

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMOEUR

Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Valeur prédictive du scanner double énergie et suivi du volume des cristaux d'urate monosodique chez les patients atteints de goutte.

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2023 à 18h
au Pôle Formation

par **Victor LAURENT**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-François BUDZIK

Monsieur le Docteur Jean-Guillaume LETAROUILLY

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 :

HGPRT : Hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase

MTP : Métatarso-phalangienne

IPD : Interphalangienne distale

ACR : American College of Rheumatology

EULAR : European Alliance of Associations for Rheumatology

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdien

DECT : Dual Energy Computed Tomography

UH : Unité Hounsfield

HTA : Hypertension artérielle

AOMI : Artérite oblitérante des membres inférieurs

SAS : Syndrome d'apnée du sommeil

IDM : Infarctus du myocarde

AVC : Accident vasculaire cérébral

CRP : C-reactive Protein

DFG : Débit de filtration glomérulaire

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

ARA2 : Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II

IL : interleukine

IXOs : inhibiteur de la xanthine oxydase

UMS : urate monosodique

Table des matières

I. Introduction	6
1) Généralités sur la goutte	6
2) Traitement de fond	10
3) Place de l'imagerie dans la prise en charge	11
a) Généralités	11
b) La radiographie standard	12
c) L'échographie	13
4) Scanner double énergie	15
a) Principe du scanner double énergie	16
b) Rôle diagnostic du scanner double énergie	19
c) Intérêt pronostic du scanner double énergie et au cours du suivi	22
II. Are patients with gout with negative Dual-energy CT for MSU crystal deposition easy-to-treat?	27
1) Abstract	29
2) Introduction	31
3) Methods	33
4) Results	35
5) Discussion	38
6) References	40
7) Tables and figure legend	43
III. Factors influencing the kinetics of MSU crystal depletion measured with Dual-Energy CT in patients with gout	55
1) Abstract	57
2) Introduction	59
3) Methods	60
4) Results	63
5) Discussion	65
6) References	68
7) Tables and figure legends	70
IV. Discussion	73
1) Facteurs associés et caractère prédictif du scanner double énergie négatif	73
2) Facteurs associés à la déplétion uratique	75
3) Limites de l'étude	78
V. Conclusion	80
VI. Références bibliographiques	81

I. **Introduction :**

1) Généralités sur la goutte

La goutte est la seule pathologie rhumatismale inflammatoire pouvant être mise définitivement en rémission, et ce au moyen d'un traitement hypouricémiant.

Il s'agit d'une pathologie microcristalline qui demeure la cause la plus fréquente d'arthrite en France avec une prévalence en augmentation au niveau mondial, d'environ 0.9% (1) des adultes en France, et proche de 4% aux Etats-Unis.

C'est un rhumatisme douloureux, destructeur et qui est associé à une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire (2) d'où l'intérêt de pouvoir aboutir rapidement au diagnostic et à l'instauration d'un traitement de fond.

Il s'agit d'une maladie chronique caractérisée par des dépôts de cristaux d'urate monosodique au sein des articulations résultant d'un excès d'apport et/ou d'un défaut d'élimination de l'urate avec souvent une composante génétique majeure (mutations transporteurs notamment rénaux ABCG2, URAT1, rares déficits en HGPRT...) (3)(4)

L'hyperuricémie chronique supérieure à 360 μ mol/L ou 60mg/L entraîne une saturation du plasma en urate de sodium à 35°C et une cristallisation en cristaux d'urate monosodique.

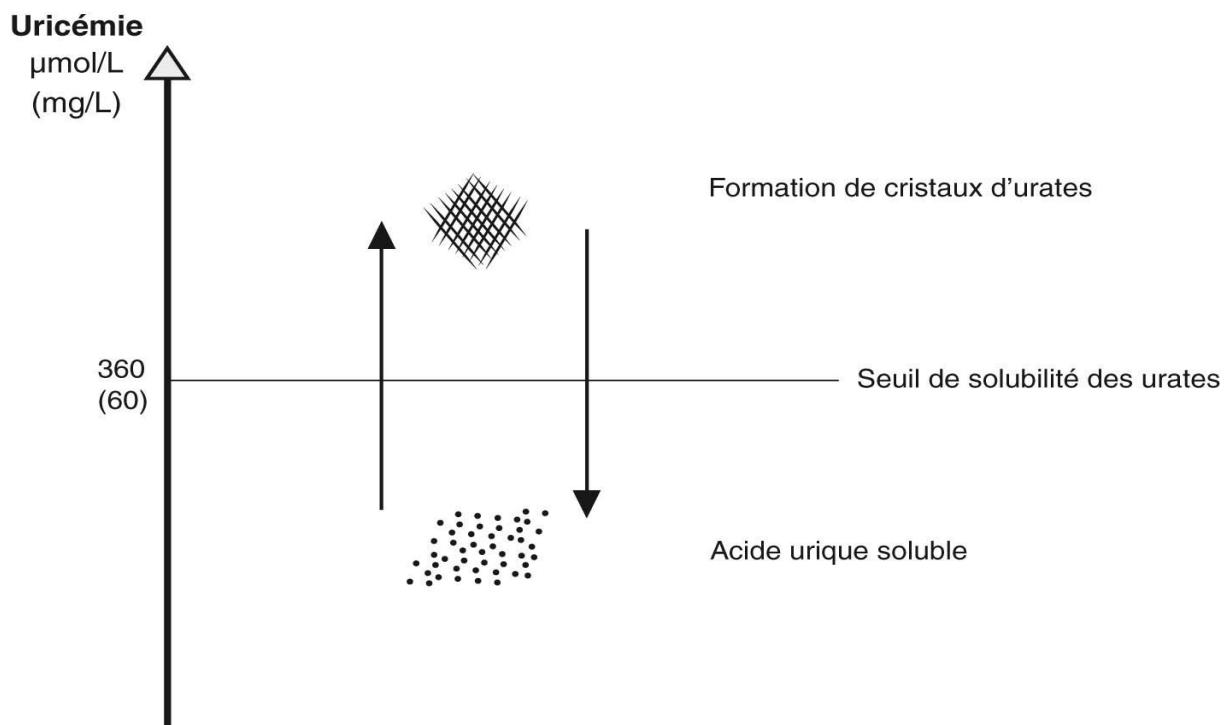


Schéma de la cristallisation de l'urate à 35°C selon le COFER

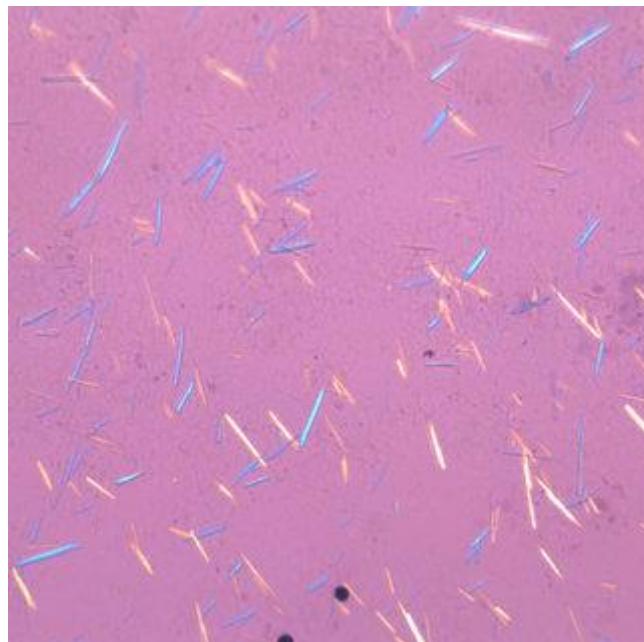
Ces microcristaux d'urate monosodique libérés dans les articulations sont responsables d'accès articulaires aigus via notamment l'activation de l'inflamasome (5) et avec le temps de constitution de dépôts tissulaires en amas appelés tophus.

Le diagnostic repose sur :

- Le terrain : souvent homme de plus de 40 ans ou femme ménopausée, antécédents familiaux, prise de diurétiques, écarts nutritionnels (consommation d'alcool, régime riche en protéines animales ...) syndrome métabolique, insuffisance rénale.
- L'anamnèse qui doit faire rechercher la présence de crises antérieures caractéristiques (début brutal, maximum des symptômes atteints en 24h, gonflement et rougeur, atteinte de la 1ere MTP, sensibilité à la colchicine, résolution spontanée).
- La présence de tophus (hélix, coude, tendons patellaires, IPD...).

- L'uricémie supérieure à 60mg/L (360µmol/L) mais qui peut être normale lors des accès aigus.
- L'imagerie qui se développe de plus en plus avec la pratique de l'échographie et l'avènement du scanner double énergie.

Le gold standard reste la mise en évidence de cristaux d'urate monosodique dans le liquide articulaire, pathognomonique de goutte.



Cristaux d'urate monosodique en microscopie optique (6)

Le diagnostic de goutte a fait l'objet d'un travail en 2015 aboutissant à des nouveaux critères diagnostic selon l'ACR et l'EULAR (7) où l'on voit apparaître la place de l'imagerie dans la goutte qui peut s'avérer être une aide au diagnostic notamment le scanner double énergie.

Il s'agit d'un score réservé aux patients ayant présenté au moins un épisode de gonflement articulaire sans preuve microcristalline avec un maximum de 23 points, le patient peut être classé comme goutteux si le score est supérieur ou égal à 8.

2015 ACR/EULAR Gout Classification Criteria

Criteria		Categories	score
C L I N I C A	Pattern of joint/bursa involvement	Ankle OR midfoot (mono-/oligo-)	1
		1 st MTP (mono-/oligo-)	2
	Characteristics of episode(s) ever	One characteristic	1
		Two characteristic	2
		Three characteristics	3
	Time-course of episode(S) ever	One typical episode	1
		Recurrent typical episodes	2
	Clinical evidence of tophus	Present	4
	L A B	6 - <8 mg/dL	2
		8 - <10 mg/dL	3
		≥ 10 mg/dL	4
I M A G E	Imaging evidence of urate deposition	Present (U/S DCS or DECT)	4
	Imaging evidence of gout-related joint damage	Present (X-ray gouty erosion)	4
SUA<4: -4 / MSU-ve: -2		Maximum Total Score	23

Score ≥ 8 ⇒ High sensitivity (92%) and specificity (89%)

Arthritis Rheumatol. 2015;67:2257-68

ACR-EULAR gout classification criteria (7)

Ce score est essentiellement développé à des fins de recherches et non pas pour la pratique courante, où il est toutefois performant avec une la sensibilité et spécificité autour de 0.85 et 0.78 allant jusque 0.92 et 0.89 dans certaines études (8).

On retrouve notamment dans ce score les caractéristiques classiques de la crise de goutte citées précédemment, l'atteinte de la première MTP ou du tarse, l'élévation +/- importante de l'uricémie, la résolution ad-integrum après la poussée, l'imagerie avec la mise en évidence de dépôts en scanner double énergie ou de double contour échographique rapportant 4 points et la mise en évidence d'érosions radiographiques typiques.

2) Traitement de fond

Au-delà de la prise en charge des manifestations inflammatoires de la maladie, le traitement de fond de la goutte vise à dépléter les dépôts cristallins des tissus et articulations. Une fois déplétés, il ne peut plus y avoir de crises inflammatoires, et seules peuvent persister d'éventuelles douleurs séquellaires d'atteintes structurales articulaires. Pour obtenir cette déplétion, le principe général « chimique » est d'abaisser l'uricémie sous le seuil de cristallisation de l'urate, permettant ainsi l'arrêt de la production des cristaux d'urate monosodique et surtout la dissolution progressive de ceux existants. Ainsi, les recommandations de la société française de rhumatologie proposent une cible d'urate inférieure à au moins 60mg/L et si possible <50mg/L pour garantir une déplétion efficace. (9) (10)

Le traitement de la goutte repose sur l'association d'un traitement de fond hypouricémiant avec en première intention les inhibiteurs de la xanthine oxydase (IXOs) allopurinol et febuxostat plus ou moins associés (ou remplacés si intolérance aux IXOs) par les uricosuriques probénécide et benzboromarone.

A ce traitement de fond, un traitement prophylactique des accès aigus est associé avec en premier lieu la colchicine qui peut être remplacée par les AINS ou la corticothérapie en cas de mauvaise tolérance sous réserve de l'absence de contre-indication chez des patients ayant souvent des comorbidités cardio-vasculaires.

En dernier lieu, en cas d'impossibilité d'utiliser les traitements précédents il est possible d'avoir recours aux thérapeutiques anti-IL1 (canakinumab et anakinra).

3) Place de l'imagerie dans la prise en charge

a) Généralités

L'imagerie occupe donc une part de plus en plus importante dans la prise en charge de la goutte et notamment dans les critères diagnostiques.

En effet, la ponction articulaire avec mise en évidence de cristaux d'urate monosodique demeure l'examen de référence pour le diagnostic mais reste un examen invasif, parfois douloureux, non systématiquement réalisable en cas d'articulation difficile d'accès et dont l'analyse du liquide articulaire est soumise à certaines contraintes techniques (11).

Par ailleurs, les patients sont souvent rencontrés en inter-critique ce qui rend impossible la réalisation d'une ponction articulaire, d'où l'intérêt de développer des techniques diagnostiques non invasives notamment par imagerie pouvant mettre en évidence une preuve microcristalline par un autre moyen que la ponction.

Il y a 3 principales techniques d'imageries pouvant être utilisées dans la goutte : la radiographie standard, l'échographie articulaire et plus récemment le scanner double énergie.

De manière plus anecdotique, l'IRM et le TEP scanner peuvent retrouver des arguments pour une pathologie goutteuse mais sont peu utilisés en pratique courante.

b) La radiographie standard :

La radiographie articulaire ne montre que tardivement des signes d'arthropathie goutteuse avec notamment des géodes et encoches épiphysaires classiquement en « hallebarde » avec conservation prolongée de l'interligne articulaire.

La sensibilité de la radiographie pour la détection de goutte est d'environ 30% (chiffre probablement surestimé par le fait que les études ont été réalisées sur des malades présentant de longues durées de symptômes) (12) et les premiers signes d'arthropathie goutteuse peuvent mettre jusque 15 ans avant de se manifester (13).

A la phase aigüe, la radiographie peut démontrer des signes indirects tel qu'un gonflement des tissus mous péri-articulaire aspécifique puis avec le temps mettre en évidence des érosions caractéristiques avec liséré périphérique condensant à type de macro-géode souvent causées par l'extension intra-osseuse d'un tophus affectant d'abord les marges de l'articulations respectant ainsi longtemps l'interligne articulaire (14).

Les techniques d'imagerie plus modernes détectent la présence de goutte souvent bien avant l'apparition de ces anomalies radiographiques.

La radiographie standard garde une place importante dans le diagnostic différentiel notamment avec le rhumatisme à cristaux de pyrophosphate de calcium ou d'autres rhumatismes inflammatoires chroniques notamment en cas de présentation polyarticulaire.



Erosions goutteuses typiques du premier rayon des 2 pieds avec géodes, arthropathie destructrice des 1ere MTP et IP selon le COFER.

c) L'échographie

L'utilisation de cet examen augmente du fait de son accessibilité, son coût relativement faible, l'absence d'irradiation et son côté dynamique.

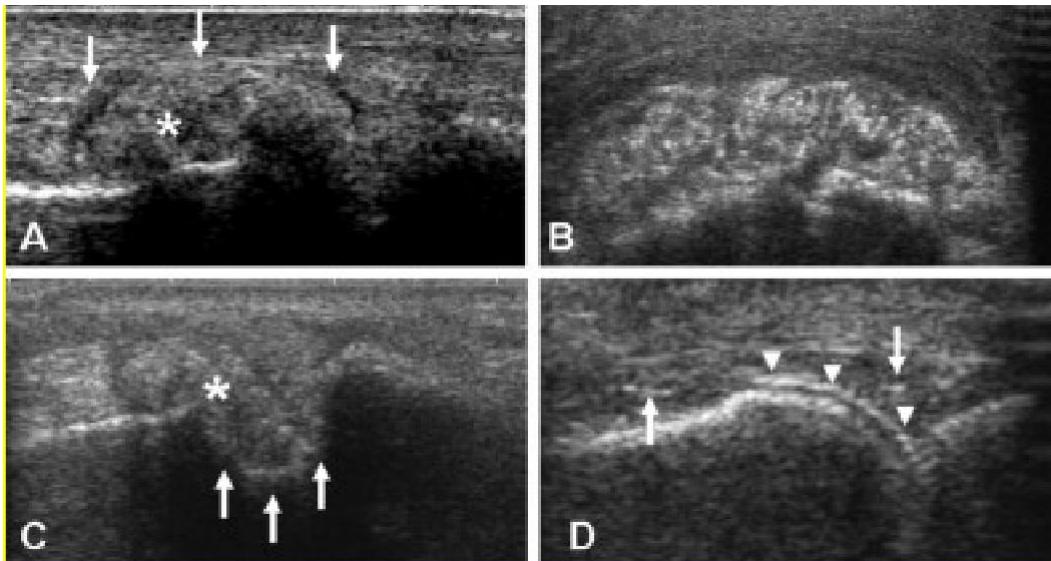
L'échographie avec doppler couleur peut être utile en cas de doute sur la présence d'un épanchement ou d'un épaissement synovial à l'examen clinique, c'est un examen dynamique permettant également de guider une éventuelle ponction articulaire en cas d'articulation difficile d'accès.

L'échographie articulaire chez un patient goutteux va permettre parfois de mettre en évidence des lésions plus spécifiques de goutte (15) telle que la présence de tophus infra clinique ou d'images en « double contour » correspondant à des dépôts uratiques présents à la surface du cartilage qui apparaît donc hyperéchogène.

On retrouve volontiers ces images en double contour en regard des MTP, des articulations talo-crurales ou fémoro-patellaires.

On peut voir parfois une image en « tempête de neige » caractérisée par un aspect hétérogène du liquide articulaire en cas d'épanchement avec spots hyperéchogènes correspondant à des agrégats de cristaux d'urate monosodique, mobiles en cas de dépression du liquide articulaire avec la sonde donnant cette image de tempête de neige, fortement évocateur de crise de goutte notamment en cas d'hyperémie en doppler en regard de l'épanchement,(16) ce signe possède cependant une plus grande variabilité inter-observateur que les deux précédents.

L'échographie a une sensibilité et une spécificité d'environ 69% et 92% pour la détection de tophus intratendineux(17). Cet examen a également un intérêt au cours du suivi permettant de mettre en évidence une diminution en taille des tophus ou une disparition des doubles contours corrélée à la réponse au traitement, (18) la diminution d'au moins 50% des tophus en échographie à 6 mois est prédictif d'un moindre risque de crise à l'arrêt du traitement prophylactique (19). Cet examen reste cependant opérateur dépendant et influencé par l'échogénicité du patient et de la zone d'intérêt.



- 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).

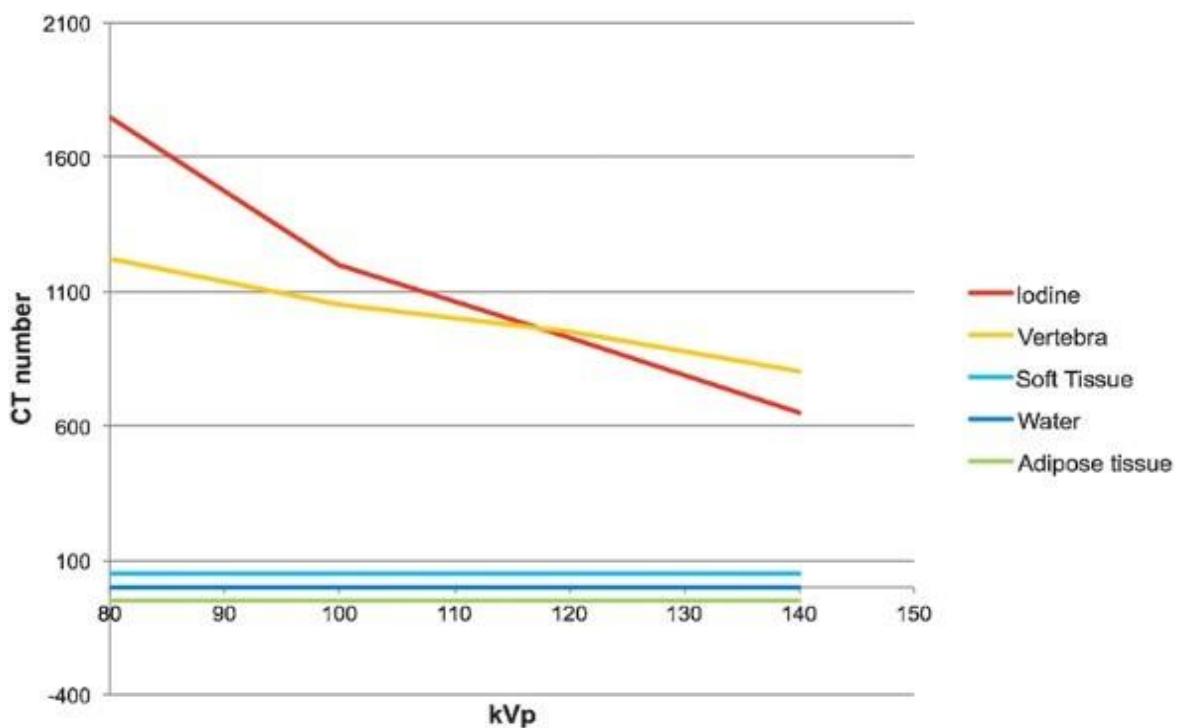
4) Scanner double énergie

Le scanner double énergie est un examen relativement récent en rhumatologie ayant permis une grande avancée dans la compréhension et la prise en charge de la goutte permettant une preuve microcristalline non invasive et une quantification des cristaux d'urate déposés au sein des tissus mous chez les patients goutteux.

a) Principe du scanner double énergie :

L'atténuation des rayons X en scanner représentée en unité Hounsfield (UH), est dû à deux types d'interactions entre le faisceau de rayons X et les tissus : l'effet photoélectrique qui prédomine à basse énergie et l'effet Compton, représenté par la densité électronique qui lui prédomine à haute énergie.

Un matériau de numéro atomique Z élevé dépend fortement de l'effet photoélectrique et aura donc une variation importante de son coefficient d'atténuation en fonction de l'énergie des rayons X à l'inverse d'un matériau de faible numéro atomique dépendant peu de l'effet photoélectrique et n'ayant donc pas de variation significative du coefficient d'atténuation en fonction de l'énergie des rayons X.



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 fortement de l'énergie du faisceau X, en raison de l'effet photoélectrique (20)

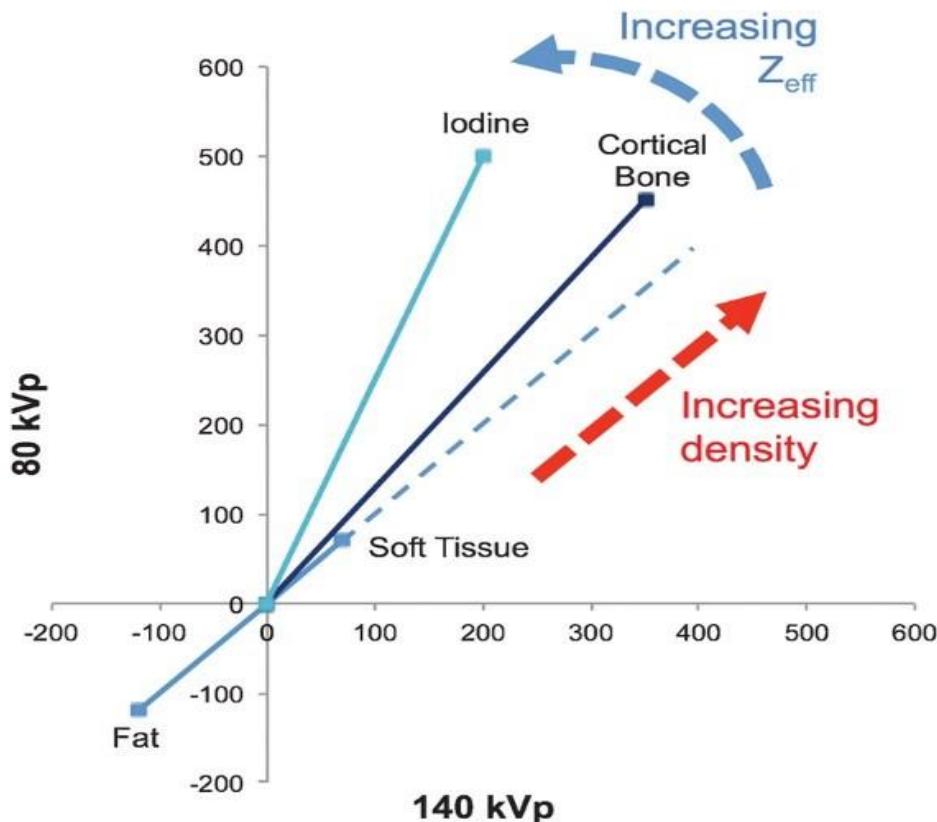
Le DECT repose sur une technique utilisant l'effet photoélectrique et la densité électronique d'un matériau de numéro atomique Z sur ses caractéristiques d'atténuation des rayons X à 2 niveaux d'énergie.

L'émission de 2 rayons d'énergies différentes va permettre d'obtenir un coefficient d'atténuation, spécifique de la composition chimique des structures traversées. Ce sont les 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 discriminant les différentes structures, permettant de les reporter sur un graphique.

Ainsi, un matériau ayant un numéro atomique Z élevé comme le calcium contenu dans l'os aura une grande différence d'atténuation en fonction du niveau d'énergie des rayons X en raison d'une grande sensibilité du calcium à l'effet photoélectrique, prédominant à faible énergie.

Cela, mis en contraste avec un matériel de faible numéro atomique Z comme l'urate monosodique ou les tissus mous qui possèdent une plus petite différence d'atténuation des rayons X à deux énergies différentes dû à une faible dépendance à l'effet photoélectrique, va permettre grâce à un scanner émettant 2 types de rayon X l'un à faible énergie (80kV) l'autre à fort énergie (140kV) d'obtenir des données permettant de différencier le calcium de l'urate monosodique et des tissus mous et ainsi de révéler les sites de déposition des cristaux au sein des tissus au moyen de reconstitution d'images 3D.

Typiquement, l'urate, tout comme les tissus mous environnant est atténué de manière similaire par le rayon de basse et haute énergie, l'urate monosodique va donc se retrouver sur une ligne spécifique du graphique ou les 2 atténuations obtenues par les 2 énergies émises sont équivalentes au contraire du calcium plus fortement atténué à faible énergie (en raison d'un effet photoélectrique prédominant), se déplaçant donc différemment sur le graphique.



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 dépend fortement de l'effet photo électrique : plus le Z est élevé, plus la pente est élevée par rapport à la Baseline représentée par la ligne en point brisé (UH de l'eau et des tissus mous qui ont un Z comparable, restant identique même avec une variation d'énergie). L'emplacement d'un pixel donné sur la courbe dépend de la densité, caractéristique de l'effet Compton

(21)

Le logiciel de traitement va ensuite distinguer ce qui est atténué de manière similaire ou différente par les 2 rayonnements et permettre d'obtenir une signature chimique d'une lésion.

L'urate pourra être distingué des tissus mous environnant en raison d'une densité électronique différente.

Les reconstructions d'images peuvent par la suite automatiquement afficher des voxels contenant de l'urate qui par convention seront colorés en vert sur une machine de la marque Siemens.

En pratique, les 2 rayons peuvent être envoyés en même temps ou l'un après l'autre.

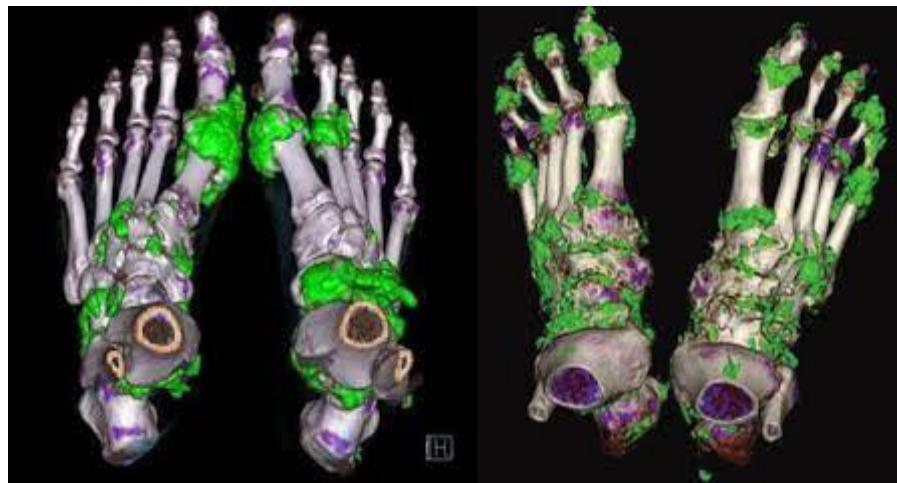
L'urate ne peut pas être simplement identifié par un scanner d'un seul niveau d'énergie en raison de la variabilité des unités Hounsfield absolues entre différents scanner, toutefois la majorité des scanners actuels peuvent réaliser de la double énergie.

L'algorithme utilisé pour identifier l'urate à partir de l'ensemble de ces données repose sur un étalonnage fin adapté à chaque scanner afin de minimiser notamment les artefacts responsables de faux positifs.(22)

b) Rôle diagnostic du scanner double énergie :

Le pouvoir diagnostic du scanner double énergie dans la goutte a été démontré et son utilisation intégrée depuis 2015 aux critères diagnostic de goutte.

Il permet chez les patients goutteux dans le cadre d'un diagnostic difficile, notamment avec impossibilité de réaliser une ponction articulaire, d'obtenir une preuve microcristalline.

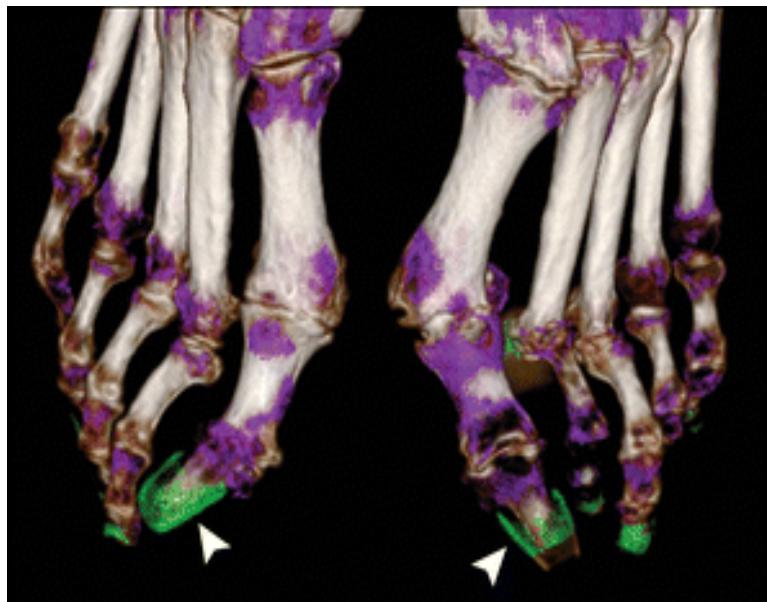


Volumineux dépôts uratiques représentés en vert mesurés en DECT

Plusieurs études comprenant des méta-analyse évaluent la sensibilité du scanner double énergie entre 84 et 88% pour une spécificité allant jusque 90% (23) (24)

Le DECT semble moins sensible que l'échographie notamment au début de la maladie mais plus spécifique. (25)

La faiblesse du scanner double énergie repose sur la possibilité de faux positifs pouvant altérer la spécificité notamment en raison de la présence d'artéfacts, restant cependant identifiable par un lecteur expérimenté en post traitement de l'image (notamment en regard des ongles, en cas de présence de matériel, épaisseissement de la peau, tendons fléchisseurs, mouvements...) (26) (27)



Exemple d'artéfacts unguéaux (tête de flèche) (28)

Il y a également une sensibilité plus faible en cas de goutte d'évolution récente, au stade précoce de la maladie (<3ans) (29).

En effet, la sensibilité du scanner double énergie augmente en cas de longue durée d'évolution, présence de tophus ou d'érosions osseuses.(30)

Le scanner double énergie entraîne une irradiation plus importante que les autres moyens d'imagerie conventionnels utilisés dans la goutte, cependant l'irradiation reste équivalente à celle des scanners conventionnels.

La mise en évidence de dépôts uratiques en scanner double énergie doit être associée à une symptomatologie compatible avec une crise de goutte pour confirmer le diagnostic, en effet jusqu'à 20% des patients ayant une hyperuricémie asymptomatique peuvent avoir des dépôts d'urates en scanner double énergie sans pour autant faire de crise de goutte.(31)

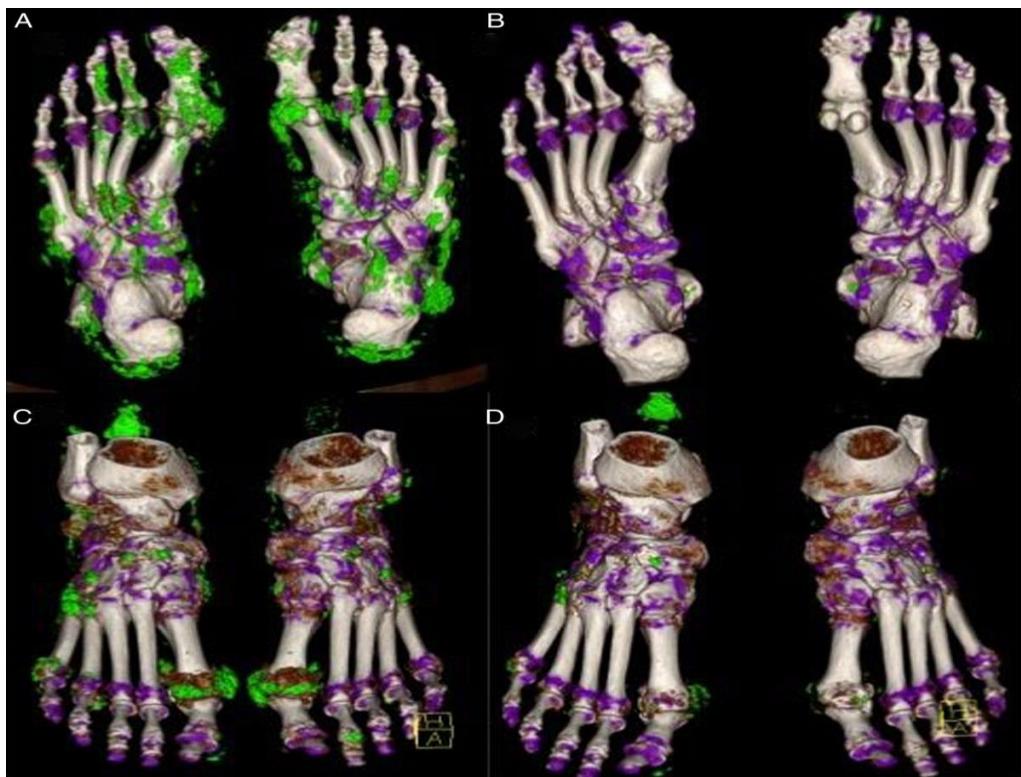
Le DECT diffère des autres méthodes d'imagerie par sa capacité à quantifier et localiser les dépôts d'urate avec une bonne résolution et a désormais sa place dans le diagnostic de certaines gouttes, ses limites principales reposent sur sa sensibilité diminuée au stade précoce de la maladie et la possibilité de faux positifs en raison d'artéfacts.

c) Intérêt pronostic du scanner double énergie et au cours du suivi :

Non seulement le DECT va permettre d'identifier les cristaux mais également de les quantifier et donner une estimation précise du volume global de cristaux pouvant avoir un intérêt pour le suivi et le pronostic. (32)

Les dépôts d'urate monosodique mesuré en scanner double énergie sont diminués au cours du suivi après utilisation d'un traitement de fond hypouricémiant avec une cinétique qui varie d'une étude à l'autre(33)(34).

Une étude norvégienne de 2021 notamment portant sur 187 patients a mis en évidence une diminution des dépôts en scanner double énergie à la cheville et aux pieds à 1 et 2 ans par rapport au scanner initial chez des patients traités par traitement hypouricémiant avec un objectif <60mg/L ou 50mg/L si présence de tophus.(35)



Evaluation du stock uratique en DECT chez 2 patients goutteux à baseline (images A et C) et après 1 an de traitement par pegloticase (images B et D)(36)

Par ailleurs, il semble également exister un lien entre la quantité de cristaux mesurée en scanner double énergie et le risque de crise dans les 6 prochains mois, selon une étude observationnelle lilloise portant sur 78 sujets goutteux un volume uratique élevé aux pieds ($>0.81\text{cm}^3$) est prédictif de la survenue d'au moins une crise dans les 6 mois suivants(37).

Dans l'étude menée par Dalbeth et al en 2018 (36), le nombre de crises passées sur les 6 derniers mois était associé au nombre de cristaux chez des patients déjà traités par allopurinol.

L'évaluation de la quantité de dépôts d'urate monosodique pourrait donc avoir un intérêt pronostique permettant de définir différents phénotypes de patients goutteux en identifiant les patients les plus à risque de crise au diagnostic selon la quantité de dépôts.

Cependant, à l'inverse la signification clinique d'avoir un DECT initial avec de faibles dépôts demeure méconnue : y aurait-il moins de crise à l'initiation du traitement hypouricémiant ? L'obtention de la cible d'uricémie est-elle plus « facile » et rapide ? Peut-on se permettre de raccourcir ou alléger la prophylaxie ?

Le DECT au cours du suivi pourrait potentiellement permettre d'identifier les patients à risque de crise à l'initiation du THU et les patients à risque d'échec d'obtention de l'uricémie cible selon les dépôts initiaux d'UMS.

In fine, le DECT permettrait de distinguer les patients goutteux « faciles à traiter » de ceux « difficiles à traiter » et d'optimiser la prise en charge en la personnalisant selon le patient.

Par ailleurs, les paramètres pouvant influencer la cinétique de déplétion des cristaux d'urate monosodique en scanner double énergie n'ont pas été étudiés à l'heure actuelle.

En effet, Les premières études publiées sur la déplétion des cristaux sous THU en DECT ont donné des chiffres décevants, avec en moyenne la persistance de plus de 50% des stocks initiaux y compris au-delà de 18 mois (34,38) tandis que les dépletions sous pégloticase (enzyme uricase conjuguée prescrite par voie intra-veineuse non commercialisé en France à ce jour) sont beaucoup plus impressionnante(36).

Bien que cette déplétion très partielle sous THU conventionnel bien conduit soit certainement sous-estimée (discordante avec nos observations cliniques, expliquée par la probable intégration de patients avec très faibles volumes initiaux en partie artéfactuels à baseline), il est très probable que la cinétique de déplétion des stocks uratiques ne soit pas exclusivement induite par la chimie et intègre des éléments biologiques favorisant ou freinant la solubilisation des cristaux. Ceci n'a pour l'heure pas été étudié.

Le DECT peut également être utilisé en consultation à visée illustrative chez ces patients souvent peu observant pour leur faire prendre conscience de la quantité de dépôts et de l'évolution de ceux-ci avec le traitement.

En terme de risque cardio-vasculaire, le DECT pourrait permettre une estimation du risque cardio-vasculaire chez les patients goutteux, la présence de dépôts de cristaux d'urate monosodique en DECT étant associé à un surrisque de mortalité notamment cardiovasculaire(39), la question de la possibilité de mettre en évidence des cristaux dans la paroi artérielle demeure cependant ouverte.

L'objectif de ce travail est de déterminer le caractère prédictif du scanner double énergie négatif dans l'évolution clinique de la goutte ainsi que les paramètres influençant la déplétion des cristaux d'urate monosodique en scanner double énergie chez des patients goutteux au cours du suivi.

Article 1 :

**Are patients with gout with negative Dual-energy CT
for MSU crystal deposition easy-to-treat ?**

II. Are patients with gout with negative Dual-energy CT for MSU crystal deposition easy-to-treat?

Victor Laurent MD¹, Charlotte Jauffret MD¹, Vincent Ducoulombier MD¹, Aurore

Pacaud MD¹, Julie Legrand MD², Stéphane Verdun BsC³, Laurène Norberciak BsC³,

Jean-François Budzik MD PhD², Tristan Pascart MD PhD¹.

¹ Department of Rheumatology, Hôpital Saint-Philibert, Université Catholique de Lille, Lomme, France

² Department of Radiology, Hôpital Saint-Philibert, Université Catholique de Lille, Lomme, France

³ Research Department – Biostatistics and Methodology, Hôpital Saint-Philibert, Université Catholique de Lille, Lomme, France

Corresponding author: Dr Victor Laurent – Service de Rhumatologie – Hôpital Saint-Philibert – rue du Grand But – 59160 Lomme – France – tel.: + 33 3 20 22 50 59 – Fax: + 33 3 20 22 38 76 – email: victorlaurent59@aol.fr

Word count: words, figure, tables, references

Funding/Support: The DECTUS study has received funding from Horizon Pharmaceutical and the Lille Catholic Hospitals.

Disclosures: TP has received research support from Horizon Pharmaceuticals and Chugai; TP has also received personal speaker and advisory fees from Novartis and Menarini. CJ, AP, VD, JL, SV, LN and JFB have no disclosures.

Author contributions: VL, TP, JFB, LN, SV: Study conception and design, development of study protocol, review of statistical analyses; VL, CJ, AP, VD, JFB, JL, TP, JL: data collection; VL and TP: writing the first draft of the manuscript; CJ, AP, LN,

VD, JL, SV, JFB: critical revisions and submission of the manuscript, approval of the final manuscript version.

Keywords: gout; dual-energy computed tomography; monosodium urate; serum urate

1) Abstract:
Objectives

To determine the clinical associations and predictive value of two thresholds of negative dual-energy CT (DECT) for MSU crystal deposition in gout patients initiating urate lowering therapy (ULT).

Methods

Patients from the CRYSTALILLE cohort with a diagnosis of gout naïve to ULT with baseline DECT scans of knees and feet were selected. Two thresholds of positivity for DECT detection of MSU crystal deposition were considered ($<0.01\text{cm}^3$ and $<0.1\text{cm}^3$). Baseline characteristics and outcomes after ULT initiation associated with both thresholds of negative DECTs were compared to those of patients having positive DECT scans.

Results:

211 patients aged 66.2 years [57; 75.8] with a symptom duration of 3 years [0; 7.8] were included. 38/211 (18%) and 90/211 (43%) had negative DECT scans for the 0.01 and 0.1cm^3 thresholds, respectively. Factors associated negative DECT scans were younger age, shorter symptom duration, and absence of cardiovascular disease for both volume thresholds. The $<0.1\text{cm}^3$ threshold only was also associated with fewer subcutaneous tophi (8% vs 33%, $p<0.001$), less crystal-proven gout (22% vs 40%, $p<0.01$), lower SU levels (8.0mg/dl [7.35; 9.4] vs 8.9mg/dl [7.5; 10.0], $p<0.05$) and fewer joints with the ultrasound double contour sign (1 [0; 2] vs 2 [1; 3], $p<0.01$). 9/39 (23.1%), 3/26 (11.5%), and 1/18 (5.6%) of patients with $<0.1\text{cm}^3$ MSU crystals were still flaring at 6, 12 and 24 months, respectively, compared to 18/45 (40.0%), 9/36 (25.0%) and 2/18 (11.1%) patients with $\geq0.1\text{cm}^3$ ($p>0.05$).

Overall, 95 patients (68.3%) reached SU levels <6.0mg/dl and 68 (48.9%) <5.0mg/dl, without any difference between positive and negative DECTs.

Conclusion

Patients with gout without detectable MSU crystal deposits on DECT exhibit milder diseases and a lower comorbidity burden. They do not exhibit particularly easy-to-treat hyperuricemia, but may have a lower risk of flares.

2) Introduction

Gout is the most common inflammatory arthritis worldwide with a prevalence of 0.9% in France and up to 4% in the USA(1). The disease is caused by the deposition of monosodium urate (MSU) crystals after prolonged hyperuricemia(2). The immune response to these MSU crystal deposits can cause gout flares and chronic arthritis(3). The aim of the management of gout is to obtain the complete dissolution of MSU crystals through a sustained decrease in serum urate (SU) levels using a urate-lowering therapy (ULT)(4). The targeted SU level should be below 6.0mg/dl(5,6), the threshold of urate supersaturation at 35°C, and some international societies suggest to aim for below 5.0mg/dl to obtain more efficient and rapid crystal dissolution(4). Higher MSU crystal burdens have been associated with an increased risk of flares(7,8). Higher MSU crystal volumes may explain the association between gout and cardiovascular comorbidities(9,10), type 2 diabetes(11), new CV events and overall mortality(12)

Patient adherence to the treatment could be difficult sometimes, in particular at the start of the treatment because the introduction of ULT is a critical period during which there is a high risk of flares, at least during the first six months, due to the suspected mobilisation of intra-articular MSU crystal deposits exposing crystals to resident synoviocytes inducing acute inflammatory response(13). Moreover, not all patients have similar gout severity, and there are “difficult-to-treat” patients(14) with refractory inflammatory disease activity (i.e. lasting or frequently recurring flares despite prophylaxis and/or patients not attaining the target SU level despite well-conducted ULT). Inversely, some patients present with diseases which seem easier to treat. The prognosis of patients at the baseline of their management in terms of ‘difficult’ or ‘easy-to-treat’ gout is not always clear.

Dual-energy computed tomography (DECT) uses two X-ray beams from two different energy levels providing two attenuations, the combination of which provides some characterization of the chemical property of a material, allowing to distinguish urate deposit from bone structure(15). DECT is fully recognized in the diagnostic setting of gout(16,17) and the prognostic value of DECT in predicting the risk of flares and comorbidity onset is being actively explored(7,12).

The first studies based on prognosis of MSU crystal deposits measured by DECT have shown that a significant volume ($\geq 0.81\text{cm}^3$) of MSU crystals in the feet was associated with a higher risk of flares in the next 6 months in 78 patients suffering from gout, ULT naive or not(7). The same conclusions were found in an another study(18) where the number of flares from the past 6 months was associated with the volume of crystals on DECT in patients already treated with allopurinol. These studies did not address the possibility of future flares in patients with unmeasurable MSU crystal deposition on DECT scans at baseline, particularly in patients naive to ULT treatment. Additionally, it is unknown whether the initial volume of MSU crystals measured with DECT will be a predictor of the difficulty of achieving the SU level targets. There is no current consensus over what a negative DECT scan for MSU crystal deposition is, and the specificity (and sensitivity) of the device depends on the chosen settings of the post-processing software(19). In default settings, millimetric lesions are usually considered artefactual and some known artefacts need to be removed manually by the reader (e.g. nail beds), but the minimal global volume above which the reader can confidently assume some of the volume at least is genuinely composed of MSU crystals is unclear.

The aim of this study was to determine the predictive value of two thresholds of negative DECT for MSU crystal deposition on the clinical progression of gout patients naive to ULT.

3) Methods

Study population

Our study population was selected from the CRYSTALILLE cohort, which is an inception cohort of patients newly referred with a clinical suspicion or diagnosis of crystal-induced arthropathy with baseline DECT scans. Patients with a diagnosis of gout according to the 2015 ACR/EULAR gout classification criteria(16) naive to ULT (i.e. not having received any ULT over the past year and having started ULT for a maximum of 1 month before the DECT scans) were included.

The study was approved by the French ethics committee CPP Sud-Est III (EudraCT 2020-A01269-30) and patients provided consent by non-objection to the information letter.

Baseline and follow-up visit

The baseline visit included a structured clinical assessment and data collection: demographic data, gout history (date of diagnosis, number of flares, flare prophylaxis), comorbidities, other treatments and laboratory data including SU and kidney function. A DECT scan of the knees and ankles/feet was performed for each patient no more than 2 weeks after the baseline visit.

Patients were managed using conventional urate-lowering therapy (ULT) using a treat-to-target strategy with an SU level target of below 6.0mg/dl and at best below 5.0mg/dl according to French guidelines(4). All patients were treated with ULT after the baseline visit as per French guidelines. ULT was then optimized remotely and at each in-person visit by the treating physician according to SU level measurement reports.

Follow-up visits were planned every 6 months, during which flare occurrences since the previous visit were recorded, and current treatments and laboratory results including SU levels and estimated glomerular filtration rates (eGFR) were noted.

Imaging protocol

DECT scans were performed using a single-source CT system (Somatom Definition Edge; Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) with a previously described protocol(12).

DECT images were post-processed and analysed using the 'gout' software (syngo.via VB10B; Siemens Healthineers): volumes of MSU crystal deposition were noted after careful retrieval of artefacts. Two thresholds of positivity were used for the DECT: $\geq 0.01\text{cm}^3$ and $\geq 0.1\text{cm}^3$. Although a volume less than 0.01cm^3 is commonly accepted as an artefactual value(20), we chose a 0.1cm^3 threshold to reduce the false positive rate.

Outcomes

The primary outcome was the difference in the number of patients presenting with at least one flare at 6, 12 and 24 months between patients with baseline negative or positive DECT scans for MSU crystal deposition according to the two predefined thresholds of ≥ 0.01 and $\geq 0.1\text{cm}^3$.

Secondary outcomes were the number of patients reaching the $<6.0\text{mg/dl}$ and $<5.0\text{mg/dl}$ targets, the time to reaching the SU level targets, the high or low dose (i.e. allopurinol dosage $<400\text{mg/l}$, febuxostat dosage $<120\text{mg/l}$) required to reach the SU level targets, and flare prophylaxis duration (considered long if >6 months) between

patients with baseline negative or positive DECT scans for MSU crystal deposition according to the two predefined thresholds of ≥ 0.01 and $\geq 0.1\text{cm}^3$.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using R software version 4.3.0.

Qualitative variables were described as numbers and percentages, quantitative variables as mean (SD) or medians [Q1-Q3 interquartile range]. Characteristics and outcomes of patients with negative and positive DECT for MSU crystal detection were compared, and according to the predefined threshold of interest ($<0.01\text{cm}^3$ or $<0.1\text{cm}^3$). For quantitative variables, Student's t-test was performed for normal variables and Mann-Whitney-Wilcoxon tests for other variables. For qualitative variables we used Chi-2 tests or Fisher's exact test in case of a small sample size.

Time to achieve the SU level target was compared between both groups by using the log-rank test and represented by Kaplan-Meier curves. Probability of failure to reach the objectives at 2 years and the time point where 50% of patients reached the objective were calculated. Statistical significance was set at a p-value <0.05 .

4) Results

Study population

Among the 334 patients with gout who were included in the CRYSTALILLE cohort between January 2016 and November 2022, a total of 211 patients naive to ULT were selected for this study. Patients' characteristics are detailed in **Table 1**. The median age of our study population was 66.2 years [57; 75.8]. At baseline, the median symptom duration of gout was 3 years [0; 7.8] and median time since

diagnosis of gout was 0.2 years [0; 6.4]. Baseline median serum urate level was 8.5mg/dl [7.42; 9.8] and 47 patients (22.5%) presented with subcutaneous tophi. The baseline median number of flares per year was 2 [1; 3]. Median MSU crystal volume measured by DECT was 0.1cm³ [0; 0.9], 38 patients (18%) having a volume <0.01cm³ and 90 patients (42.7%) a volume <0.1cm³.

Factors associated with a positive DECT

Bivariate associations between patients' characteristics and baseline DECT scan detection of MSU crystal deposits according to ≥0.01 and ≥0.1cm³ thresholds are detailed in **Table 1**.

Patients with negative DECT scans for MSU crystal deposition with both predefined thresholds were younger with shorter symptom durations. The median time since the start of gout disease in the positive group was 3 to 4 years versus 0.2 years in the negative group, which also had fewer cardiovascular diseases. In patients with less than 2 years of disease duration (n=88), 23 (26.1%) had DECT scans that were negative for MSU deposition for the <0.01cm³ threshold and 47 (53.4%) for the <0.1cm³ threshold, compared to 13 (11.3%) and 39 (33.9%) respectively for patients with over 2 years of symptoms ($p=0.01$ and <0.01) (**Figure 1**).

Only the <0.1cm³ threshold was associated with fewer subcutaneous tophi (8% vs 33%, $p<0.001$), less crystal-proven gout (22% vs 40%, $p<0.01$), lower SU levels (8.0mg/dl [7.35; 9.4] vs 8.9mg/dl [7.5; 10.0], $p<0.05$) and with a lower number of joints showing the ultrasound double contour sign (1 [0; 2] vs 2 [1; 3], $p<0.01$).

Occurrence of flares and prophylaxis

Neither volume threshold of DECT scans positivity for MSU deposition was associated with the number of flares in the past 6 months or year before ULT

initiation. A higher percentage of patients with MSU crystal volume $<0.01\text{cm}^3$ had flared before each visit during follow-up compared to patients with volumes $\geq0.01\text{cm}^3$ but without reaching statistical significance. Conversely, patients with MSU crystal volume $<0.1\text{cm}^3$ flared less than those with volumes $\geq0.1\text{cm}^3$, without reaching statistical significance (**Figure 2**). Patients with $<0.01\text{cm}^3$ of MSU crystal deposition received long flare prophylaxis with colchicine (>6 months) in 5/21 (23.8) of cases, compared to 16/95 (16.8%) for those with MSU crystal volume $\geq0.01\text{cm}^3$ ($p=0.53$). Patients with $<0.1\text{cm}^3$ of MSU crystal deposition received long flare prophylaxis in 7/50 (14.0%) cases, compared to 14/66 (21.2%) for those with MSU crystal volume $\geq0.1\text{cm}^3$ ($p=0.45$).

Achievement of serum urate level target

Overall, 95 patients (68.3%) eventually reached the $<6.0\text{mg/dl}$ SU level target and 68 (48.9%) obtained an SU level $<5.0\text{mg/dl}$. Probability to fail to reach the SU level goal $<5.0\text{mg/dl}$ at 2 years was 51% IC95% (38%, 68%) in the negative DECT group for a volume $<0.1\text{cm}^3$ and 40% IC95% (28%, 57%) in the positive group ($p=0.13$). Probability to fail to reach the SU level $<6.0\text{mg/dl}$ at 2 years was 32% IC95% (21%, 48%) in the negative DECT group for a volume $<0.1\text{cm}^3$ and 24% IC95% (15%, 38%) in the positive group ($p=0.45$) (**Figure 3**).

The time when 50% of patients reached the SU level goal was 766 days IC95% [435, -] in the DECT negative group and 573 days IC95% [353, 964] in the DECT positive group. There was no statistically significant differences between both groups in reaching the serum urate level goal in those analyses ($p=0.13$). Survival plots of the probability of not reaching serum urate level targets for each of the two MSU crystal volume thresholds of positivity are presented in Supplementary **Figure 1**.

The proportion of patients reaching the targeted SU levels did not differ between the groups of patients with positive or negative DECT scans for MSU deposits at baseline, for either threshold (**Figure 4A**).

None of the patients with negative DECT scans for the 0.01cm^3 threshold and 4/32 patients (12.5%) negative for the 0.1cm^3 threshold required high a ULT dosage to achieve the SU level below 6.0mg/dl target, compared to 14/55 (25.5%) and 10/35 (28.6%) ($p=0.058$ and 0.19). Patients with negative DECT scans for MSU crystal deposits with either threshold did not require different doses of ULT compared to patients with positive DECT scans. These results are summarized in **Figure 4B**.

We did not find any statistical difference between the two groups for the 0.01cm^3 threshold and for the 0.1cm^3 threshold.

5) Discussion

Our results show that patients with gout with negative DECT scans for MSU crystal deposits are not associated with a particularly prolonged inflammatory activity, although patients with $<0.1\text{cm}^3$ of MSU crystals may tend to flare less throughout the 2 years following ULT initiation. Patients with negative DECT scans for both MSU crystal volume thresholds did not appear to be associated with easy-to-treat hyperuricemia, as SU level targets were reached in similar proportions, with a similar timing and required overall similar doses of ULT. Both MSU crystal volume thresholds of DECT scan positivity were associated with age, cardiovascular diseases and disease durations. The highest threshold ($\geq0.1\text{cm}^3$) seemed to better correlate with clinical and ultrasonographic assessments of MSU crystal burden, which could suggest the presence of false positives with the 0.01cm^3 threshold, which appears to be less clinically meaningful.

Symptom duration, together with a history of cardiovascular disease and hypertension, is the main driver for the negativity or positivity of DECT scans for the detection of MSU crystal deposits. Indeed, median time since the start of gout symptoms was 3 or 4 years in the DECT positive group versus 0.3 years in the DECT negative group. While >90% and 66% of patients with more than 2 years of symptoms had a $\geq 0.01\text{cm}^3$ and $\geq 0.1\text{cm}^3$ volume of MSU crystal deposits respectively, the numbers decreased to 73% and 40% when symptom duration was below 2 years. When the highest minimum volume of significance is chosen to decrease the risk of false positivity, this further supports that DECT seems more useful in patients with a longer disease progression, due to a lack of sensitivity in early disease owing to a lower spatial resolution than ultrasound(21). In addition, the 0.1cm^3 threshold better correlated than the 0.01cm^3 threshold to serum urate levels, as well as clinical and ultrasonographic assessment of crystal burdens, including the double contour sign, which is expected to be more sensitive than DECT lesions. Also, even if the tophus assessment between ultrasound and DECT differs(22), the association between ultrasound tophi and DECT positivity existed only for the 0.1cm^3 threshold. It is therefore likely than DECT scans exhibiting volumes of MSU crystal between 0.01 and 0.1cm^3 are often false positives. Furthermore, clinical outcomes, particularly flare occurrence, seemed better correlated (despite not reaching statistical significance due to a lack of power) when considering the 0.1cm^3 threshold. Patients with DECT negative for MSU crystal deposition do not have particularly 'easy-to-treat' hyperuricemia. Prior research has studied the profile of patients refractory to ULT and has not identified subcutaneous tophi as a factor associated with inadequate response to ULT(23). In our study, detectable MSU crystal deposits on DECT scans did not influence the success of achieving SU level targets or the time to reach them, and did not require prolonged flare prophylaxis. Of note, fewer patients with negative DECT scans for MSU crystal deposition required high

doses of ULT to achieve SU targets in our study, without reaching statistical significance.

We acknowledge limitations to our study. First, while this cohort of ULT naive gout patients is large for an imaging study (>200), a third was lost to follow-up during the first 24 months of management, and the number of patients with negative DECT scans below the 0.01cm^3 threshold was rather small ($n=38$), which limited the power of its associations, and may explain why numerical differences did not achieve statistical significance. Second, DECT post-processing parameters were not optimized, which may decrease specificity for MSU crystal detection, yet we decided to use default settings still used in clinical practice, and chose a 0.01cm^3 threshold commonly accepted as the artefactual value(20) expected to minimize the burden of potentially remaining artefacts. The 0.1cm^3 threshold was chosen to further reduce the false positive rate after manual removal of artefacts. Third, the dosage of ULT considered as low was fixed arbitrarily based on clinical experience.

Gout patients with negative DECT scans for MSU crystals are younger with shorter symptom durations, have fewer cardiovascular diseases and fewer subcutaneous tophi. Taking into account only MSU crystal deposition volumes of $\geq 0.1\text{cm}^3$ may decrease the proportion of false positive deposits, and seems more clinically meaningful than the 0.01cm^3 threshold. Patients with negative DECT scans for MSU crystal deposits do not exhibit particularly easy-to-treat hyperuricemia, but may have a lower risk of flares, although this needs to be confirmed on a larger population.

6) References :

1. Bardin, T., S. Bouee, P. Clerson, et al. Prevalence of Gout in the Adult Population of France. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68: 261-266.

2. Pascart, T. and F. Liote. Gout: state of the art after a decade of developments. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58: 27-44.
3. Pascart T, Lioté F. Gout: state of the art after a decade of developments. *Rheumatology* [Internet]. 13 March 2018 [cited 16 Aug. 2023]; Available at: <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/key002/4934129>
4. Pascart, T., A. Latourte, R. M. Flipo, et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine* 2020;87: 395-404.
5. Dahanayake, C., K. M. Jordan and E. Roddy. Crystal Clear? The 2022 NICE Guideline for the Diagnosis and Management of Gout. *Gout Urate Cryst. Depos. Dis.* 2023;1: 7-10.
6. FitzGerald, J. D., N. Dalbeth, T. Mikuls, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol* 2020;72: 879-895.
7. Pascart T, Grandjean A, Capon B, Legrand J, Namane N, Ducoulombier V, Motte M, Vandecandelaere M, Luraschi H, Godart C, Houvenagel E, Norberciak L, Budzik JF. 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.* 2018 Sep. 17;20(1):210. doi: 10.1186/s13075-018-1714-9. PMID: 30223875; PMCID: PMC6142357.
8. 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.* March 2018;77(3):364-70.
9. Liu-Bryan R, Guo T, Lee J, Terkeltaub R. Atherogenic Activation of Human Vascular Smooth Muscle Cells by Monosodium Urate Crystals. *Gout Urate Cryst Depos Dis.* 14 Aug. 2023;1(3):192-207.
10. Andrés M. Gout and Cardiovascular Disease: Mechanisms, Risk Estimations, and the Impact of Therapies. *Gout Urate Cryst Depos Dis.* 1 Aug. 2023;1(3):152-66.
11. 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 May 2020;9(5):1295.
12. Marty-Ané A, Norberciak L, Andrès M, Houvenagel E, Ducoulombier V, Legrand J, Budzik JF, Pascart T. Crystal deposition measured with dual-energy computed tomography: association with mortality and cardiovascular risks in gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct. 2;60(10):4855-4860. doi: 10.1093/rheumatology/keaa920. PMID: 33410483.
13. Choi HK, Zhang Y, Dalbeth N. When underlying biology threatens the randomization principle — initial gout flares of urate-lowering therapy. *Nat Rev Rheumatol.* Sep. 2022;18(9):543-9.
14. Ankli B, Berger CT, Haeni N, Kyburz D, Hügle T, So AK, Daikeler T. The target uric acid level in multimorbid patients with gout is difficult to achieve: data from a longitudinal Swiss single-centre cohort. *Swiss Med Wkly.* 2019 Sep. 2;149:w20121. doi: 10.4414/smw.2019.20121. PMID: 31476243.
15. Pascart T, Budzik JF. Dual-energy computed tomography in crystalline arthritis: knowns and unknowns. *Curr Opin Rheumatol.* March 2022;34(2):103-10.
16. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, Brown M, Choi H, Edwards NL, Janssens HJ, Lioté F, Naden RP, Nuki G, Ogdie A, Perez-Ruiz F, Saag K, Singh JA, Sundy JS, Tausche AK, Vaquez-Mellado J, Yarows SA, Taylor WJ. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015 Oct.;74(10):1789-98. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237.

Erratum in: Ann Rheum Dis. 2016 Feb.;75(2):473. PMID: 26359487; PMCID: PMC4602275.

17. Yu Z, Mao T, Xu Y, Li T, Wang Y, Gao F, Sun W. Diagnostic accuracy of dual-energy CT in gout: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2018 Dec.;47(12):1587-1593. doi: 10.1007/s00256-018-2948-y. Epub 2018 May 3. PMID: 29725712.
18. Dalbeth N, Becce F, Botson JK, Zhao L, Kumar A. Dual-energy CT assessment of rapid monosodium urate depletion and bone erosion remodelling during pegloticase plus methotrexate co-therapy. *Rheumatology*. 28 Nov. 2022;61(12):4898-904.
19. 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 [Internet]*. 13 Jan. 2021 [cited 16 Aug. 2023]; Publish Ahead of Print. Available at: <https://journals.lww.com/10.1097/RLI.0000000000000756>
20. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis.* Jan. 2020;79(1):31-8.
21. Singh JA, Budzik JF, Becce F, Pascart T. Comment on: Dual-energy computed tomography versus ultrasound, alone or combined, for the diagnosis of gout: a prospective study of accuracy: reply. *Rheumatology*. 2 Oct. 2021;60(10):e372-4.
22. Pascart T, Grandjean A, Norberciak L, Ducoulombier V, Motte M, Luraschi H, 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.* Dec. 2017;19(1):171.
23. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, Horne A, Frampton C, Tan P, et al. Can we predict inadequate response to allopurinol dose escalation? Analysis of a randomised controlled trial. *Rheumatology*. 1 Dec. 2018;57(12):2183-9.

7) Tables and figure legends

Table 1: Factors associated with positive and negative DECT

Demographic data	Total (n=211)	DECT MSU crystal volume $\leq 0.01\text{cm}^3$ (n=38)	DECT MSU crystal volume $\geq 0.01\text{cm}^3$ (n=173)	p-value	DECT MSU crystal volume $\leq 0.1\text{cm}^3$ (n=90)	DECT MSU crystal volume $\geq 0.1\text{cm}^3$ (n=121)	p- valu e
Males (n (%))	175 (82.9%)	30 (78.9%)	145 (83.8%)	0.63	74 (82.2%)	101 (83.5%)	0.96
Age (years) (median [IQR])	66.2 [57; 75.8]	61 [51.9; 70.7]	66.8 [58.4; 76.2]	0.04*	61.2 [50.8; 71.4]	69 [60.4; 79.6]	<0.0 1
Body Mass Index (kg/m ²)(median [IQR])	26.1 [26.1; 30.4]	26.1 [26.1; 31.3]	26.1 [26.1; 30.1]	0.87	26.1 [26.1; 30.6]	26.1 [26.1; 30.1]	0.85
Daily alcohol >30g (n (%))	23 (11.4%)	2 (5.3%)	21 (12.9%)	0.26	6 (7%)	17 (14.8%)	0.13
Purine-rich diet (n (%))	28 (14.7%)	7 (18.9%)	21 (13.7%)	0.59	14 (17.3%)	14 (12.8%)	0.52

Excessive sugar-sweetened beverage intake (n (%))	2 (0.9%)	0 (0%)	2 (1.2%)	1	1 (1.1%)	1 (0.8%)	1
Comorbidities							
Cardiovascular disease (n (%))	82 (38.9%)	7 (18.4%)	75 (43.4%)	0.0076**	27 (30%)	55 (45.5%)	<0.05
High blood pressure (n (%))	130 (61.6%)	15 (39.5%)	115 (66.5%)	0.0036**	48 (53.3%)	82 (67.8%)	<0.05
Chronic heart failure (n (%))	54 (25.6%)	6 (15.8%)	48 (27.7%)	0.19	19 (21.1%)	35 (28.9%)	0.26
History of myocardial infarction (n (%))	32 (15.2%)	3 (7.9%)	29 (16.8%)	0.26	12 (13.3%)	20 (16.5%)	0.66
Coronary heart disease (n (%))	36 (17.1%)	4 (10.5%)	32 (18.5%)	0.34	13 (14.4%)	23 (19%)	0.49
Lower limb peripheral arterial disease (n (%))	19 (9%)	2 (5.3%)	17 (9.8%)	0.54	7 (7.8%)	12 (9.9%)	0.77
History of stroke (n (%))	11 (5.2%)	1 (2.6%)	10 (5.8%)	0.69	4 (4.4%)	7 (5.8%)	0.76
Dyslipidaemia (n (%))	78 (37%)	11 (28.9%)	67 (38.7%)	0.34	31 (34.4%)	47 (38.8%)	0.61

Diabetes mellitus (n (%))	65 (30.8%)	9 (23.7%)	56 (32.4%)	0.39	25 (27.8%)	40 (33.1%)	0.5
Obstructive sleep apnoea syndrome (n (%))	25 (11.8%)	3 (7.9%)	22 (12.7%)	0.58	11 (12.2%)	14 (11.6%)	1
History of urolithiasis (n (%))	24 (11.4%)	7 (18.4%)	17 (9.9%)	0.16	16 (18%)	8 (6.6%)	<0.05
Familial history of gout (n (%))	38 (21.8%)	6 (19.4%)	32 (22.4%)	0.9	17 (23%)	21 (21%)	0.9
Treatment							
Diuretics (n (%))	69 (32.7%)	10 (26.3%)	59 (34.1%)	0.46	29 (32.2%)	40 (33.1%)	1
Anti-hypertensive drugs (n (%))	120 (57.1%)	14 (36.8%)	106 (61.6%)	0.009**	43 (47.8%)	77 (64.2%)	<0.05
Anti-platelet/anti-coagulants (n (%))	102 (48.6%)	13 (34.2%)	89 (51.7%)	0.075	38 (42.2%)	64 (53.3%)	0.15
Gout characteristics							
MSU crystal proof in polarized light microscopy (n (%))	67 (32.5%)	8 (21.1%)	59 (35.1%)	0.14	19 (21.8%)	48 (40.3%)	<0.01

Subcutaneous tophi (n (%))	47 (22.5%)	5 (13.2%)	42 (24.6%)	0.19	7 (8%)	40 (33.1%)	<0.01
Symptom duration (years) (median [IQR])	3 [0; 7.8]	0.2 [0; 3.2]	3 [0; 10]	0.0029**	0.3 [0; 4]	4 [0; 11]	<0.01
Time since diagnosis (years) (median [IQR])	0.2 [0; 6.4]	0 [0; 0]	2 [0; 8]	0.00016***	0 [0; 2]	2.7 [0; 10]	<0.01
Long term anti-inflammatory drug therapy (n (%))	31 (14.7%)	3 (7.9%)	28 (16.2%)	0.29	11 (12.2%)	20 (16.5%)	0.5
Colchicine (n (%))	22 (10.9%)	2 (5.4%)	20 (12.1%)	0.38	6 (7.1%)	16 (13.7%)	0.21
Corticosteroid (n (%))	4 (2.2%)	0 (0%)	4 (2.7%)	1	2 (2.5%)	2 (1.9%)	1
Non-steroidal anti-inflammatory drug (n (%))	2 (1.1%)	0 (0%)	2 (1.4%)	1	1 (1.2%)	1 (1%)	1
Number of flares in the past year (median [IQR])	2 [1; 3]	1 [1; 3]	2 [1; 3]	0.18	1 [1; 3]	2 [1; 3]	0.075
Number of flares in the past 6 months (median [IQR])	1 [1; 3]	1 [1; 2]	2 [1; 3]	0.14	1 [1; 2.8]	1 [1; 3]	0.34
Lab tests							

Estimated Glomerular Filtration rate <60ml/min/1.73m ² (n (%))	43 (22.1%)	7 (20%)	36 (22.5%)	0.69	17 (20.7%)	26 (23%)	0.06
Serum urate level (mg/dl) (median [IQR])	8.5 [7.42; 9.8]	8.1 [7.42; 9.48]	8.6 [7.42; 9.8]	0.37	8.0 [7.35; 9.4]	8.9 [7.5; 10.0]	<0.05
Imaging							
Tophus in ultrasound (n (%)) (n=81)	47 (58%)	5 (35.7%)	42 (62.7%)	0.12	15 (40.5%)	32 (72.7%)	<0.01
Number of joints with double contour cartilage sign on ultrasound (median [IQR]) (n=81)	2 [0; 2]	0.5 [0; 2]	2 [0; 2.5]	0.14	1 [0; 2]	2 [1; 3]	<0.01
DECT	n	P					
Median volume feet in cm ³ (median [IQR])	0 [0; 0.4]	(0; 241)	-	-	-	-	-
Median volume knees in cm ³ (median [IQR])	0.1 [0; 0.5]	(0; 234)	-	-	-	-	-
Median volume total in cm ³ (median [IQR])	0.1 [0; 0.9]	(0; 520)	-	-	-	-	-

SD: standard deviation; IQR: [Q1; Q3] interquartile range

Figure 1. Prevalence of dual-energy computed tomography scans negative for monosodium urate crystal detection for volume thresholds of <0.01 and $<0.1 \text{ cm}^3$ according to symptom duration of gout. * $p<0.05$; ** $p<0.01$.

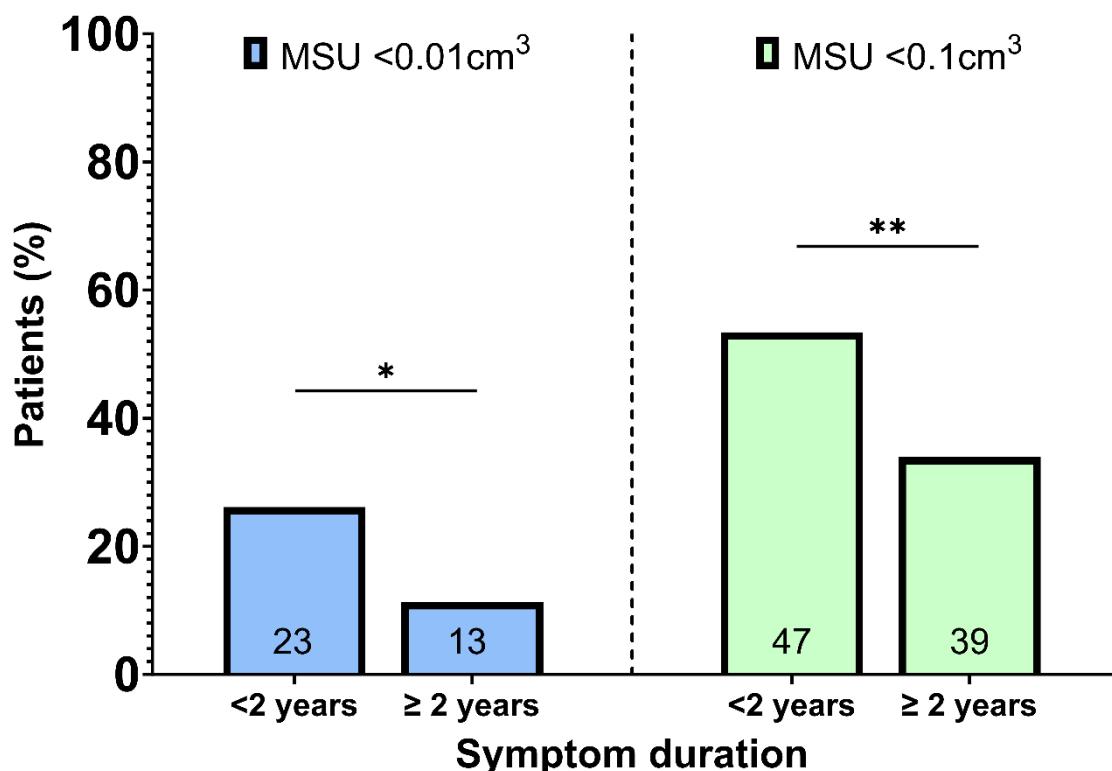


Figure 2. Proportion of patients experiencing at least one gout flare over the past 6 months at 6, 12 and 24 months of follow-up for both volume thresholds of detection of monosodium urate crystal deposition (≥ 0.01 and 0.1).

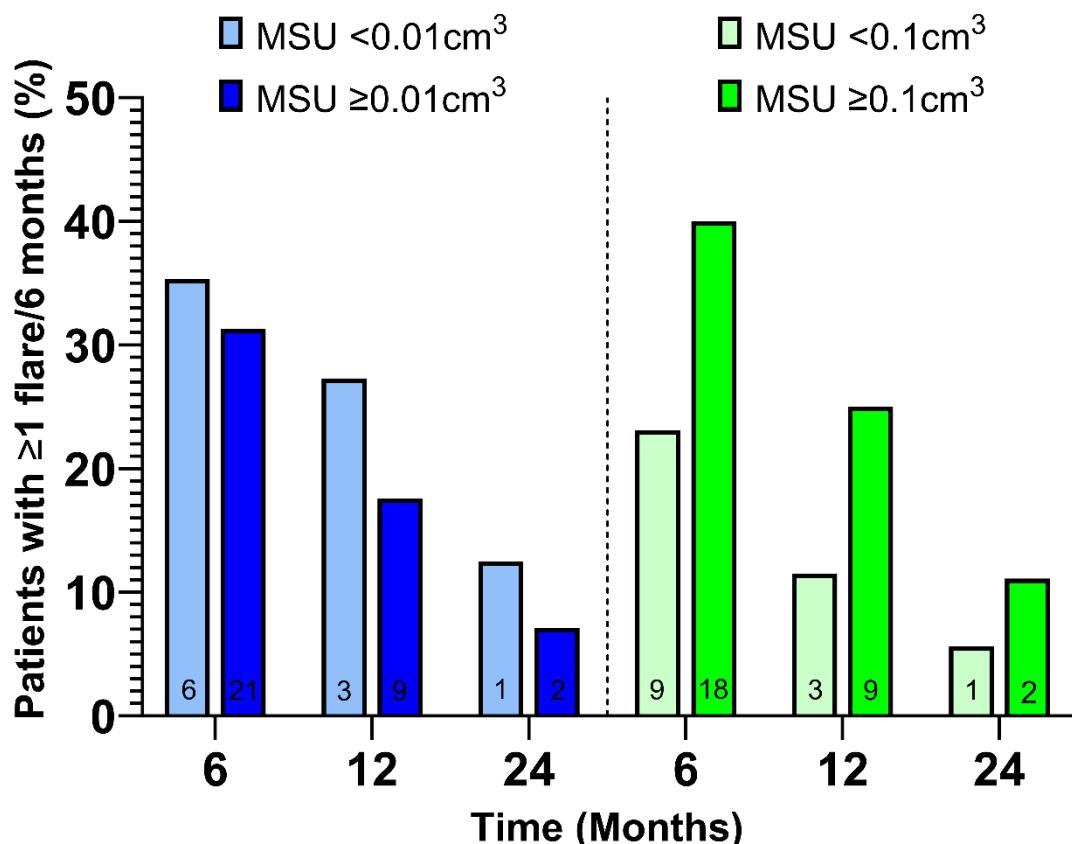
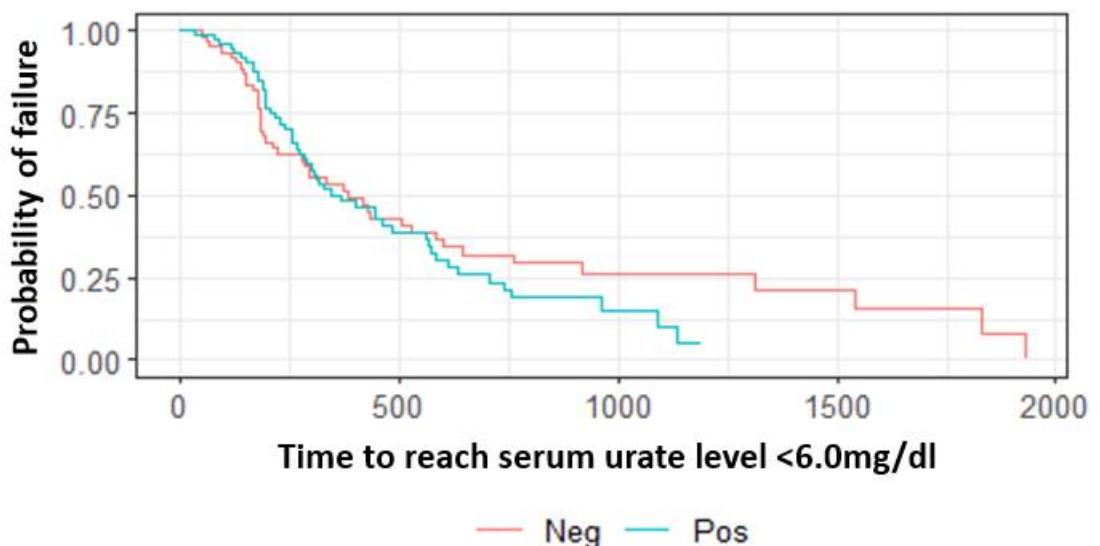
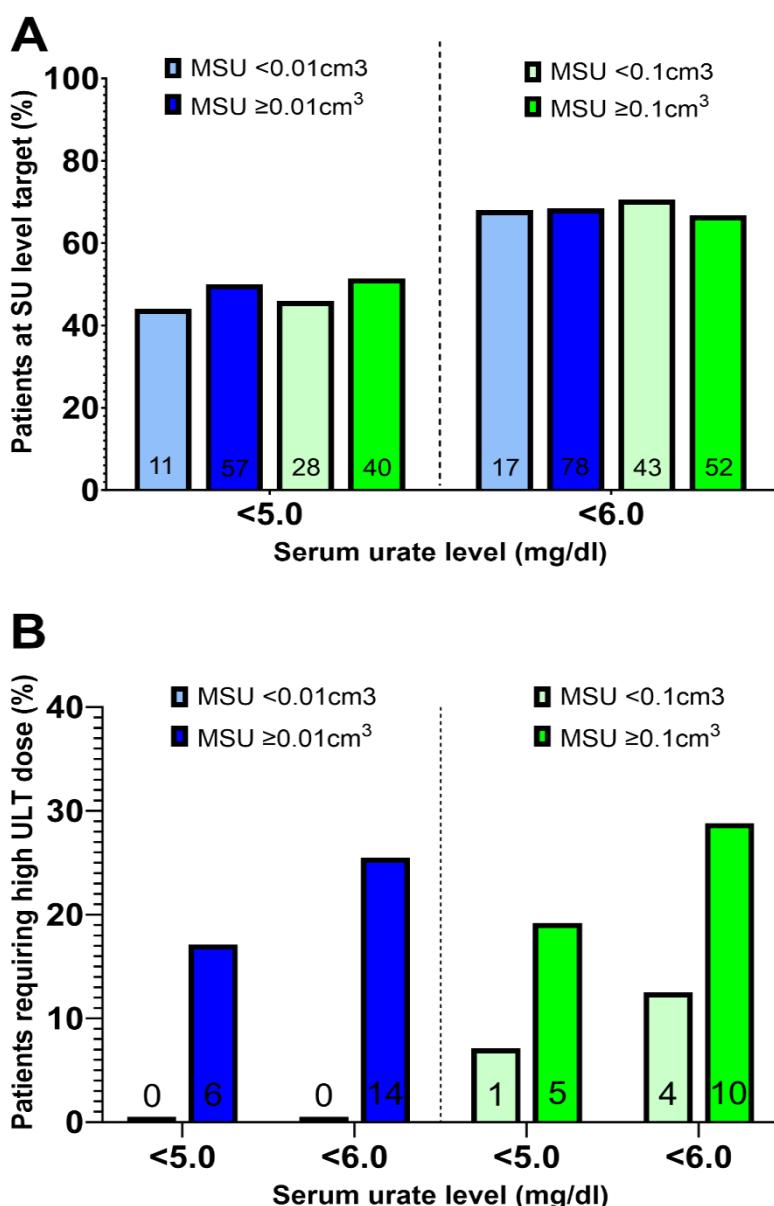


Figure 3. Survival plot of the probability of not reaching serum level targets of <6.0mg/dl between patients with gout having $\leq 0.1\text{cm}^3$ or $\geq 0.1\text{cm}^3$ of baseline MSU crystal deposition on dual-energy CT scans.



		p=0.4					
		Neg					
		At Risk	Events	At Risk	Events	At Risk	Events
At Risk		61	0	21	32	6	39
Events		0		32		39	
		Pos					
		At Risk	Events	At Risk	Events	At Risk	Events
		78	0	20	40	4	50
		0		40		50	

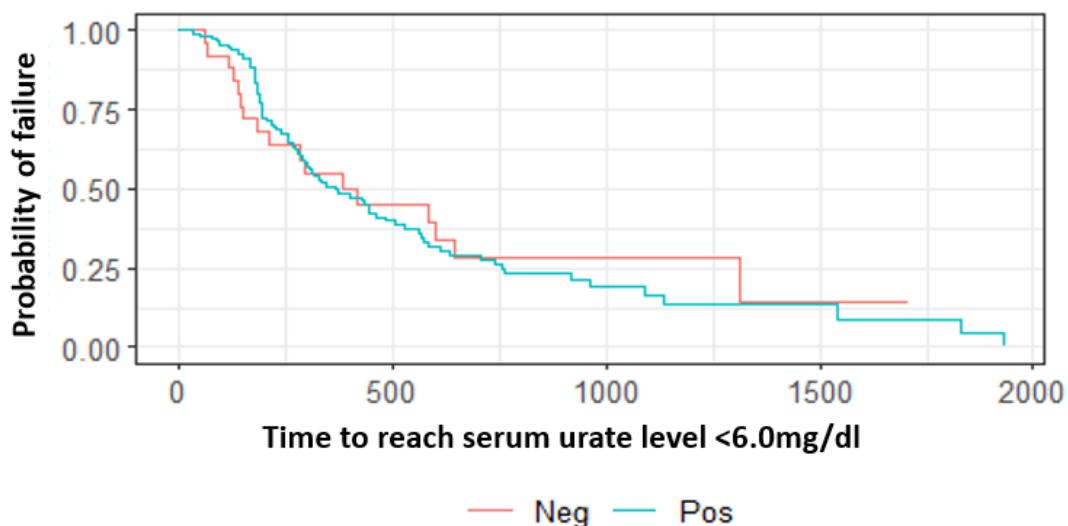
Figure 4. Percentage of patients reaching serum urate (SU) level target and urate-lowering therapy (ULT) doses used for both thresholds ($\geq 0.01\text{cm}^3$ and 0.1cm^3) of monosodium urate crystal detection. A. Proportion of patients reaching SU levels $<5.0\text{mg/dl}$ or $<6.0\text{mg/dl}$ during follow-up. B. Proportion of patients requiring high dosage of ULT (allopurinol $>400\text{mg/day}$ or febuxostat $>80\text{mg/day}$) to reach SU level targets.



Supplementary figures

Supplementary Figure 1 : Survival plot of the probability of not reaching Serum level targets between patients with gout having positive or negative dual-energy CT scans at baseline for MSU crystal deposition. A. For a Serum urate level target <6.0mg/dl and $\leq 0.01\text{cm}^3$ threshold. B. For a Serum urate level target <5.0mg/dl and $\leq 0.1\text{cm}^3$ threshold. C. For a Serum urate level target <5.0mg/dl and $\leq 0.01\text{cm}^3$ threshold

A



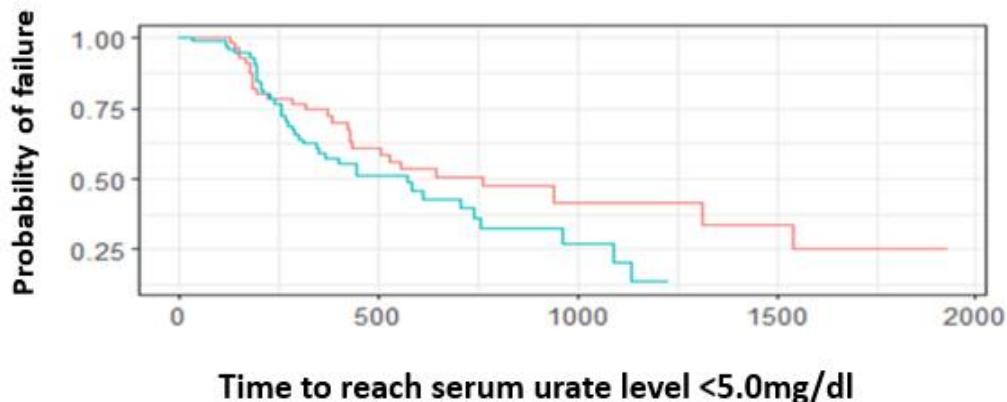
$p=0.8$

Neg

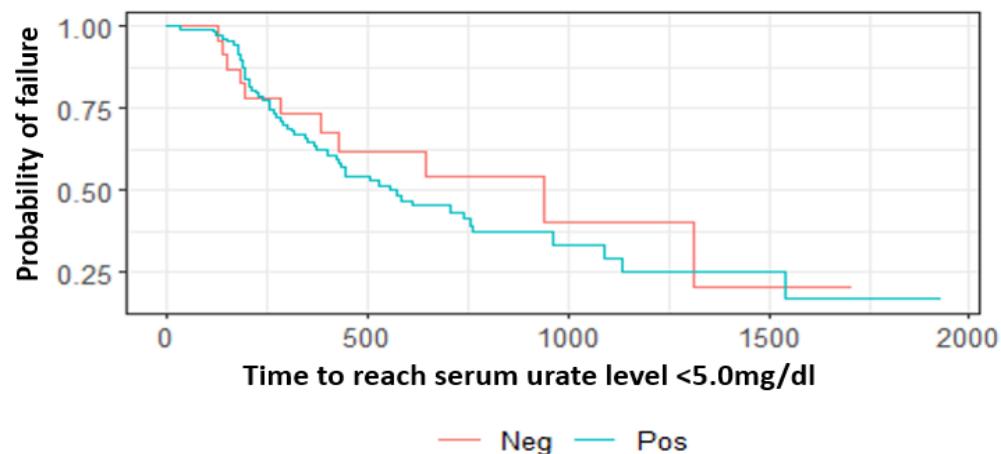
	At Risk	Events
Neg	25	0
At Risk	25	0
Events	0	0

Pos

	At Risk	Events
Pos	114	0
At Risk	114	0
Events	0	0

B

		p=0.13				
Neg						
At Risk	Events	26	26	4	27	0
		0	20	27	28	
Pos						
At Risk	Events	23	5	0	40	0
		31	38	40	40	

C

		p=0.5				
Neg						
At Risk	Events	10	2	1	0	0
		8	10	11	11	
Pos						
At Risk	Events	39	9	3	0	0
		43	54	56	57	

Article 2 :

**Factors influencing the kinetics of MSU crystal depletion
measured with Dual-Energy CT in patients with gout**

III. Factors influencing the kinetics of MSU crystal depletion measured with Dual-Energy CT in patients with gout

Victor Laurent MD¹, Charlotte Jauffret MD¹, Aurore Pacaud MD¹, Vincent Ducoulombier MD¹, Julie Legrand MD², Stéphane Verdun BsC³, Laurène Norberciak BsC³, Jean-François Budzik MD PhD², Tristan Pascart MD PhD¹.

¹ Department of Rheumatology, Hôpital Saint-Philibert, Université Catholique de Lille, Lomme, France

² Department of Radiology, Hôpital Saint-Philibert, Université Catholique de Lille, Lomme, France

³ Research Department – Biostatistics and Methodology, Hôpital Saint-Philibert, Université Catholique de Lille, Lomme, France

Corresponding author: Prof Tristan Pascart – Service de Rhumatologie – Hôpital Saint-Philibert – rue du Grand But – 59160 Lomme – tel : + 33 3 20 22 50 59 – fax : + 33 20 22 38 76 – email : pascart.tristan@ghicl.net

Running head : Factors influencing MSU crystal depletion

Word count : 2225 words, 1 Figure, 2 Tables, 21 references

Funding/Support: The DECTUS study has received funding from Horizon Pharmaceutical and the Lille Catholic Hospitals.

Disclosures: TP has received research support from Horizon Pharmaceuticals and Chugai; TP has also received personal speaker and advisory fees from Novartis and Menarini. CJ, AP, VD, JL, SV, LN and JFB have no disclosures.

Author contributions: VL, TP, JFB, LN, SV: Study conception and design, development of study protocol, review of statistical analyses; VL, CJ, AP, VD, JFB, JL, TP, JL: data collection; VL and TP: writing the first draft of the manuscript; CJ, AP,

LN, VD, JL, SV, JFB: critical revisions and submission of the manuscript, approval of the final manuscript version.

Keywords: gout; dual-energy computed tomography; monosodium urate; serum urate

1) Abstract :
Objective

To examine factors influencing the kinetics of monosodium urate (MSU) crystal dissolution measured with dual-energy computed tomography (DECT) during follow-up of patients with gout.

Methods

Patients with a diagnosis of gout with baseline knees and feet DECT scans exhibiting MSU crystal volumes $\geq 0.1\text{cm}^3$ and at least one follow-up DECT were included. Spearman's correlation coefficient was used to search for association between change from baseline MSU crystal volume at 6, 12, 18 and 24 months and serum urate (SU) level. Associations between percentage change from the baseline volume of MSU crystal deposits and explanatory variables were assessed using linear mixed models.

Results

Sixty-two patients (age 67.3 ± 12.8 years; 53(85%) male) cumulating 104 follow-up DECT scans were included. Overall, SU target levels (< 6.0 and < 5.0 mg/dl) were achieved by 48 (77%) and 36 (58%) patients respectively. There was a good correlation ($r=0.66$; $p<0.0001$) observed between SU level and percentage change in MSU crystal volume. The median decrease from baseline MSU crystal volume was greater in patients reaching the < 5.0 mg/dl SU target than in those reaching ≥ 5.0 SU < 6.0 mg/dl: $-85\%[-94\%;-72\%]$ vs $-40\%[-57\%;-22\%]$ ($p<0.05$) at 12 months. In multivariable analysis, time (in days) with a multilevel coefficient of -0.06 95% CI (-0.08;-0.03) ($p<0.001$), hypertension (coefficient of 41.87 95% CI (16.38;67.18)) ($p<0.01$)), SU level < 5.0 mg/dl (coefficient -39.46 95% CI (-70.93;-8.34)) ($p=0.02$)) were the only variables significantly associated with MSU crystal volume change.

Conclusion

In patients with DECT-measured MSU crystal deposition, reaching the <5.0mg/dl SU target provides more extensive and rapid crystal dissolution than reaching the <6.0mg/dl SU target.

2) Introduction :

Gout is the most common inflammatory arthritis worldwide with a prevalence of 0.9% in France and up to 4% in the USA (1, 2). The disease is caused by the deposition of monosodium urate (MSU) crystals after prolonged hyperuricemia(3). Gout flares and chronic arthritis are caused by the immune response to these MSU crystal deposits. The volume of MSU crystals deposited is associated with the risk of subsequent flares(4). The aim of gout management is to obtain complete dissolution of MSU crystals usingurate lowering therapy (ULT) to achieve sustained decrease of serum urate (SU) level (5). The targeted SU level should be at least below the threshold of urate supersaturation at 35°C, i.e. below 6.0mg/dl (6, 7); some international societies suggest setting the target below 5.0mg/dl to obtain more efficient and rapid crystal dissolution (5).

Owing to the combination of the attenuations of two X-ray beams of different energy levels, dual-energy computed tomography (DECT) is a useful tool for the discrimination of urate, bone and soft-tissue, and provides direct measurement of significant of MSU crystal deposits(8). The technique is fully recognized in the diagnostic setting (9) and the prognostic value of DECT in predicting the risk of flares and comorbidity onset is being actively explored(4, 10).

The first studies measuring MSU crystal depletion by DECT in patients taking conventional ULT produced disappointing results with only very partial crystal depletion at 18 and 24 months and over 50% persistence of baseline deposits (11, 12). This contrasted with what had been observed with pegloticase which demonstrated dramatic, rapid, and complete depletion of the crystal burden(13). The main difference between studies with conventional ULTs and those with pegloticase was the crystal burden of patients at inclusion and the extent of the decrease in SU level.

Specifically, in studies including patients treated with allopurinol and febuxostat, baseline volumes of MSU crystals measured with DECT, which may have actually involved substantial volumes of artefacts not expected to disappear, were very small ($<0.01\text{cm}^3$) with a difficult-to-measure sensitivity to change (12). In groups of patients with more significant deposits at baseline, the change in MSU crystal volume measured with DECT was more substantial, and reached around 80% of depletion, on average, in quantitative (14) and semi-quantitative (15) assessments of patients managed with a treat-to-target ULT approach. The kinetics of MSU crystal depletion assessed with DECT remain unpredictable, do not seem to be entirely dependent on serum urate levels, and may involve other biological factors.

The aim of this study was to examine factors influencing the kinetics of MSU crystal dissolution measured with DECT during follow-up of gout patients treated with ULT.

3) Methods :

Study population

The CRYSTALILLE cohort is an inception cohort that included patients newly referred with a clinical suspicion or diagnosis of crystal-induced arthropathy. Patients with a diagnosis of gout according to the 2015 ACR/EULAR criteria(9), with baseline knees and feet DECT scans exhibiting MSU crystal volume $\geq0.1\text{cm}^3$ and with at least one follow-up DECT were included.

The study was approved by the French ethical committee CPP Sud-Est III (EudraCT 2020-A01269-30) and patients provided informed consent.

Baseline and follow-up visits

Patients were included at a baseline visit and had a structured clinical assessment with data collection: demographic data, gout history (date of diagnosis, frequency of flares, ULT, flare prophylaxis), comorbidities, other treatments, and laboratory data including SU level and kidney function. A DECT scan of the knees and ankles/feet was performed for each patient at maximum 2 weeks after the baseline visit.

Patients were managed using a conventional treat-to-target ULT strategy with an SU level target set according to French guidelines: SU below 6.0mg/dl and, at best, below 5.0mg/dl (5). ULT was initiated or optimized remotely by the treating physician receiving SU level measurement reports and adjusting accordingly ULT doses.

Follow-up visits were planned every 6 months, during which flare occurrence since the previous visit were recorded; current treatments and laboratory results including SU level and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were noted.

Follow-up scans were performed as decided by the treating physician or systematically at 6, 12 and 24 months for patients participating in a follow-up study (DECTUS).

Imaging protocol

DECT scans of the knees and feet were performed using a single-source CT system (Somatom Definition Edge; Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) with a previously described protocol(10).

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 including submillimetric lesions.

Outcomes

The primary outcome measure was the percentage of the baseline MSU crystal deposition volume remaining on follow-up DECT scans at 6, 12, 18 and 24 months.

Secondary outcomes were the number of patients achieving MSU crystal depletion >50% of baseline crystal deposition at 6 months, >70% at 12 months, >90% at 18 months and >98% at 24 months. Secondary outcomes included the number of flares occurring during the past 6 months prior to follow-up DECT scans in patients achieving or not these thresholds of change in MSU crystal deposition volume.

Variables considered to be potentially explanatory of change in MSU crystal volume were time since the baseline DECT scans, patient age, eGFR ≤ or > 60 ml/min/1.73m², chronic heart disease, hypertension, SU level at the time of the follow-up DECT scan ≥ 6.0mg/dl, < 6.0mg/dl and ≥ 5.0mg/dl, and < 5.0 mg/dl(16).

Statistical analysis

All statistical analysis were performed using R software version 3.6.1.

Qualitative variables were described as numbers and percentages, quantitative variables as mean (SD) or medians [Q1-Q3 interquartile range]. The association between percentage of change from baseline MSU crystal volume and, SU level change at the time the follow-up DECT scan was performed and the number of flares in the 6 months preceding the follow-up scan, respectively, were assessed using the non-parametric Spearman correlation coefficient. Percentage of remaining MSU crystal volume at each time point was compared between SU-level groups with the Mann-Whitney-Wilcoxon test, and achievement of MSU volume decrease targets with Fisher's exact test.

Linear associations between percentage change from baseline MSU crystal deposit volume and candidate explanatory variables were assessed using linear mixed models taking time and candidate variables as fixed effects, and patients as random effects to account for repeated measures. Candidate explanatory variables with coefficients associated with a p-value <0.2 were included in a multivariable linear mixed model. Statistical significance was set at a p-value < 0.05.

4) Results:

Study participants

Among the 334 patients with gout who were included in the CRYSTALILLE cohort between January 2016 and June 2022, there were 62 patients with a minimal 0.1cm³ volume of MSU crystal deposition at baseline who cumulated 104 follow-up knees and feet DECT scans performed 2 months to 5 years after the baseline scan. Patient characteristics are detailed in **Table 1**. Patients were 67.3 ± 12.8 years old and 53 (85%) were male. Median duration of gout symptoms was 7.6 [0.2;15] years and 21 (34%) patients were already treated with ULT at inclusion. Baseline SU levels were 8.1 ± 2.3 mg/dl. Median MSU crystal volume was 0.4 [0.1;1.2] cm³ at the knees and 0.5 [0.2;1.9] cm³ at the feet, with an overall volume of 1 [0.4;2.7] cm³.

Time course of SU level and MSU crystal deposition

Overall, SU target levels (< 6.0 and <5.0 mg/dl) were achieved by 48 (77%) and 36 (58%) patients respectively.

At 6 months, the median change from the baseline MSU crystal deposit volume was -43% [-66%;-15%] and 11/24 (46%) patients had more than 50% decrease from baseline.

At 12 months, the median change was -74% [-90%;-40%] and 16/26 patients had more than 70% decrease from baseline. At 18 months, the median change was -54% [-85%;+7%] and 9/20 (45%) patients had at least 90% decrease from baseline. At 24 months, the median change was -88% [-94%;-72%] and 9/27 (33%) patients had more than 98% decrease from baseline. Changes in volume are reported in **Figure 1A** according to the achievement of SU-level targets. The median percentage decrease of the baseline volume was significantly greater in patients whose SU level reached <5.0 mg/dl than in those whose SU level was < 6.0mg/dl and \geq 5.0mg/dl at 12 months (-85% [-94%;-72%] vs -40% [-57%;-22%] ($p<0.05$)). The target thresholds of MSU crystal volume decrease were more frequently reached in patients with SU level < 5.0mg/dl compared to those with SU level < 6.0mg/dl and \geq 5.0mg/dl and those with SU level \geq 6.0mg/dl at 12 months ($p<0.01$), 18 months ($p=0.07$) and 24 months ($p=0.2$)(**Figure 1B & C**).

The correlation between the change in MSU crystal volume and the number of flares in the preceding 6 months of the follow-up scan was weak: Spearman's correlation coefficient = 0.32 ($p<0.05$).

Factors associated with the kinetics of MSU crystal dissolution

There was a good correlation between change in SU level and percentage change in MSU crystal volume: Spearman's correlation coefficient = 0.66 ($p<0.0001$).

In bivariable analysis of preselected candidate explanatory variables of the percentage of change from the baseline MSU crystal volume, those with multilevel coefficients with p-values <0.2 were age (-0.70 95% CI (-1.73;0.32, $p=0.19$), hypertension (22.59 95% CI (-5.65;50.97, $p=0.13$)), chronic heart disease (-20.48 95% CI (-45.54;4.4, $p=0.12$),

SU level < 5.0mg/dl (-40.32 95% CI (-73.95;-6.5, p=0.03). eGFR \geq 60ml/min/1.73m² (13.43 95% CI (-15.04;41.87, p=0.36)) and SU level <6.0mg/dl and \geq 5.0mg/dl (-6.40 95% CI (-44.93;32.2, p=0.75)) did not show any trend of association with MSU crystal dissolution in bivariable analysis.

Multivariable analysis showed that time from the baseline DECT scans, SU level < 5.0mg/dl and hypertension were the only explanatory variables significantly associated with the decrease of MSU crystal volume over time (**Table 2**).

5) Discussion :

Owing to a good correlation between decrease in SU level and MSU crystal dissolution, in patients with gout who have MSU crystal volumes $>0.1\text{cm}^3$ measured on DECT scans, obtaining SU levels below 5.0mg/dl helps achieve far more substantial crystal dissolution than the <6.0mg/dl target which has been associated with uneven and incomplete crystal disappearance. History of hypertension appears to be a factor contributing to decreased MSU crystal depletion under ULT.

MSU crystal volume is associated with the risk of flares and its decrease within an acceptable time-frame should be a therapeutic objective. Previous studies have demonstrated an association between DECT-measured MSU crystal volume and recent or upcoming flares (4, 17). It is now clear that gout flares are triggered by MSU crystals, and that risk of flares disappears with clearance of the crystal burden, which occurs far later than the achievement of SU level objectives(18). Aiming for SU level decrease below 5.0mg/dl seems to be a reasonable and feasible option in routine practice, while aiming for even lower levels may be difficult to achieve clinically as shown by the failure of the trial aiming for SU levels below 3.3mg/dl using intensive oral ULT (19).

The optimal velocity of crystal dissolution has also been debated as it has been suspected to be involved in the increased number of flares, particularly after ULT initiation(20). The hypothesis is that a rapid decrease in SU levels rapidly mobilizes MSU crystals before their dissolution and increases their exposure to the immune system, increasing the risk of flares. Our findings are reassuring as patients exhibiting the most dramatic crystal depletion were associated with a reduced risk of having flared in the 6 months prior to the follow-up DECT scan.

Our results suggest that the below 5.0mg/dl SU target should be extended to all patients exhibiting significant MSU crystal volumes on DECT scans, even without tophaceous gout. Apart from French (5) and British guidelines that recommend obtaining SU levels below 5.0mg/dl, mainly based on data on tophus size reduction according to SU level (21), most national and international guidelines currently recommend to aim for the below 6.0mg/dl target except for tophaceous patients (7). Given the uneven and relatively poor MSU crystal dissolution obtained in patients reaching only the below 6.0mg/dl SU target, aiming for SU levels below 5.0mg/dl may be warranted in patients with gout who have detectable crystal deposits, since reaching this objective seemed to provide a more secured and complete crystal dissolution after 24 months of ULT. Specific attention should be given to patients with hypertension as it was associated with slower crystal dissolution.

This study has inherent limitations. First, without prior evidence of what extent of crystal dissolution should be targeted and when, thresholds of target percentage of MSU crystal volume decrease were chosen arbitrarily based on what a clinician could expect and may want to expose to patients as management objectives. Further studies are needed to explore what attaining these thresholds translates into in terms of clinical benefits. Second, this exploratory study was too underpowered at certain timepoints due to low numbers of patients in SU level groups >5.0mg/dl (e.g. 24 months) to carry out statistical testings, explaining the lack of statistically significant differences despite obvious numerical differences. Nevertheless, all other analyses suggest that, unlike the < 5.0mg/dl target, the < 6.0mg/dl target seems insufficient to achieve significant crystal dissolution in patients with positive DECT scans. Third, DECT post-processing parameters were not optimized, which may decrease specificity for MSU crystal detection, yet we chose to use default settings still routinely applied in clinical practice, and chose a 0.1cm³ threshold rather than 0.01cm³ after manual removal of artefacts, expected to minimize the weight of potentially remaining artefacts.

In patients with baseline crystal deposition $\geq 0.1\text{cm}^3$, obtaining SU levels below 5.0mg/dl is the best threshold to obtain subtotal crystal dissolution in 2 years, while the 6.0mg/dl threshold allows uneven and incomplete crystal dissolution. Patients with hypertension exhibit slower crystal dissolution and may require lower SU targets.

6) References :

1. Chen-Xu, M., C. Yokose, S. K. Rai, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol* 2019;71: 991-999.
2. Bardin, T., S. Bouee, P. Clerson, et al. Prevalence of Gout in the Adult Population of France. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68: 261-266.
3. Pascart, T. and F. Liote. Gout: state of the art after a decade of developments. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58: 27-44.
4. Pascart, T., A. Grandjean, B. Capon, 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* 2018;20: 210.
5. Pascart, T., A. Latourte, R. M. Flipo, et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine* 2020;87: 395-404.
6. Dahanayake, C., K. M. Jordan and E. Roddy. Crystal Clear? The 2022 NICE Guideline for the Diagnosis and Management of Gout *Gout Urate Cryst. Depos. Dis.* 2023;1: 7-10.
7. FitzGerald, J. D., N. Dalbeth, T. Mikuls, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol* 2020;72: 879-895.
8. Filippou, G., T. Pascart and A. Iagnocco. Utility of Ultrasound and Dual Energy CT in Crystal Disease Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep* 2020;22: 15.
9. Neogi, T., T. L. Jansen, N. Dalbeth, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015;74: 1789-1798.
10. Marty-Ane, A., L. Norberciak, M. Andres, et al. Crystal deposition measured with Dual-Energy Computed Tomography: association with mortality and cardiovascular risks in gout. *Rheumatology (Oxford)* 2021.
11. Dalbeth, N., K. Billington, A. Doyle, 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: 1739-1746.
12. Ellmann, H., S. Bayat, E. Araujo, et al. Effects of Conventional Uric Acid-Lowering Therapy on Monosodium Urate Crystal Deposits. *Arthritis Rheumatol* 2020;72: 150-156.
13. Dalbeth, N., F. Becce, J. K. Botson, et al. Dual-energy CT assessment of rapid monosodium urate depletion and bone erosion remodelling during pegloticase plus methotrexate co-therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61: 4898-4904.
14. Chen, L., G. D. Gamble, A. Horne, et al. Changes in Tophus Composition During Urate-Lowering Therapy: A Dual-Energy Computed Tomography Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023.
15. Uhlig, T., T. Eskild, L. F. Karoliussen, et al. Two-year reduction of dual-energy CT urate depositions during a treat-to-target strategy in gout in the NOR-Gout longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61: SI81-SI85.
16. Pascart, T., A. Ramon, S. Ottaviani, et al. Association of Specific Comorbidities with Monosodium Urate Crystal Deposition in Urate-Lowering Therapy-Naïve Gout Patients: A Cross-Sectional Dual-Energy Computed Tomography Study. *J Clin Med* 2020;9.
17. Dalbeth, N., S. Nicolaou, S. Baumgartner, et al. Presence of monosodium urate crystal deposition by dual-energy CT in patients with gout treated with allopurinol. *Ann Rheum Dis* 2018;77: 364-370.

18. Doherty, M., W. Jenkins, H. Richardson, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392: 1403-1412.
19. Dalbeth, N., A. J. Doyle, K. Billington, et al. Intensive Serum Urate Lowering With Oral Urate-Lowering Therapy for Erosive Gout: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2022;74: 1059-1069.
20. Latourte, A., T. Bardin and P. Richette. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53: 1920-1926.
21. Perez-Ruiz, F., M. Calabozo, J. I. Pijoan, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002;47: 356-360.

7) Tables and figure legends

Table 1. Characteristics of the study population.

Characteristic	Total population (n=62)
<i>Demographics</i>	
Age (years)(mean (SD))	67.3 (12.8)
Male (n (%))	53 (85.5)
Body mass index (kg/m ²)(median [IQR])	27.1 [26.1;30.9]
Daily alcohol >30g (n (%))	9 (15.8)
Excessive sugar-sweetened beverage intake (n (%))	1 (1.6)
Purine-rich diet (n (%))	10 (17.9)
<i>Gout characteristics</i>	
Symptom duration (years) (median [IQR])	10 [3;16]
Subcutaneous tophi (n (%))	26 (41.9)
Number of flares in past 6 months (median [IQR])	2 [1;3]
Urate-lowering therapy naive (n (%))	41 (66.1)
<i>Comorbidities</i>	
History of urolithiasis (n (%))	12 (19.7)
Hypertension (n (%))	45 (72.6)
Chronic heart failure (n (%))	18 (29.0)
History of myocardial infarction (n (%))	11 (17.7)
Coronary heart disease (n (%))	13 (21.0)
Cardiovascular disease	26 (41.9)
History of stroke (n (%))	2 (3.2)
Dyslipidemia (n (%))	29 (46.8)
Diabetes mellitus (n (%))	18 (29.0)
Obstructive sleep apnea (n (%))	7 (11.3)
<i>Treatments</i>	
Diuretics (n (%))	19 (30.6)
Lipid lowering drugs (n (%))	30 (48.4)
Anti-hypertensive drugs (n (%))	44 (71.0)
Anti-platelet/anti-coagulants	30 (48.4)
<i>Laboratory findings</i>	
Serum urate level (mg/dl) (median [IQR])	8.4 [6.6;9.9]
Estimated glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73m ² (n (%))	14 (24.6)
<i>Dual-energy CT volumes of MSU crystal deposits</i>	
Feet (cm ³)(median [IQR])	0.5 [0.2;1.9]
Knees (cm ³)(median [IQR])	0.4 [0.1;1.2]
Total (cm ³)(median [IQR])	1 [0.4;2.7]

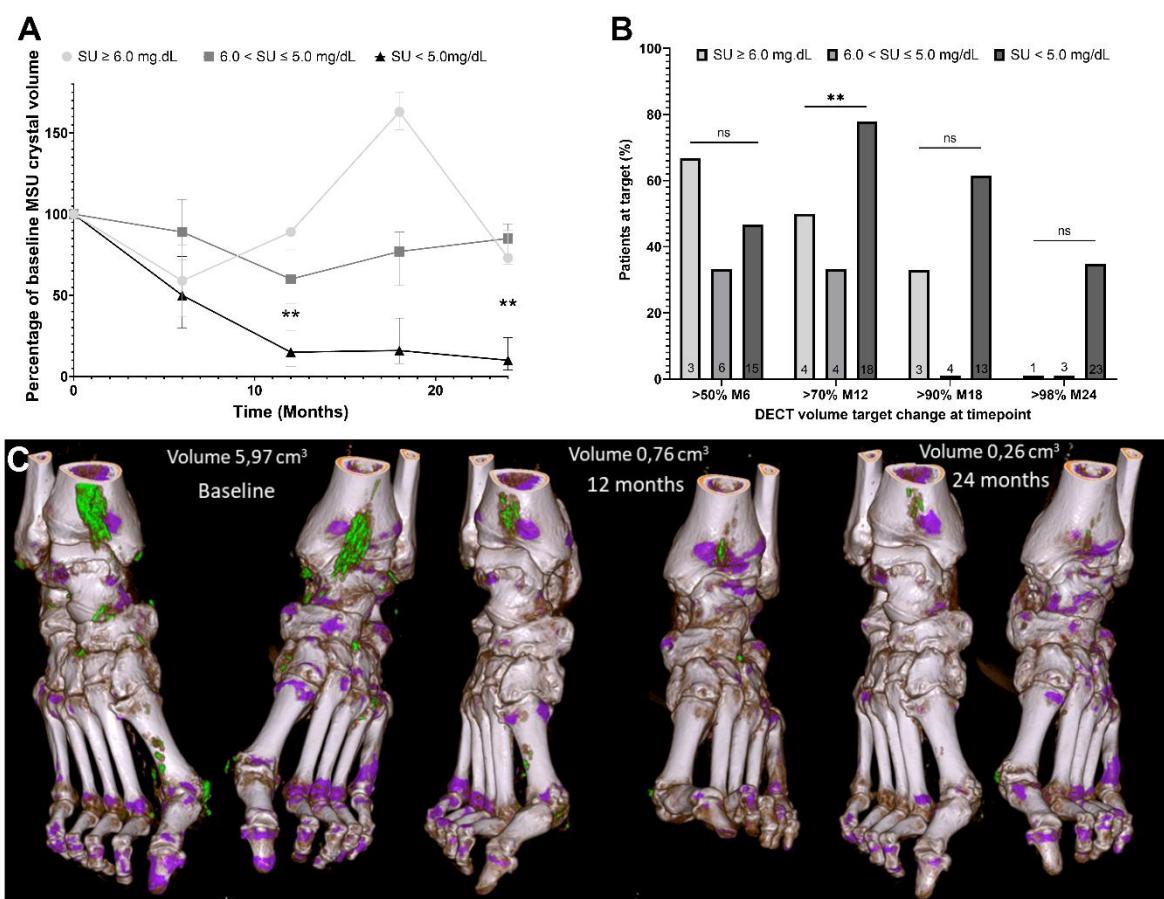
SD : standard deviation ; IQR : [Q1 ;Q3] interquartile range

Table 2. Multivariable analysis of variables explaining monosodium urate (MSU) crystal volume percentage change measured with dual-energy CT (DECT) over time.

Explanatory variable		Percentage of remaining MSU crystal volume (cm ³) (mean (SD))	Multilevel coefficient (95% CI)	p-value
Time since baseline DECT scan (days)	[0.0,822.0]	43.5 (41.0)	-0.06 (-0.08;-0.03)	<0.001
Age (years)	[38.7,88.6]	43.5 (41.0)	-0.52 (-1.53;0.49)	0.34
Hypertension	No (reference)	31.6 (33.3)	-	
	Yes	47.1 (42.6)	41.87 (16.38;67.18)	<0.01
Chronic heart disease				
	No (reference)	48.1 (44.2)	-	
	Yes	37.9 (36.4)	-19.64 (-44.5;5.4)	0.15
Serum urate level at follow-up DECT scan (mg/dl)				
	≥6.0 (reference)	82.5 (67.7)	-	
	<5.0	30.3 (32.1)	-39.46 (-70.93;-8.34)	0.02
	5.0-<6.0	73.4 (29.8)	-4.62 (-39.54;30.27)	0.80

SD : standard deviation ; CI : confidence interval ; eGFR : estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI formula).

Figure 1. Percentage of change from the baseline volume of monosodium urate (MSU) crystal volume measured with dual-energy CT (DECT) over time according to serum urate (SU) levels. A. Median and interquartile range of remaining percentage of the baseline MSU crystal volume at 6, 12, 18 and 24 months according to SU level at follow-up DECT scans. B. Proportion of patients obtaining targets of percentage MSU crystal volume decrease from baseline at months 6, 12, 18 and 24 months according to SU level at follow-up DECT scans. C. Feet DECT scans at baseline, 12 months and 24 months of a 74-year-old male with a baseline SU at 7.5mg/dl treated with 300 mg allopurinol daily whose SU during follow-up reached 4.5mg/dl.



IV. Discussion :

1) Facteurs associés et caractère prédictif du scanner double énergie négatif :

Nos résultats montrent que les patients goutteux ayant un DECT négatif en termes de dépôts de cristaux d'UMS ne sont pas associés à une activité inflammatoire particulièrement prolongée, bien que les patients avec un volume de cristaux <0.1cm³ semblent avoir un moindre risque de crise au cours des différents suivis sur les 2 ans après l'introduction du THU. La négativité du DECT pour les dépôts d'urate monosodique ne semble pas associée à une hyperuricémie initiale plus facile à traiter, en effet les objectifs d'uricémie ont été atteints dans les mêmes proportions, à la même vitesse et avec des posologies de THU globalement similaires entre les deux groupes.

Les deux seuils de positivité des DECT utilisés dans l'étude étaient associés à l'âge, aux antécédents de pathologies cardio-vasculaires et à la durée d'évolution de la maladie. Le seuil le plus élevé ($\geq 0.1\text{cm}^3$) semble mieux corrélérer aux données cliniques (présence de tophus) et aux évaluations échographiques (signe du double contour) concernant les dépôts de cristaux d'urate monosodique suggérant la présence de faux positifs pour le seuil de 0.01cm³ qui apparaît moins significatif cliniquement.

La durée des symptômes, avec les antécédents cardio-vasculaires et l'hypertension, était le facteur le plus fortement associé à la positivité du DECT, en effet, la durée médiane depuis le début des symptômes de goutte était de 3 ou 4 ans dans le groupe DECT positif contre 0.3 ans dans le groupe DECT négatif.

Alors que plus de 90% et 66% des patients ayant des symptômes évoluants depuis plus de 2 ans avaient respectivement un volume de dépôts de cristaux d'UMS $>0.01\text{cm}^3$ et $>0.1\text{cm}^3$, ce nombre décroît à 73% et 40% quand la durée des symptômes est inférieure à 2 ans.

Utiliser le volume significatif minimal le plus élevé afin de réduire le risque de faux positifs renforce le fait que le DECT semble plus utile chez les patients présentant une maladie évoluant depuis plus longtemps en lien avec une sensibilité plus faible du DECT au début de la maladie due à une résolution spatiale plus faible qu'en échographie(25).

De plus, le seuil de 0.1cm^3 est mieux corrélé que celui de 0.01cm^3 à l'uricémie mais également à la clinique et à l'évaluation échographique des dépôts de cristaux, incluant le signe du double contour échographique, qui est supposé être plus sensible que les lésions retrouvées en DECT.

Bien que l'évaluation des tophus en échographie et en DECT diffèrent(40), l'association entre tophus visibles en échographie et positivité du DECT existe uniquement pour le seuil de 0.1cm^3 . Il est donc probable que les DECT retrouvant un volume de dépôts de cristaux d'UMS entre 0.01cm^3 et 0.1cm^3 correspondent en fait souvent à des faux positifs ou minimalement une part artéfactuelle significative. Par ailleurs, les données cliniques, en particulier concernant la survenue des crises, semblent mieux corrélées (malgré l'absence de significativité due à un manque de puissance) au seuil de 0.1cm^3 .

Les patients goutteux ayant un DECT négatif en termes de dépôts de cristaux d'UMS n'ont pas une hyperuricémie plus « facile » à traiter. De précédents travaux ont étudié le profil des patients réfractaires au traitement hypouricémiant et n'avaient pas identifié la présence de tophus clinique comme étant un facteur associé à la mauvaise réponse au THU (41). Dans notre étude, les résultats du DECT n'influençait pas l'obtention de l'uricémie cible, ni le temps nécessaire pour l'atteindre ou encore le THU utilisé. Les patients DECT positifs n'avait pas besoin d'un traitement prophylactique prolongé comparativement aux DECT négatifs. A noter que moins de patients ayant un DECT négatif pour les dépôts de cristaux d'UMS nécessitaient de fortes doses de THU pour obtenir l'objectif d'uricémie dans notre étude, sans atteindre la significativité statistique.

2) Facteurs associés à la déplétion uratique :

En s'appuyant sur la bonne corrélation mise en évidence entre la diminution du taux d'uricémie et la dissolution des cristaux d'urate monosodique, nous avons mis en évidence, chez les patients goutteux ayant des volumes de cristaux d'UMS mesurés en DECT $>0.1\text{cm}^3$, qu'obtenir un taux d'uricémie $<50\text{mg/L}$ permettait d'obtenir une dissolution plus complète et plus importante qu'un taux $<60\text{mg/L}$ qui était associé à une disparition incomplète des cristaux d'urate.

Les patients souffrant d'hypertension semblent être les patients ayant une moindre déplétion des cristaux d'UMS mesurés en DECT sous traitement hypouricémiant.

Des précédentes études ont mise en évidence que le volume de cristaux d'urate monosodique est associé au risque de crise(37,42), ainsi la dissolution de ces cristaux dans un laps de temps acceptable semble être un objectif thérapeutique à considérer.

En effet, il est maintenant démontré que les crises de goutte sont déclenchées par les cristaux d'UMS et que le risque de crise disparaît suite à la clairance de ces cristaux, qui peut prendre parfois plusieurs années et survient bien après l'obtention de l'uricémie cible(43) , qui elle peut s'obtenir en quelques mois voir quelques semaines.

Viser une uricémie cible <50mg/L semble être un objectif raisonnable et faisable en pratique courante a l'inverse de taux plus bas, plus difficile à obtenir et à maintenir en pratique clinique comme mis en évidence dans un essai récent en 2022 ayant pour objectif l'obtention d'une uricémie cible <33mg/L suivant un traitement hypouricémiant intensif (44).

De plus, l'hypothèse d'un impact neurodégénératif potentiel induit par une diminution trop drastique de l'uricémie constraint à rester prudent quand on maintient d'une uricémie basse de manière prolongée.

La vélocité optimale de dissolution des cristaux a fait l'objet de beaucoup de débats, cette dissolution étant suspecte notamment d'augmenter le risque de crise en particulier à l'initiation du traitement hypouricémiant(45).

L'hypothèse physiopathologique principale étant qu'une diminution rapide du taux d'uricémie est responsable d'une mobilisation massive et rapide des cristaux d'UMS avant leur dissolution, les exposant ainsi à une réponse du système immunitaire, augmentant le risque de crise.

Nos données sont cependant rassurantes à ce sujet, les patients ayant présenté les dépletions de cristaux les plus importantes et rapides étaient associé à une réduction du risque de crise dans les 6 mois précédents le DECT de suivi.

Nous résultats suggèrent que le seuil de 50mg/L devrait être étendu à tous les patients goutteux ayant des dépôts significatifs en DECT même en absence de tophus, ce seuil étant relativement simple à obtenir et maintenir en pratique clinique et associé à une diminution plus importante des cristaux.

En dehors des recommandations françaises(46) et anglaises qui recommandent l'obtention d'une uricémie <50mg/L, se basant essentiellement sur la réduction en taille des tophus goutteux accordé au taux d'uricémie(14), la plupart des recommandations internationales s'accordent actuellement pour recommander l'obtention d'un seuil <60mg/L d'uricémie à l'exception des patients présentant des tophus(9).

Compte tenu de la relativement pauvre déplétion des cristaux d'UMS obtenue chez les patients ayant atteint uniquement le seuil de <60mg/L, opter pour un seuil <50mg/L semble plus efficace chez les patients présentant des cristaux détectables en DECT.

Atteindre cet objectif d'uricémie semble en effet garantir une dissolution complète chez un tiers des patients après 2 ans de traitement hypouricémiant.

Une attention particulière doit être portée à l'égard des patients hypertendus devant l'association mise en évidence entre ce facteur et une dissolution plus lente des cristaux.

3) Limites de l'étude

Concernant les limites de l'étude, premièrement, alors que la cohorte de patients naïfs de THU est large pour une étude d'imagerie (>200), un tiers des patients ont été perdu de vue durant les 24 premiers mois de suivi, la proportion des patients ayant un DECT négatif inférieur au seuil de 0.01cm^3 est faible conduisant le groupe à un faible effectif ($n=38$), ce qui limite la puissance des associations mises en évidence, et peut expliquer pourquoi des différences numériques importantes n'ont pas atteint la significativité statistique, moins en tous cas que le seuil à 0.1cm^3 qui a permis d'équilibrer davantage les effectifs.

Deuxièmement, en absence de preuve évidente concernant le pourcentage de dissolution cible des cristaux à obtenir et quand, les seuils représentant les pourcentages cible de diminution du volume de cristaux d'UMS au cours du suivi ont été choisi arbitrairement, basés sur les attentes du clinicien et sur les objectifs que ce dernier veut établir avec le patient.

Des études complémentaires sont nécessaires pour explorer la traduction en termes de bénéfice clinique associée à l'obtention de ces seuils.

Les doses de THU considérées comme faibles ont également été fixées arbitrairement en se basant sur l'expérience clinique.

Troisièmement en s'appuyant sur la variabilité des taux d'uricémie mesurés au cours du suivi des patients, le taux d'uricémie retrouvé au moment du DECT a été considéré plutôt que la moyenne des taux d'uricémie obtenue au fil du temps sur différentes mesures ce qui a pu contribuer à des erreurs concernant la répartition des patients dans les différents groupes selon leur taux d'uricémie.

Quatrièmement, le DECT est un examen présentant certaines limites notamment par la présence d'artéfacts responsables de faux positifs (prothèses,mouvements, épaississement cutanés, arthrose sévère, ongle...) (47,48) que nous avons tenté de limiter en étudiant 2 seuils de positivité à 0.01cm³ communément admis comme étant artéfactuel(49), et 0.1cm³ afin de limiter la présence de faux positifs.

Les DECT ont bénéficié d'une double interprétation des scanners par un radiologue ostéo-articulaire puis un rhumatologue en formation supervisé par un rhumatologue expert en DECT et en pathologie microcristalline pour les premiers examens avec retrait manuel des artéfacts en post traitement de l'image.

Dans notre étude, de petits changements en termes de volume chez les patients juste au-dessus du seul de positivité ont pu entraîner d'importants changements en termes de pourcentage, ce qui peut expliquer pourquoi certains patients avec des taux d'uricémie >60mg/L ont présenté une décroissance importante de leur pourcentage de cristaux d'urate présent à baseline.

Enfin, la prise en charge des patients présents dans notre étude a eu lieu dans un centre expert en pathologies microcristallines entraînant une grande proportion de patients ayant une uricémie <50mg/L, ce qui a pu limiter la puissance statistique à certains moments.

V. Conclusion :

Le DECT est examen d'imagerie approuvé dans le diagnostic de la goutte, dont la sensibilité augmente en cas de longue durée d'évolution de la maladie notamment au-delà de 2 ans, d'âge élevé, de pathologie cardiovasculaire associée et en cas de présence de tophus.

Prendre un seuil de dépôts de cristaux d'UMS de 0.1cm³ utilisé comme paramètre par défaut semble être plus fiable et plus cohérent avec les données cliniques et échographiques pour détecter des dépôts de cristaux d'UMS cliniquement significatifs et éviter les faux positifs que le seuil de 0.01cm³.

Les patients présentant un DECT négatif pour les dépôts de cristaux d'UMS n'ont pas une hyperuricémie plus facile à traiter mais présentent potentiellement un moindre risque de crise, ce qui reste à être confirmer sur une plus grande population.

Par ailleurs, la cinétique de déplétion des cristaux d'urate sous THU est un phénomène méconnu, mettant probablement en jeu d'autres facteurs qu'un simple processus chimique de diminution du taux d'uricémie, notre étude a mis en évidence une déplétion plus lente des cristaux chez les patients hypertendus justifiant une surveillance rapprochée de la déplétion uratique en particulier dans ces populations.

Enfin, un seuil d'uricémie <50mg/L semble être le seuil à généraliser pour l'ensemble des patients goutteux présentant des dépôts d'UMS visibles en imagerie y compris en l'absence de tophus cliniques, devant la déplétion plus importante et plus complète des cristaux à 2 ans chez les patients ayant atteint cet objectif sans surrisque de crise associée.

VI. Références bibliographiques :

1. Bardin T, Magnat E, Clerson P, Richette P, Rouchon B. Epidemiology of gout and hyperuricemia in New Caledonia. *Joint Bone Spine*. 2022 Mar;89(2):105286. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105286. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34601114.
2. Clarson LE, Chandratre P, Hider SL, Belcher J, Heneghan C, Roddy E, Mallen CD. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Mar;22(3):335-43. doi: 10.1177/2047487313514895. Epub 2013 Nov 26. PMID: 24281251; PMCID: PMC4361356.
3. <http://www.lecofer.org/item-cours-1-19-0.php>.
4. Graessler J, Graessler A, Unger S, Kopprasch S, Tausche A-K, Kuhlisch E, et al. Association of the human urate transporter 1 with reduced renal uric acid excretion and hyperuricemia in a German Caucasian population. *Arthritis Rheum*. janv 2006;54(1):292- 300.
5. So AK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol*. nov 2017;13(11):639-47.
6. Scuiller A, Pascart T, Bernard A, Oehler E. La maladie goutteuse. *Rev Médecine Interne*. juin 2020;41(6):396-403.
7. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, Brown M, Choi H, Edwards NL, Janssens HJ, Lioté F, Naden RP, Nuki G, Oggie A, Perez-Ruiz F, Saag K, Singh JA, Sundy JS, Tausche AK, Vaquez-Mellado J, Yarows SA, Taylor WJ. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1789-98. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):473. PMID: 26359487; PMCID: PMC4602275.
8. Taylor WJ, Fransen J, Jansen TL, Dalbeth N, Schumacher HR, Brown M, Louthrenoo W, Vazquez-Mellado J, Eliseev M, McCarthy G, Stamp LK, Perez-Ruiz F, Sivera F, Ea HK, Gerritsen M, Scire C, Cavagna L, Lin C, Chou YY, Tausche AK, Vargas-Santos AB, Janssen M, Chen JH, Slot O, Cimmino MA, Uhlig T, Neogi T. Study for Updated Gout Classification Criteria: Identification of Features to Classify Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Sep;67(9):1304-1315. doi: 10.1002/acr.22585. PMID: 25777045; PMCID: PMC4573373.
9. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, Gelber AC, Harrold LR, Khanna D, King C, Levy G, Libbey C, Mount D, Pillinger MH, Rosenthal A, Singh JA, Sims JE, Smith BJ, Wenger NS, Bae SS, Danve A, Khanna PP, Kim SC, Lenert A, Poon S, Qasim A, Sehra ST, Sharma TSK, Toprover M, Turgunbaev M, Zeng L, Zhang MA, Turner AS, Neogi T. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Aug;72(8):1187. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Mar;73(3):458. PMID: 32391934.

10. Pascart T, Latourte A, Chalès G, Coblenz-Baumann L, Cohen-Solal A, Ea HK, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la goutte : le traitement hypo-uricémiant. *Rev Rhum.* oct 2020;87(5):332-41.
11. Graf SW, Buchbinder R, Zochling J, Whittle SL. The accuracy of methods for urate crystal detection in synovial fluid and the effect of sample handling: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2013 Feb;32(2):225-32. doi: 10.1007/s10067-012-2107-0. Epub 2012 Nov 9. PMID: 23138881.
12. Rettenbacher T, Ennemoser S, Weirich H, Ulmer H, Hartig F, Klotz W, Herold M. Diagnostic imaging of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray. *Eur Radiol.* 2008 Mar;18(3):621-30. doi: 10.1007/s00330-007-0802-z. Epub 2007 Nov 10. PMID: 17994238.
13. Nakayama DA, Barthelemy C, Carrera G, Lightfoot RW Jr, Wortmann RL. Tophaceous gout: a clinical and radiographic assessment. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):468-71. doi: 10.1002/art.1780270417. PMID: 6712761.
14. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Urresola A, de Miguel E, Schlesinger N. Imaging of gout: findings and utility. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):232. doi: 10.1186/ar2687. Epub 2009 Jun 17. PMID: 19591633; PMCID: PMC2714107.
15. Gutierrez M, Schmidt WA, Thiele RG, Keen HI, Kaeley GS, Naredo E, Iagnocco A, Bruyn GA, Balint PV, Filippucci E, Mandl P, Kane D, Pineda C, Delle Sedie A, Hammer HB, Christensen R, D'Agostino MA, Terslev L; OMERACT Ultrasound Gout Task Force group. International Consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Oct;54(10):1797-805. doi: 10.1093/rheumatology/kev112. Epub 2015 May 13. PMID: 25972391.
16. Wakefield RJ, Balint P V, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005; 32: 2485–2487.
17. Ventura-Ríos L, Sánchez-Bringas G, Pineda C, et al. Tendon involvement in patients with gout: an ultrasound study of prevalence. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 2039–2044.
18. Thiele RG, Schlesinger N. Ultrasonography shows disappearance of monosodium urate crystal deposition on hyaline cartilage after sustained normouricemia is achieved. *Rheumatol Int.* 2010 Feb;30(4):495-503. doi: 10.1007/s00296-009-1002-8. Epub 2009 Jun 20. PMID: 19543895.
19. Ebstein E, Forien M, Norkuviene E, Richette P, Mouterde G, Daien C, Ea HK, Brière C, Lioté F, Petraitis M, Bardin T, Ora J, Dieudé P, Ottaviani S. UltraSound evaluation in follow-up of urate-lowering therapy in gout phase 2 (USEFUL-2): Duration of flare prophylaxis. *Joint Bone Spine.* 2020 Dec;87(6):647-651. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.09.014. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32979555.
20. 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.

21. 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.
22. Davies J, Riede P, van Langevelde K, Teh J. Recent developments in advanced imaging in gout. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019 Apr 16;11:1759720X19844429. doi: 10.1177/1759720X19844429. PMID: 31019573; PMCID: PMC6469273.
23. Yu Z, Mao T, Xu Y, Li T, Wang Y, Gao F, Sun W. Diagnostic accuracy of dual-energy CT in gout: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2018 Dec;47(12):1587-1593. doi: 10.1007/s00256-018-2948-y. Epub 2018 May 3. PMID: 29725712.
24. Buckens CF, Terra MP, Maas M. Computed tomography and MR imaging in crystalline-induced arthropathies. *Radiol Clin North Am* 2017; 55: 1023–1034.
25. Singh JA, Budzik JF, Becce F, Pascart T. Dual-energy computed tomography vs ultrasound, alone or combined, for the diagnosis of gout: a prospective study of accuracy. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2;60(10):4861-4867. doi: 10.1093/rheumatology/keaa923. PMID: 33410491.
26. Coupal TM , Mallinson PI , Gershony SL , et al . Getting the most from your dual-energy scanner: recognizing, reducing, and eliminating artifacts. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:119–28.doi:
27. Mallinson PI, Coupal T, Reisinger C, et al. Artifacts in dual-energy CT gout protocol: a review of 50 suspected cases with an artifact identification guide. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:W103–9. doi:10.2214/AJR.13.11396.
28. Mallinson PI, Coupal T, Reisinger C, Chou H, Munk PL, Nicolaou S, et al. Artifacts in Dual-Energy CT Gout Protocol: A Review of 50 Suspected Cases With an Artifact Identification Guide. *Am J Roentgenol.* juill 2014;203(1):W103-9.
29. Baer AN , Kurano T , Thakur UJ , et al . Dual-energy computed tomography has limited sensitivity for non-tophaceous gout: a comparison study with tophaceous gout. *BMC Musculoskelet.*
30. Shang J, Li XH, Lu SQ, Shang Y, Li LL, Liu B. Gout of feet and ankles in different disease durations: diagnostic value of single-source DECT and evaluation of urate deposition with a novel semi-quantitative DECT scoring system. *Adv Rheumatol.* 2021 Jun 12;61(1):36. doi: 10.1186/s42358-021-00194-4. PMID: 34118994.
31. Wang P, Smith SE, Garg R, Lu F, Wohlfahrt A, Campos A, Vanni K, Yu Z, Solomon DH, Kim SC. Identification of monosodium urate crystal deposits in patients with asymptomatic hyperuricemia using dual-energy CT. *RMD Open.* 2018 Mar 9;4(1):e000593. doi: 10.1136/rmopen-2017-000593. PMID: 29556417; PMCID: PMC5856918.
32. Ramon A, Bohm-Sigrand A, Pottecher P, Richette P, Maillefert JF, Devilliers H, Ornetti P. Role of dual-energy CT in the diagnosis and follow-up of gout: systematic analysis of the literature. *Clin Rheumatol.* 2018 Mar;37(3):587-595. doi: 10.1007/s10067-017-3976-z. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29350330.
33. Dalbeth N, Becce F, Botson JK, Zhao L, Kumar A. Dual-energy CT assessment of rapid monosodium urate depletion and bone erosion remodelling during

pegloticase plus methotrexate co-therapy. *Rheumatology*. 28 nov 2022;61(12):4898-904.

34. Dalbeth N, Billington K, Doyle A, Frampton C, Tan P, Aati O, Allan J, Drake J, Horne A, Stamp LK. 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 Oct;71(10):1739-1746. doi: 10.1002/art.40929. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31081595.
35. Uhlig T, Eskild T, Karoliussen LF, Sexton J, Kvien TK, Haavardsholm EA, Dalbeth N, Hammer HB. Two-year reduction of dual-energy CT urate depositions during a treat-to-target strategy in gout in the NOR-Gout longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Apr 18;61(SI):SI81-SI85. doi: 10.1093/rheumatology/keab533. PMID: 34247224; PMCID: PMC9015021.
36. Dalbeth N, Becc F, Botson JK, Zhao L, Kumar A. Dual-energy CT assessment of rapid monosodium urate depletion and bone erosion remodelling during pegloticase plus methotrexate co-therapy. *Rheumatology*. 28 nov 2022;61(12):4898-904.
37. Pascart T, Grandjean A, Capon B, Legrand J, Namane N, Ducoulombier V, Motte M, Vandecandelaere M, Luraschi H, Godart C, Houvenagel E, Norberciak L, Budzik JF. 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*. 2018 Sep 17;20(1):210. doi: 10.1186/s13075-018-1714-9. PMID: 30223875; PMCID: PMC6142357.
38. Ellmann H, Bayat S, Araujo E, Manger B, Kleyer A, Cavallaro A, et al. Effects of Conventional Uric Acid-Lowering Therapy on Monosodium Urate Crystal Deposits. *Arthritis Rheumatol*. janv 2020;72(1):150-6.
39. Marty-Ané A, Norberciak L, Andrès M, Houvenagel E, Ducoulombier V, Legrand J, Budzik JF, Pascart T. Crystal deposition measured with dual-energy computed tomography: association with mortality and cardiovascular risks in gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2;60(10):4855-4860. doi: 10.1093/rheumatology/keaa920. PMID: 33410483.
40. Pascart T, Grandjean A, Norberciak L, Ducoulombier V, Motte M, Luraschi H, 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*. déc 2017;19(1):171.
41. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, Horne A, Frampton C, Tan P, et al. Can we predict inadequate response to allopurinol dose escalation? Analysis of a randomised controlled trial. *Rheumatology*. 1 déc 2018;57(12):2183-9.
42. 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 Mar;77(3):364-370. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212046. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29146741; PMCID: PMC5867403.
43. Doherty, M., W. Jenkins, H. Richardson, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-

target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. Lancet 2018;392: 1403-1412.

44. Dalbeth, N., A. J. Doyle, K. Billington, et al. Intensive Serum Urate Lowering With Oral Urate-Lowering Therapy for Erosive Gout: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. Arthritis Rheumatol 2022;74: 1059-1069.
45. Latourte, A., T. Bardin and P. Richette. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy. Rheumatology (Oxford) 2014;53: 1920-1926.
46. Pascart, T., A. Latourte, R. M. Flipo, et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. Joint Bone Spine 2020;87: 395-404.
47. 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.
48. 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.
49. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. Ann Rheum Dis. janv 2020;79(1):31-8.

AUTEUR(E) : Nom : LAURENT	Prénom : Victor
Date de soutenance : 27 septembre 2023	
Titre de la thèse : Valeur prédictive du scanner double énergie et suivi du volume des cristaux d'urate monosodique chez les patients atteints de goutte.	
Thèse - Médecine - Lille 2023	
Cadre de classement : Rhumatologie	
DES + FST/option : Rhumatologie	
Mots-clés : goutte, DECT, scanner double énergie	

Résumé :

Introduction :

Le scanner double énergie possède un rôle grandissant dans la prise en charge de la goutte notamment dans les situations diagnostics difficiles. Son utilisation au cours du suivi de la pathologie goutteuse reste à établir.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le caractère prédictif du scanner double énergie négatif sur l'évolution clinique d'un patient goutteux ainsi que les paramètres influençant la déplétion des cristaux d'urate monosodique en scanner double énergie chez des patients goutteux au cours du suivi.

Méthodes :

La population étudiée était constituée de patients atteints de goutte issus de la cohorte lilloise CRYSTALILLE ayant bénéficié d'une évaluation initiale puis pour certains au cours du suivi du stock uratique en scanner double énergie. Nous avons recueilli pour chaque patient les différents antécédents, traitements à domicile, caractéristiques de la goutte, données anthropométriques, résultats biologiques comprenant uricémie et fonction rénale. Nous avons cherché à mettre en évidence si un scanner double énergie négatif (volume <0.01cm³ et 0.1cm³) était associé à une goutte plus « facile à traiter » en termes de nombre de crise, durée de traitement prophylactique des crises, délais d'obtention de l'uricémie cible, posologie de traitement hypouricémiant utilisé, comparativement aux patients ayant un scanner double énergie positif. Nous avons cherché à mettre en évidence les facteurs associés à la déplétion uratique en scanner double énergie chez les patients goutteux ayant des volumes de départ >0.1cm³.

Résultats :

Un total de 211 patients naïfs de THU a été inclus dans l'étude des facteurs prédictifs et 62 patients cumulant 104 scanners de suivi ont été inclus dans l'analyse des facteurs associés à la déplétion des stocks uratiques. Nous avons mis en évidence plusieurs facteurs associés à la positivité du DECT notamment l'âge élevé, la durée d'évolution de la maladie, les antécédents cardiaques et la présence de tophus. Concernant le risque de crise, 9/39(23.1%), 3/26(11.5%) et 1/18(5.6%) des patients ayant des volumes <0.1cm³ de cristaux d'UMS présentaient toujours des crises à 6, 12 et 24 mois de suivi respectivement contre 18/45(40.0%), 9/36(25.0%), et 2/18(11.1%), des patients avec un volume ≥0.1cm³ ($p>0.05$). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant l'obtention de l'uricémie cible, le THU utilisé et la durée du traitement prophylactique. Il existait une bonne corrélation entre le taux d'uricémie et le pourcentage des volumes de cristaux d'UMS. La déplétion des cristaux d'urate était plus importante chez les sujets ayant un taux d'uricémie <50mg/L et chez ceux n'ayant pas d'hypertension.

Conclusion :

Les patients les plus âgés, ceux ayant des pathologies cardiovasculaires, des tophus sous cutanés et une longue durée d'évolution des symptômes sont associés au DECT positif. Le seuil de 0.1cm³ semble plus fiable et cohérent avec les données cliniques et échographiques. Un plus faible risque de crise à l'initiation du THU est suspecté chez les patients DECT négatifs sous réserve d'une absence de différence significative due à la présence d'un faible effectif. Le contrôle du taux d'uricémie ne diffère pas entre les deux groupes. Obtenir un taux d'uricémie <50mg/L est associé à une déplétion plus rapide et complète des cristaux qu'un taux <60mg/L.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-François BUDZIK

Monsieur le Docteur LETAROUILLY Jean-Guillaume

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Tristan PASCART

