rapport à l'échographie, la radiographie standard et le scanner conventionnel. Les dépôts de CPP dans les ménisques et le cartilage articulaire étaient étudiés en scanner double énergie à l'aide d'un algorithme de post-traitement personnalisé s'appuyant sur les valeurs DEI. Les performances diagnostiques du scanner double énergie et du scanner conventionnel ont été comparables, le scanner double énergie semblant légèrement plus précis dans les mains grâce au codage couleur des structures millimétriques.

Pascart et al. ont mis en évidence que les dépôts de cristaux de CPP au sein des ménisques présentent des paramètres d'atténuation en double énergie spécifiques in vivo, permettant de les discriminer des cristaux d'hydroxyapatite présent dans l'os trabéculaire et sous-chondral (37). Sachant que la densité d'hydroxyapatite dans l'os trabéculaire et cortical a été estimée entre 1080 et 1850 mg/cm³, la concentration élevée peut être la raison pour laquelle la discrimination a été possible (43,44). Les travaux d'Anna Døssing et al. vont d'ailleurs dans ce sens : l'équipe a mené une étude in vitro sur des fantômes d'urate de sodium, de CPP et d'hydroxyapatite de concentrations différentes (44). Le scanner double énergie était performant pour détecter et différencier les cristaux entre eux, mais il existait un seuil minimal de détection pour chaque type de microcristal. Les auteurs ont calculé un seuil limite de détection des cristaux de CPP à 2 mg/cm³ dans une ROI de 50 pixels. Le seuil minimal nécessaire pour différencier les cristaux de CPP des dépôts d'hydroxyapatite était de 87 pixels, correspondant à une ROI d'environ 3,7 mm de diamètre.

Par conséquent, la principale force du DECT réside dans son aptitude à caractériser les tissus par ses capacités uniques de décomposition de l'atténuation des rayons X, sa sensibilité étant insuffisante en pratique radiologique pour détecter des faibles concentrations de CPP.

Limites

Notre étude possède néanmoins plusieurs limites. Tout d'abord, le design de notre étude est basé sur l'analyse rétrospective de scanners en double énergie du genou à partir d'une cohorte prospective initialement conçue pour évaluer les patients atteints d'arthropathies microcristallines, et principalement à urate monosodique. Les patients goutteux du groupe « Contrôle » pourraient en effet avoir eu de petites quantités de CPP coexistant dans leurs genoux, non visibles avec les techniques d'imagerie clinique en raison de leurs limites de résolution spatiale. Il en va de même pour l'arthrose, qui a été significativement plus retrouvée chez le groupe de patients « CPPD » par rapport au groupe de patients du groupe « Contrôle », et qui est associée aux dépôts intra-articulaires de calcium. Cependant, les résultats ont été ajustés d'une part pour ces deux facteurs de confusion (goutte et arthrose). D'autre part, des changements majeurs dus à la goutte n'étaient pas attendus car l'urate monosodique a des caractéristiques d'atténuation DECT très similaires au fibrocartilage méniscal et au cartilage hyalin articulaire : sans absorption photoélectrique, il n'existe pas d'altération du DEI ou du Z_{eff} . D'autres études sont cependant nécessaires pour évaluer l'impact de l'arthrose précoce ou des dépôts d'urate monosodique sur les paramètres DECT du cartilage articulaire.

Deuxièmement, nous n'avons comparé que des structures de genou calcifiées avec des structures de genou non calcifiées, sans être capable de différencier le CPP des cristaux d'hydroxyapatite, qui sont connus pour coexister dans l'arthrose du genou. Une validation ex vivo avec des méthodes de diagnostic avancées n'était en effet pas réalisable en raison de son caractère invasif. De plus, nous n'avions pas de confirmation microscopique pour tous les patients du groupe « CPPD ».

Enfin, même si des précautions particulières ont été prises pour éviter un effet de volume partiel, les ROI pouvaient être petites et proches de l'os sous-chondral, ce qui a pu avoir un impact sur nos résultats. Cependant, nous n'avons pas pris en compte les espaces articulaires arthrosiques avancés, et les mesures DECT se sont avérées reproductibles et étayées par une validation in vitro, sur fantôme.

Conclusion

Tandis que le scanner double énergie a le potentiel de caractériser les dépôts de CPP s'ils sont volumineux, la technologie double énergie actuellement disponible n'est pas encore capable d'identifier les dépôts précoces de CPP s'ils ne sont pas déjà visibles en scanner conventionnel. La double énergie doit donc être considérée comme une technique d'imagerie disponible pour aider à la distinction des différents agrégats cristallins calciques, plutôt qu'un outil permettant d'abaisser leur limite de détection.

L'émergence du scanner à comptage photonique et les améliorations attendues en termes de résolution spatiale et de discrimination des matériaux, permettront peut-être d'améliorer les capacités de détection de plus petits agrégats de cristaux, et d'envisager ainsi de nouvelles études pour mieux comprendre le rôle pathogène de ces dépôts microcristallins dans l'arthrose mais aussi dans les rhumatismes à cristaux calciques (45,46).

Références

1. McCarthy GM, Dunne A. Calcium crystal deposition diseases - beyond gout. *Nat Rev Rheumatol.* oct 2018;14(10):592-602.
2. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne P-A, Jansen TL, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis.* avr 2011;70(4):563-70.
3. Mitton-Fitzgerald E, Gohr CM, Bettendorf B, Rosenthal AK. The Role of ANK in Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *Curr Rheumatol Rep.* mai 2016;18(5):25.
4. Ryan LM, Cheung HS, Mccarty DJ. Release of Pyrophosphate by Normal Mammalian Articular Hyaline and Fibrocartilage in Organ Culture. *Arthritis Rheum.* déc 1981;24(12):1522-7.
5. Misra D, Guermazi A, Sieren JP, Lynch J, Torner J, Neogi T, et al. CT imaging for evaluation of calcium crystal deposition in the knee: initial experience from the Multicenter Osteoarthritis (MOST) study. *Osteoarthritis Cartilage.* févr 2015;23(2):244-8.
6. Bocher J, Mankin HJ, Berk RN, Rodnan GP. Prevalence of Calcified Meniscal Cartilage in Elderly Persons. *N Engl J Med.* 27 mai 1965;272(21):1093-7.
7. Sanmarti R, Panella D, Brancos MA, Canela J, Collado A, Bruges J. Prevalence of articular chondrocalcinosis in elderly subjects in a rural area of Catalonia. *Ann Rheum Dis.* 1 juin 1993;52(6):418-22.
8. Richette P, Bardin T, Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology.* 1 juill 2009;48(7):711-5.
9. Abhishek A. Calcium pyrophosphate deposition disease: a review of

epidemiologic findings. *Curr Opin Rheumatol.* mars 2016;28(2):133-9.

10. Musacchio E, Ramonda R, Perissinotto E, Sartori L, Hirsch R, Punzi L, et al. The impact of knee and hip chondrocalcinosis on disability in older people: the ProVA Study from northeastern Italy. *Ann Rheum Dis.* 1 nov 2011;70(11):1937-43.

11. Dieppe P, Doherty M. Which comes first: crystals or osteoarthritis? *J Rheumatol.* 1983;10:42-3.

12. Pritzker KPH. Counterpoint: Hydroxyapatite crystal deposition is not intimately involved in the pathogenesis and progression of human osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* avr 2009;11(2):148-53.

13. McCarthy GM, Cheung HS. Point: Hydroxyapatite crystal deposition is intimately involved in the pathogenesis and progression of human osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* avr 2009;11(2):141-7.

14. Doherty M, Watt I, Dieppe PaulA. Localised chondrocalcinosis in post-meniscectomy knees. *The Lancet.* mai 1982;319(8283):1207-10.

15. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz RA, Muir KR, Zhang W, Doherty M. Self-reported knee malalignment in early adult life as an independent risk for knee chondrocalcinosis. *Arthritis Care Res.* nov 2011;63(11):1550-7.

16. Doherty M, Dieppe PA. Pyrophosphate arthropathy as a late complication of juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol.* avr 1984;11(2):219-21.

17. Mitton-Fitzgerald E, Gohr CM, Bettendorf B, Rosenthal AK. The Role of ANK in Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *Curr Rheumatol Rep.* mai 2016;18(5):25.

18. Couto AR, Zhang Y, Timms A, Bruges-Armas J, Sequeiros J, Brown MA. Investigating ANKH and ENPP1 in Slovakian families with chondrocalcinosis. *Rheumatol Int.* sept 2012;32(9):2745-51.

19. Andrés M, Vela P, Jovaní V, Pascual E. Most needle-shaped calcium pyrophosphate crystals lack birefringence. *Rheumatology*. 1 juin 2019;58(6):1095-8.
20. Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *Campion EW, éditeur. N Engl J Med*. 30 juin 2016;374(26):2575-84.
21. Terkeltaub R. Calcium Crystal Disease. In: *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. Elsevier; 2017. p. 1645-1665.e4.
22. 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.
23. McCarthy GM, Dunne A. Calcium crystal deposition diseases - beyond gout. *Nat Rev Rheumatol*. oct 2018;14(10):592-602.
24. Pascart T, Budzik J-F, Ducoulombier V, Houvenagel E. Arthropathies microcristallines des sujets âgés. *Rev Rhum Monogr*. juin 2019;86(3):207-13.
25. Abhishek A, Neogi T, Choi H, Doherty M, Rosenthal AK, Terkeltaub R. Review: Unmet Needs and the Path Forward in Joint Disease Associated With Calcium Pyrophosphate Crystal Deposition. *Arthritis Rheumatol*. août 2018;70(8):1182-91.
26. Fuerst M, Bertrand J, Lammers L, Dreier R, Echtermeyer F, Nitschke Y, et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. sept 2009;60(9):2694-703.
27. Freire V, Moser TP, Lepage-Saucier M. Radiological identification and analysis of soft tissue musculoskeletal calcifications. *Insights Imaging*. Août 2018;9(4):477-92.
28. Cotten A. *Imagerie musculosquelettique: pathologies générales*. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2013. (Imagerie médicale, précis).
29. Jacques T, Michelin P, Badr S, Nasuto M, Lefebvre G, Larkman N, et al. Conventional Radiology in Crystal Arthritis. *Radiol Clin North Am*. sept 2017;55(5):967-84.

30. Cotten A. Imagerie musculosquelettique: pathologies générales. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2013. (Imagerie médicale, précis).
31. Gutierrez M, Di Geso L, Salaffi F, Carotti M, Girolimetti R, De Angelis R, et al. Ultrasound Detection of Cartilage Calcification at Knee Level in Calcium Pyrophosphate Deposition Disease: Ultrasound in Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *Arthritis Care Res.* janv 2014;66(1):69-73.
32. Omoumi P, Becce F, Racine D, Ott J, Andreisek G, Verdun F. Dual-Energy CT: Basic Principles, Technical Approaches, and Applications in Musculoskeletal Imaging (Part 1). *Semin Musculoskelet Radiol.* 22 déc 2015;19(05):431-7.
33. Omoumi P, Becce F, Racine D, Ott J, Andreisek G, Verdun F. Dual-Energy CT: Basic Principles, Technical Approaches, and Applications in Musculoskeletal Imaging (Part 1). *Semin Musculoskelet Radiol.* 22 déc 2015;19(05):431-7.
34. Brooks RA. A Quantitative Theory of the Hounsfield Unit and Its Application to Dual Energy Scanning: *J Comput Assist Tomogr.* oct 1977;1(4):487-93.
35. Neogi T, Jansen TLThA, 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: ACR/EULAR CLASSIFICATION CRITERIA FOR GOUT. *Arthritis Rheumatol.* oct 2015;67(10):2557-68.
36. 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 sept 2018;20(1):210.
37. Pascart T, Norberciak L, Legrand J, Becce F, Budzik J-F. Dual-energy computed tomography in calcium pyrophosphate deposition: initial clinical experience.

Osteoarthritis Cartilage. sept 2019;27(9):1309-14.

38. Pascart T, Falgayrac G, Norberciak L, Lalanne C, Legrand J, Houvenagel E, et al. Dual-energy computed-tomography-based discrimination between basic calcium phosphate and calcium pyrophosphate crystal deposition *in vivo*. Ther Adv Musculoskelet Dis. janv 2020;12:1759720X2093606.

39. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne P-A, Jansen TL, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: Management. Ann Rheum Dis. avr 2011;70(4):571-5.

40. Budzik J, Marzin C, Legrand J, Norberciak L, Becce F, Pascart T. Can Dual-Energy Computed Tomography Be Used to Identify Early Calcium Crystal Deposition in the Knees of Patients With Calcium Pyrophosphate Deposition? Arthritis Rheumatol. 73(4):687-92.

41. Tanikawa H, Ogawa R, Okuma K, Harato K, Niki Y, Kobayashi S, et al. Detection of calcium pyrophosphate dihydrate crystals in knee meniscus by dual-energy computed tomography. J Orthop Surg. déc 2018;13(1):73.

42. Tedeschi SK, Solomon DH, Yoshida K, Vanni K, Suh DH, Smith SE. A prospective study of dual-energy CT scanning, US and X-ray in acute calcium pyrophosphate crystal arthritis. Rheumatology. 1 avr 2020;59(4):900-3.

43. Blanton PL, Biggs NL. Density of fresh and embalmed human compact and cancellous bone. Am J Phys Anthropol. juill 1968;29(1):39-44.

44. Døssing A, Müller FC, Becce F, Stamp L, Bliddal H, Boesen M. Dual-Energy Computed Tomography for Detection and Characterization of Monosodium Urate, Calcium Pyrophosphate, and Hydroxyapatite: A Phantom Study on Diagnostic Performance. Invest Radiol. 13 janv 2021;Publish Ahead of Print.

45. Kirkbride TE, Raja AY, Müller K, Bateman CJ, Becce F, Anderson NG.

Discrimination Between Calcium Hydroxyapatite and Calcium Oxalate Using Multienergy Spectral Photon-Counting CT. *Am J Roentgenol.* nov 2017;209(5):1088-92.

46. Stamp LK, Anderson NG, Becce F, Rajeswari M, Polson M, Guyen O, et al. Clinical Utility of Multi-Energy Spectral Photon-Counting Computed Tomography in Crystal Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* juill 2019;71(7):1158-62.

AUTEUR : Nom : MARZIN

Prénom : Claire

Date de soutenance : 21/09/2021

Titre de la thèse : Évaluation de la capacité du scanner double énergie à identifier les dépôts précoces de cristaux de pyrophosphate de calcium au genou

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : *Imagerie Médicale*

DES + spécialité : *DES de Radiodiagnostic et Imagerie Médicale*

Mots-clés : Radiologie, chondrocalcinose, scanner, DECT

Résumé :

Introduction :

Nous avons cherché à évaluer la capacité du scanner double énergie (DECT) à identifier les dépôts précoces de cristaux de pyrophosphate de calcium dans les ménisques et le cartilage articulaire du genou, en fonction de la présence ou de l'absence de chondrocalcinose au scanner conventionnel.

Matériel et méthode :

132 patients ont été affectés en deux groupes : un groupe suspect de rhumatisme à dépôts de pyrophosphate de calcium (CPPD) (n = 50) et un groupe contrôle (n = 82). Ils ont bénéficié d'un scanner DECT du genou, et 5 paramètres DECT ont été mesurés dans des ROI prédéfinies au sein des ménisques et cartilages articulaires. Une comparaison statistique à l'aide de modèles linéaires mixtes avec ajustement des facteurs de confusion a ensuite été effectuée. Une analyse en sous-groupe a été réalisée, en excluant les ROI des patients « CPPD » avec une calcification déjà visible sur les images de scanner conventionnel.

Résultats :

Dans les ménisques et les cartilages articulaires, et pour les 5 paramètres DECT, les ROI calcifiées des patients « CPPD » ont montré des valeurs significativement plus élevées que les ROI des patients « Contrôles » ($p \leq 0,036$). A l'inverse, les ROI non calcifiées des patients « CPPD » étaient comparables à ceux des patients « Contrôles » ($p \geq 0,09$). Alors que les paramètres DECT ont été performants (AUC = 0,86-0,87) pour différencier les ROI calcifiées des patients « CPPD » des « Contrôles », le scanner DECT n'a pas réussi à distinguer les ROI non calcifiées des patients « CPPD » des « contrôles » (AUC = 0,58-0,59).

Conclusion :

Le scanner DECT a donc le potentiel de caractériser les dépôts microcristallins intra articulaires du genou, mais la technologie double énergie actuellement disponible n'est pas encore capable d'identifier les dépôts précoces de CPP s'ils ne sont pas déjà visibles au scanner conventionnel.

Composition du Jury :

Présidente : Pr Anne COTTEN

Asseseurs : Pr Xavier DEMONDION, Pr Tristan PASCART, Dr Philippe LAVAU

Directeur de thèse : Pr Jean-François BUDZIK