



UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt pronostique de l'imagerie dans l'évaluation de la sévérité et
de la réponse thérapeutique dans le rhumatisme à dépôts de
pyrophosphate de calcium**

Présentée et soutenue publiquement le 6 octobre 2025 à 18 heures
au Pôle Formation
par Mathieu MACE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Jean-Guillaume LETAROUILLY

Madame le Docteur Cécile PHILIPPOTEAUX

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

ACR: American College of Rheumatology

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMP : Adénosine monophosphate

ANKH : Progressive ankylosis protein homolog

ATP : Adénosine triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

BCP : Basic Calcium Phosphate (cristaux de phosphate de calcium basique)

BUCKS: Boston University Calcium Knee Score

CCA : Chondrocalcinose

CPP : Calcium pyrophosphate (cristaux de pyrophosphate de calcium)

CRP : Protéine C-réactive

DECT : Dual-Energy Computer Tomography (scanner double énergie)

ENPP1 : Ectonucléotide pyrophosphatase-phosphodiesterase 1

EULAR : European Alliance of Associations for Rheumatology

EVA : Echelle visuelle analogique

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

IL : Interleukine

IMC : Indice de masse corporelle

K : Coefficient de concordance Kappa de Cohen

KL : Kellgren et Lawrence

kV : Kilovolts

mAs : Milliampère-seconde

MCP : Métacarpo-phalangienne

MM : Mathieu Macé

MTX : Méthotrexate

NLRP3: NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3

OMERACT : Outcome measures in Rheumatology

PPCD : Pyrophosphate de calcium dihydraté

PPi : Pyrophosphate inorganique

Rho : Densité électronique

ROI : Région d'intérêt

STT : Scapho-trapézo-trapézoïdienne

TNF : Tumor Necrosis Factor

TP : Tristan Pascart

UH: Unité Hounsfield

Z : Numéro atomique

Table des matières

Avertissement	2
Liste des abréviations	4
Table des matières	6
I. INTRODUCTION	10
1. <i>Le rhumatisme à dépôts de pyrophosphate de calcium : généralités</i>	10
1.1. Définitions	10
1.2. Épidémiologie	10
1.3. Physiopathologie.....	11
1.4. Prise en charge.....	12
2. <i>L'imagerie du PPCD : principes, avantages et inconvénients.</i>	12
2.1. Radiographie standard	12
2.2. Scanner conventionnel.....	13
2.3. Scanner double énergie (DECT).....	14
2.4. Echographie.....	16
3. <i>Caractéristiques iconographiques : définitions et implications cliniques</i>	17
3.1. La chondrocalcinose	17
3.2. L'arthrose : coexistence et influence	18
3.3. La charge cristalline	18
4. <i>Lacunes de la littérature et justification de l'étude</i>	19
II. MATERIEL ET METHODES	20
1. <i>Type d'étude</i>	20
2. <i>Patients</i>	20
3. <i>Recueil et traitements des données</i>	20
3.1. Données cliniques.....	20
3.2. Données biologiques.....	22
3.3. Données iconographiques	22
3.3.1. Radiographie standard	22

3.3.2. Scanner et imagerie avancée (DECT et échographie)	23
4. Analyses statistiques	25
5. Cadre réglementaire	26
III. RESULTATS	27
1. Caractéristiques des patients.....	27
1.1. Caractéristiques socio-démographiques et cliniques	27
1.2. Caractéristiques iconographiques	27
2. Phénotypes	30
3. Sévérité du rhumatisme	31
3.1. D'après les données radiographiques	31
3.1.1. Selon la CCA.....	31
3.1.2. Selon l'arthrose	33
3.2. D'après les données en DECT	34
3.2.1. Selon la composition des calcifications	34
3.2.2. Selon la densité des calcifications	35
4. Réponse au traitement.....	37
4.1. Selon la présence ou l'absence de CCA	37
4.2. Selon la présence ou l'absence d'arthrose	45
IV. DISCUSSION.....	50
1. PRINCIPAUX RESULTATS.....	50
1.1. Caractéristiques initiales des patients.	50
1.2. Sévérité du rhumatisme.....	50
1.3. Réponse au traitement	51
2. APPORT PRONOSTIQUE DE L'IMAGERIE	52
3. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	54
3.1. Originalité et forces de l'étude	54
3.2. Limites de l'étude.....	54
4. IMPLICATIONS CLINIQUES ET PERSPECTIVES.....	56

4.1. Vers une meilleure stratification des patients	56
4.2. Vers l'élaboration de scores pronostiques spécifiques.....	56
4.3. Intérêt de développer la recherche thérapeutique.....	56
4.4. Enjeu majeur de santé publique	57
V. CONCLUSION	58
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	59

I. INTRODUCTION

1. Le rhumatisme à dépôts de pyrophosphate de calcium : généralités

1.1. Définitions

Le rhumatisme à dépôts de pyrophosphate de calcium (PPCD) est, au même titre que la goutte et l'hydroxyapatite, une arthropathie microcristalline caractérisée par l'accumulation, dans les structures articulaires, de cristaux de pyrophosphate de calcium (CPP) (1).

Anciennement connu sous le nom de chondrocalcinose (CCA), ce terme est désormais employé pour désigner les calcifications du cartilage hyalin ou du fibrocartilage visibles en imagerie (2), tandis que le terme « rhumatisme à PPCD » désigne l'ensemble des manifestations cliniques liées aux dépôts de CPP. Ce spectre clinique s'étend des formes asymptomatiques aux formes chroniques, en passant par des atteintes aiguës ou associées à de l'arthrose (3). Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de cristaux faiblement biréfringents en lumière polarisée, observés en microscopie optique. (2 ; 3). Toutefois, cette technique peut s'avérer dépendante de l'opérateur ou inaccessible dans certains centres. Des recommandations de l'ACR/EULAR en 2023 mettent en avant l'intérêt diagnostique de la radiographie ou de l'échographie (4). L'utilisation du scanner conventionnel et du scanner double énergie (DECT) est réservée aux cas complexes ou aux localisations atypiques. Néanmoins, ces recommandations soutiennent leur intérêt en recherche clinique pour l'évaluation de la sévérité ou le suivi des patients, afin de mieux appréhender cette pathologie dont il persiste, encore à l'heure actuelle, beaucoup de zones d'ombre.

1.2. Épidémiologie

La prévalence du rhumatisme à PPCD augmente avec l'âge mais reste difficilement mesurable car elle varie selon les populations, les sites articulaires atteints et les techniques d'imagerie utilisées (5 ; 6). Il touche les deux sexes, avec une légère prédominance féminine qui tend à s'atténuer avec l'âge (5 ; 6). La pathologie présente un tropisme notamment pour les genoux et les poignets, suivis du bassin (7). Certains facteurs génétiques, tels que les mutations du gène ANKH, et métaboliques (hyperparathyroïdie primaire, hypomagnésémie, hémochromatose) sont impliqués dans certaines formes de la maladie (8).

1.3. Physiopathologie

Le rhumatisme à PPCD résulte de la formation de cristaux de CPP, consécutive à un déséquilibre dans le métabolisme du pyrophosphate inorganique (PPi) (*figure 1*).

À la suite d'une dégradation du cartilage ou d'une agression de l'os sous-chondral, la matrice extracellulaire est altérée. Une quantité accrue d'adénosine triphosphate (ATP) est libérée par les chondrocytes. Cet ATP est secondairement clivé en adénosine monophosphate (AMP) et en PPi dans la matrice par une enzyme, l'ectonucléotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1), présente à la surface de microvésicules produites par les chondrocytes (1 ; 8). Une activité excessive de cette enzyme, ainsi qu'une réduction des enzymes dégradant le PPi, favorisent la précipitation cristalline par la fusion du PPi avec du calcium, formant du pyrophosphate de calcium qui se lie à des fibrilles de collagène de type II. Ces dépôts se logent dans la membrane synoviale, les fibrocartilages et les cartilages hyalins, riches en collagène de type II, expliquant les localisations typiques. Ces cristaux entraînent une réaction inflammatoire, par la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α), menant à une destruction du cartilage et à une synovite. Un cercle vicieux s'installe avec l'entretien du phénomène d'agression chondrale et de réaction inflammatoire. Ce mécanisme explique la coexistence fréquente d'une arthrose sous-jacente.

La compréhension de cette physiopathologie souligne l'intérêt de l'imagerie pour le suivi de l'inflammation et de la réponse thérapeutique, par l'intermédiaire de l'étude du cartilage, de la charge cristalline et de son évolution.

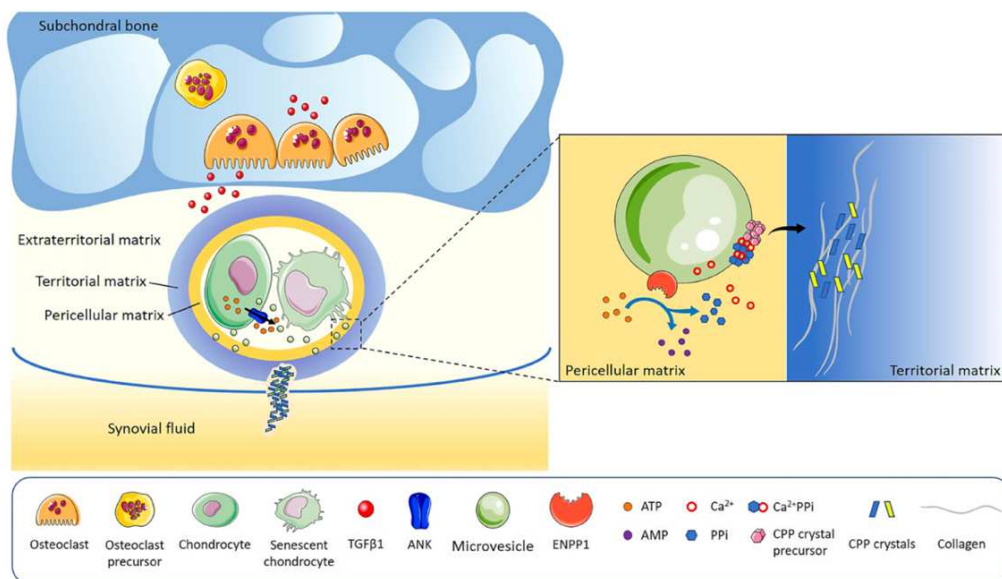


Figure 1: Physiopathologie du rhumatisme à PPCD – D'après Sirotti et al. (8)

1.4. Prise en charge

Les seules recommandations disponibles sur la prise en charge du rhumatisme à PPCD ont été établies par l'EULAR en 2011 (9). Les traitements utilisés sont principalement symptomatiques et analogues à ceux prescrits pour la goutte. Ils reposent sur les AINS, la colchicine, la corticothérapie locale ou systémique, notamment dans les formes aiguës. Les formes chroniques font appel, en complément, à l'hydroxychloroquine, au méthotrexate (MTX), ou aux thérapies ciblées anti-IL1 et anti-IL6 (10). Le manque d'essais contrôlés randomisés rend difficile l'établissement d'une stratégie thérapeutique codifiée et uniforme (11). De ce fait, la prise en charge peut revêtir un profil très hétérogène, selon le praticien ou le patient, avec une réponse thérapeutique variable, imprévisible et une pathologie potentiellement difficile à équilibrer, notamment en cas de formes chroniques et réfractaires.

2. L'imagerie du PPCD : principes, avantages et inconvénients.

L'imagerie occupe de plus en plus une place centrale dans la gestion du rhumatisme à PPCD. En l'absence de mise en évidence systématique des cristaux de CPP en microscopie optique, elle représente un outil permettant d'identifier et de localiser les calcifications, d'établir une cartographie de leur extension et d'estimer les dégradations structurales des articulations. Au-delà de l'intérêt diagnostique de l'imagerie, l'évaluation de l'étendue des dépôts présenterait un avantage pronostique dans l'évaluation du rhumatisme. Cet apport n'en est, pour le moment, qu'au stade de la recherche et reste encore peu développé au sein de la communauté scientifique.

2.1. Radiographie standard

La radiographie reste l'examen de choix dans l'évaluation du rhumatisme à PPCD. Elle permet de visualiser la CCA sous forme de calcifications linéaires ou punctiformes au niveau du cartilage hyalin et du fibrocartilage (*figures 2 et 3*). Des définitions consensuelles ont récemment été établies pour améliorer la fiabilité et la reproductibilité de la lecture des clichés (2 ; 12). Les signes radiographiques les plus évidents sont situés au niveau du compartiment latéral du genou et au poignet (7). Elle permet également de mettre en évidence des signes d'arthropathie dégénérative.

Cependant, il s'agit d'un examen limité pour l'exploration des tissus mous ainsi que pour évaluer l'étendue de l'inflammation synoviale et la quantité de dépôts.



Figure 2: (A) Chondrocalcinose du ligament triangulaire du carpe (flèche longue), de l'articulation radio-carpienne (flèche courte) et des 2^{ème} et 3^{ème} MCP (têtes de flèche) – (B) Chondrocalcinose du ligament triangulaire du carpe (flèche longue), de l'articulation radiocarpienne (flèche courte) et de l'articulation médio-carpienne (tête de flèche) – D'après Tedeschi et al. (12)

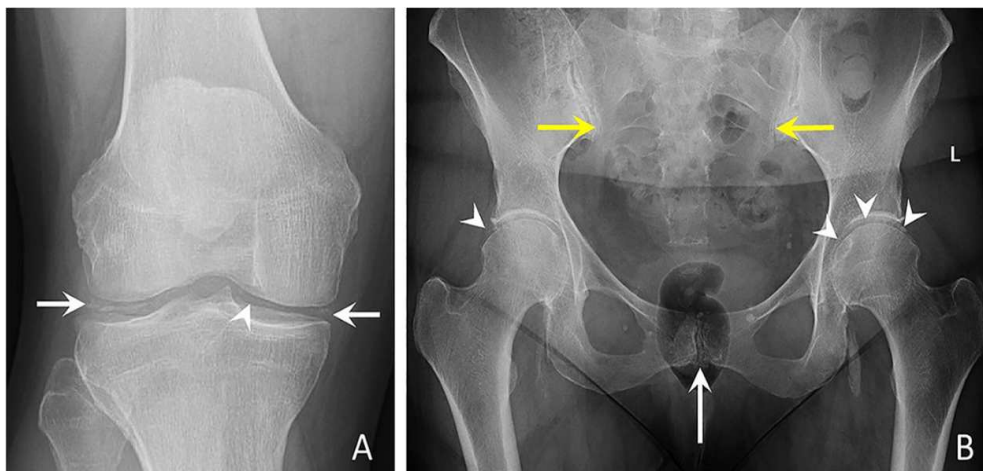


Figure 3: (A) Chondrocalcinose articulaire du genou au niveau des ménisques médial et latéral (flèches longues) et du cartilage hyalin (tête de flèche) - (B) Chondrocalcinose articulaire du bassin au niveau de la symphyse pubienne (flèche longue), des têtes fémorales (têtes de flèches) et des articulations sacro-iliaques (flèches jaunes) – D'après Tedeschi et al. (12)

2.2. Scanner conventionnel

Le scanner est une modalité permettant une meilleure évaluation de la distribution et de la densité des dépôts, en offrant un aperçu tridimensionnel de l'articulation (figure 4). Il permet d'étudier les rapports avec les structures osseuses, l'aspect de ces dernières et les comparaisons avec la densité osseuse. Cette technique se distingue

également de la radiographie principalement par sa meilleure sensibilité (2). En outre, elle permet une visualisation des calcifications situées dans des zones difficilement accessibles à la radiographie, comme le squelette axial par exemple. Il s'agit de l'examen de référence pour détecter les calcifications du rachis cervical et diagnostiquer le syndrome de la dent couronnée (*figure 5*) (4 ; 12).

Ses limites sont représentées par une irradiation plus élevée, un coût plus important, une difficulté à différencier les types de cristaux et un accès potentiellement restreint dans certains centres.

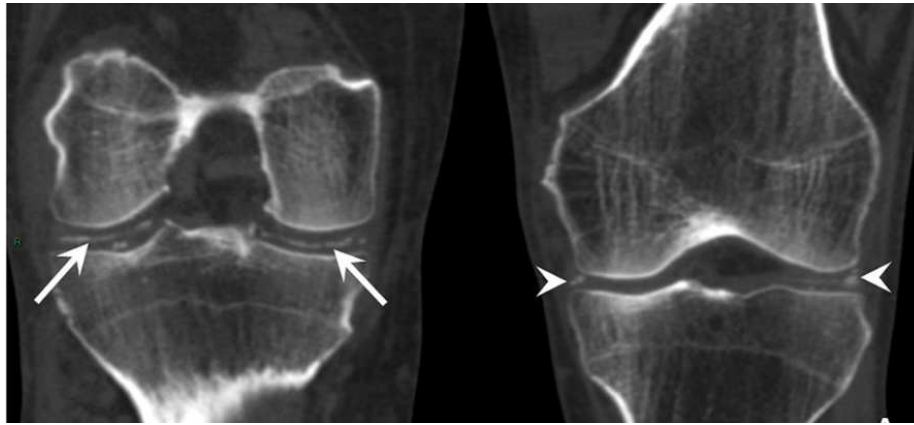


Figure 4: Scanner conventionnel - Chondrocalcinose articulaire du genou au niveau du cartilage hyalin (flèches longues) et des ménisques (têtes de flèche) – D'après Tedeschi et al. (12)

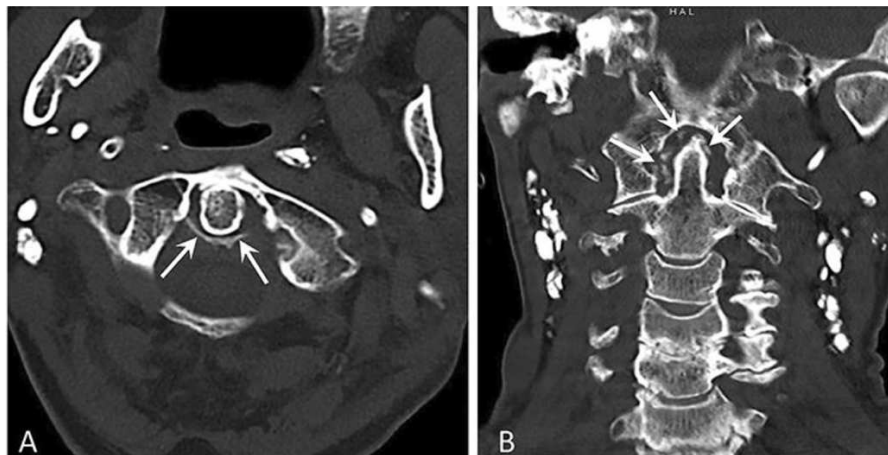


Figure 5: (A) Calcifications du ligament transverse et alaïre du processus odontoïde, en coupe axiale. (B) Calcifications de l'extrémité supérieure du processus odontoïde, en coupe frontale – D'après Tedeschi et al. (12)

2.3. Scanner double énergie (DECT)

Le DECT est une technique relativement récente et prometteuse. Son utilisation et son intérêt, diagnostique et pronostique, ont déjà été démontrés et fortement recommandés dans le suivi des patients atteints de goutte (4 ; 13). Le principe de

fonctionnement du DECT repose sur l'utilisation de deux faisceaux d'énergie différente, à 80 et 140 kilovolts (kV), dont l'atténuation, définie en unités Hounsfield (UH), est mesurée lors de la traversée du tissu (14). Le logiciel de post-traitement des données combine les valeurs issues de cette atténuation pour fournir des informations sur la composition biochimique du tissu traversé et identifier trois types de dépôts (*figure 6*) (14 ; 15). Deux effets physiques interviennent dans ce processus, permettant de définir deux caractéristiques distinctes : un effet photoélectrique, reflétant la composition atomique du tissu selon son numéro atomique Z , et un effet Compton, reflétant la densité électronique Rho (15).

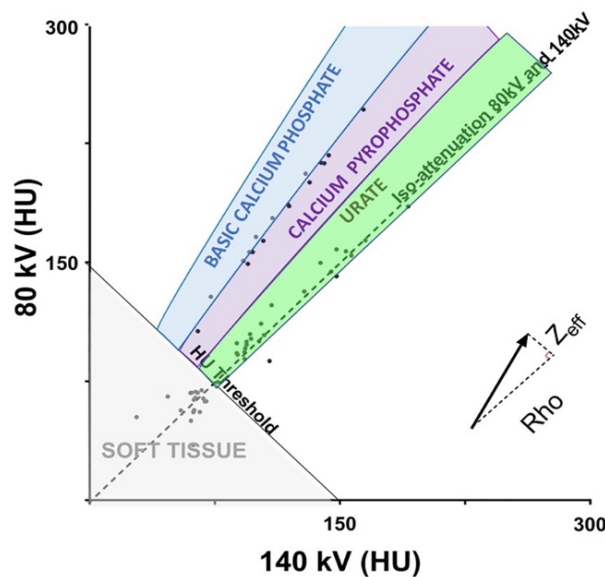


Figure 6: Principes du codage des tissus mous, de l'urate monosodique et du calcium par les logiciels de post-traitement des scanners double énergie – D'après Laurent et al. (14)

Dans le rhumatisme à PPCD, les dépôts de CPP apparaissent en violet et constituent des zones pouvant être délimitées manuellement à l'aide du logiciel de post-traitement. Ces zones sont appelées régions d'intérêt (ROI – *Regions of Interest*). Cette délimitation permet au logiciel de fournir cinq données renseignant sur les caractéristiques spectrales des calcifications : le niveau d'atténuation à basse énergie (80 kV), à haute énergie (140 kV), le numéro atomique (Z), la densité électronique (Rho) et l'indice de double énergie (*figure 7*).

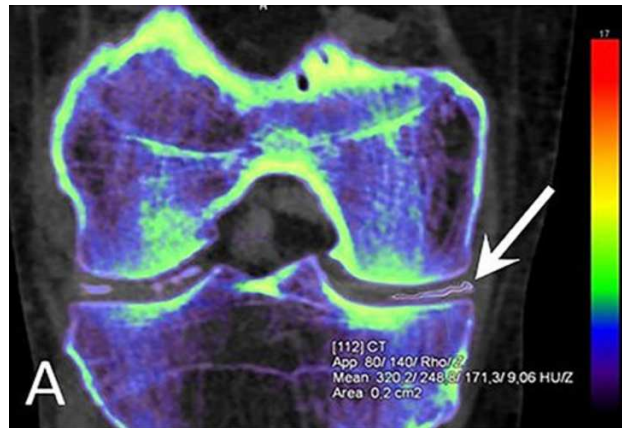


Figure 7: ROI (région d'intérêt) et ses caractéristiques spectrales : Niveaux d'atténuation à basse (80kV) et haute (140kV) énergie, Rho, Zeff, DEI (indice de double énergie) – D'après Tedeschi et al. (12)

Dans le cadre du rhumatisme à PPCD, la sensibilité de cet examen n'apparaît pas supérieure à celle du scanner conventionnel (16). L'un des aspects les plus pertinents de cette méthode est sa capacité à distinguer les deux types de cristaux calciques (CPP et BCP) par l'analyse spectrale des dépôts (17).

En pratique courante, l'application de cette technique au rhumatisme à PPCD reste relativement limitée et se situe encore au stade de la recherche. Un intérêt potentiel résiderait toutefois dans la prédiction de la sévérité du rhumatisme selon les caractéristiques intrinsèques des calcifications. Aucune étude ne s'y est encore consacrée à ce jour.

2.4. Echographie

L'échographie ostéoarticulaire a révolutionné l'évaluation du rhumatisme à PPCD. Elle permet de visualiser les cristaux de CPP dans des régions inaccessibles aux imageries irradiantes, telles que les tissus mous, sous forme de dépôts hyperéchogènes dans le cartilage hyalin et le fibrocartilage, mais également dans la membrane synoviale, la capsule articulaire et les structures tendineuses (12) (figure 8).

L'initiative OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) a élaboré des définitions consensuelles et démontré une meilleure sensibilité de cet examen par rapport à la radiographie standard, avec une excellente reproductibilité inter-observateur (18 ; 19). L'échographie constitue un outil performant pour cartographier l'étendue des dépôts et construire des scores de charge cristalline.

Outre son caractère non invasif et non irradiant, elle présente l'avantage de guider les ponctions articulaires pour la confirmation microscopique de la présence de cristaux ou pour faciliter un traitement local par injection de corticostéroïdes.

Avec la radiographie, l'échographie est le deuxième examen recommandé par l'ACR/EULAR en pratique clinique courante (4).

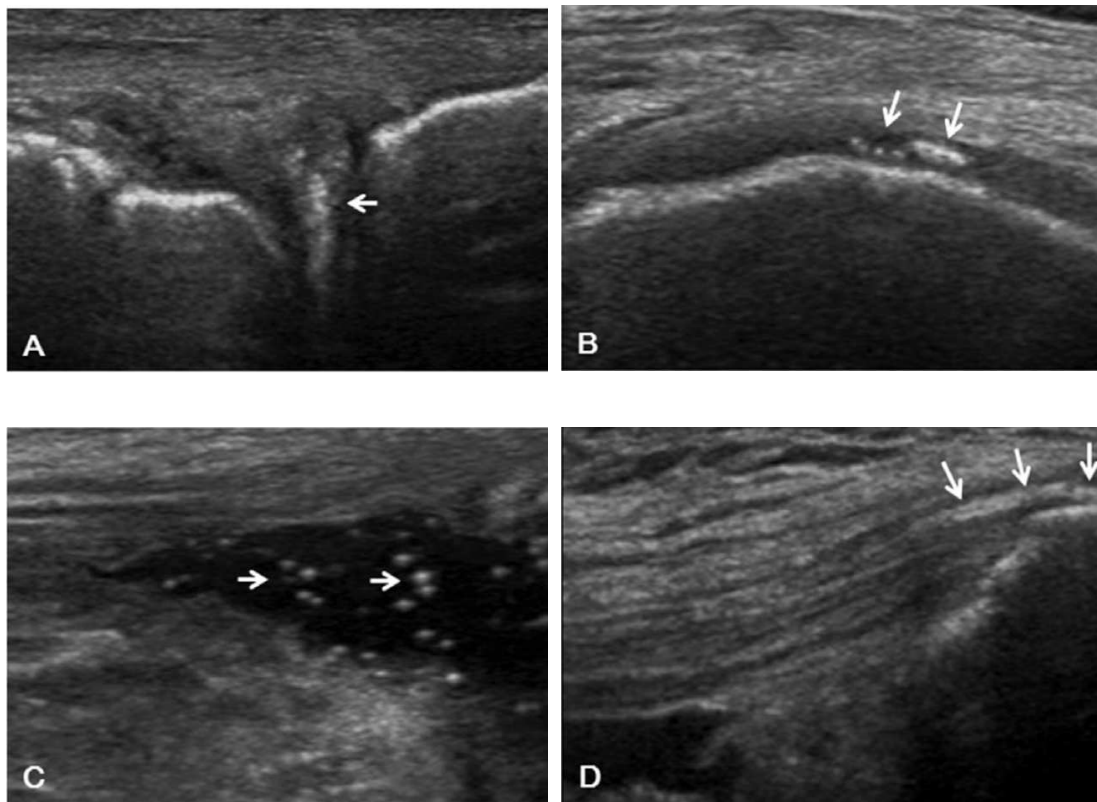


Figure 8: Dépôts hyperéchogènes de CPP aux genoux, en échographie. A: Dans le ménisque latéral. B: Dans le cartilage hyalin. C: Dans le liquide synovial. D: Dans le tendon quadricipital – D'après Lee et al. (18)

3. Caractéristiques iconographiques : définitions et implications cliniques

L'histoire naturelle du rhumatisme à PPCD est complexe et non entièrement élucidée. Plusieurs caractéristiques iconographiques peuvent être intriquées mais leur implication dans l'évolution de la maladie reste à définir.

3.1. La chondrocalcinose

La CCA est un terme radiologique définissant la présence de calcifications au sein des structures articulaires, visibles en radiographie ou au scanner. Elle constitue le principal signe iconographique en faveur d'un rhumatisme à PPCD. Toutefois, la CCA ne reflète pas à elle seule la sévérité clinique de la maladie, puisqu'elle peut être présente sans qu'il n'y ait de symptomatologie douloureuse ou inflammatoire locale

évidente (3). À l'inverse, les calcifications peuvent être masquées par des remaniements dégénératifs complexes en cas d'arthropathie sous-jacente avancée (20).

Ainsi, la simple présence ou absence de CCA n'est pas suffisante pour préjuger de la sévérité de la pathologie, ni pour prédire la réponse thérapeutique. Il est nécessaire de tenir compte de facteurs complémentaires, tels que l'extension et la localisation des dépôts articulaires, leur densité et l'existence éventuelle d'une arthropathie sous-jacente.

3.2. L'arthrose : coexistence et influence

L'arthrose est une affection dégénérative caractérisée par une destruction progressive du cartilage articulaire, des remaniements osseux et une altération croissante de la qualité de vie. Elle est fréquemment associée au PPCD, et les manifestations cliniques et iconographiques de ces deux pathologies peuvent se superposer, ce qui peut rendre difficile l'interprétation des symptômes en pratique (21). La symptomatologie douloureuse et les aspects dégénératifs visibles en radiographie ne permettent pas toujours de distinguer une arthrose primaire d'une atteinte secondaire à la présence de cristaux de CPP. Certaines localisations sont néanmoins atypiques pour une arthrose primitive et doivent faire suspecter une forme secondaire, telles que l'arthrose radiocarpienne, scapho-trapézo-trapézoïdienne (STT) ou des 2^e et 3^e métacarpo-phalangiennes (MCP) (7).

La CCA joue un rôle dans l'évolution structurale et la progression de l'arthropathie. Plusieurs études ont en effet évoqué que la coexistence de dépôts cristallins était associée à une évolution péjorative de la structure du cartilage (22 ; 23). Cependant, les mécanismes physiopathologiques du rhumatisme à PPCD et de l'arthrose diffèrent, et leur intrication mutuelle peut influencer l'évolution naturelle de la maladie, sa sévérité ainsi que la réponse aux traitements.

Ainsi, au-delà de la simple détection de la CCA, il est nécessaire de mesurer l'impact de l'arthrose sous-jacente pour mieux définir la sévérité du rhumatisme et l'efficacité des traitements afin d'adapter la stratégie thérapeutique.

3.3. La charge cristalline

La charge cristalline fait référence à la quantité et à l'étendue des dépôts microcristallins au sein et autour des articulations. À l'inverse de la goutte, pour laquelle des scores quantitatifs permettant de mesurer cette charge cristalline sont

validés, cette notion relève pour l'heure du domaine de la recherche dans le rhumatisme à PPCD.

Actuellement, l'échographie est le seul outil pour lequel un score d'étendue des dépôts cristallins a récemment été développé et validé, ouvrant la voie à une mesure standardisée de la charge cristalline (1 ; 19).

Des auteurs ayant travaillé sur la cohorte de Rotterdam ont proposé une classification radiographique de l'extension des dépôts au niveau des genoux (22). D'autres auteurs ont suggéré un système de gradation sur la base d'images scanographiques des genoux (24). Toutefois, ces propositions n'ont fait l'objet d'aucune validation internationale et ne sont utilisées qu'à des fins exploratoires.

Outre la simple présence de CCA, la question de l'implication clinique de la charge cristalline reste en suspens.

4. Lacunes de la littérature et justification de l'étude

Malgré les avancées récentes de l'imagerie appliquée à la rhumatologie, le rhumatisme à PPCD couvre encore beaucoup de facteurs méconnus et sous-étudiés, contrairement à la goutte. La littérature sur ce sujet reste assez pauvre, justifiant l'élaboration de travaux supplémentaires afin de mieux élucider cette pathologie.

De plus, l'impact médico-économique de cette pathologie n'est pas négligeable, compte tenu de l'absence de traitements de fond validés (10 ; 11), entraînant par conséquent une prise en charge assez empirique, source de fluctuations thérapeutiques dont l'efficacité reste imprévisible. Par ailleurs, la place de l'imagerie reste encore mal définie. Bien que les récentes recommandations soulignent l'intérêt diagnostique notable de la radiographie et de l'échographie, leur rôle pronostique reste indéterminé. La place du scanner et du DECT est encore moins codifiée, en l'absence de preuve suffisante (4 ; 15).

Il est ainsi primordial de mieux appréhender les aspects iconographiques et leur influence sur l'histoire naturelle de la maladie, ainsi que sur la réponse thérapeutique, pour déterminer si l'imagerie peut constituer un outil prédictif de sévérité et d'efficacité. L'issue finale serait d'adopter la stratégie de prise en charge la plus optimale possible, dès les stades précoces de la maladie, pour en limiter les répercussions fonctionnelles, sociales et économiques.

II. MATERIEL ET METHODES

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, monocentrique, rétrospective menée au sein de l'hôpital Saint-Philibert de Lomme.

2. Patients

Notre population d'étude est issue de la cohorte CRYSTALILLE, qui constitue un observatoire de patients atteints de rhumatismes microcristallins (goutte, rhumatisme à PPCD, hydroxyapatite) reçus en imagerie avancée (échographie et/ou DECT) pour évaluation de dépôts microcristallins.

Ces patients étaient évalués à l'hôpital Saint-Philibert, par divers biais : hospitalisation conventionnelle, hospitalisation de jour, consultations externes, passage par les urgences ou adressés par un professionnel extérieur à l'établissement.

Les patients étaient inclus s'ils étaient majeurs et répondaient aux critères diagnostiques du rhumatisme à PPCD selon les critères ACR/EULAR 2023 (4).

Ils étaient exclus en cas d'opposition à l'utilisation de leurs données.

Les patients bénéficiaient d'une visite initiale et de visites de suivi dans le cadre de leur suivi standardisé, et les données des visites de suivi étaient recueillies, quand celles-ci étaient réalisées, à M3 (+/-1), M6 (+/-2), M12 (+/-3), M18 (+/-3) et M24 (+/-3).

3. Recueil et traitements des données

Les données ont été recueillies de manière rétrospective par la lecture des dossiers médicaux et retranscrites dans la base de données OpenClinica. Elles ont ensuite été exportées dans un fichier Excel pour être exploitées et analysées.

3.1. Données cliniques

Les données cliniques suivantes ont été recueillies :

- Âge
- Sexe
- IMC
- La consommation d'alcool et/ou de tabac
- Les antécédents médicaux : HTA, IDM, AVC, diabète, hyperparathyroïdie, hémochromatose, tubulopathie, rhumatisme inflammatoire chronique
- L'analyse du liquide synovial et ses caractéristiques : caractère inflammatoire ou mécanique, présence ou absence de cristaux de CPP.
- Le phénotype clinique du rhumatisme à PPCD : < 2 poussées aiguës, poussées aiguës récurrentes, douleurs inflammatoires chroniques, douleurs mécaniques et/ou arthrosiques, douleurs chroniques d'horaire mixte.
- Le nombre de crises sur les 6 derniers mois
- L'EVA (échelle visuelle analogique) douleur et l'EVA maladie, définies par le patient sur une échelle de 0 à 100
- L'EVA qualité de vie
- La satisfaction au traitement
- La prise ou l'absence de traitement à visée anti-inflammatoire au long cours, comprenant la colchicine, le méthotrexate, une première et une deuxième ligne de biothérapie (toutes biothérapies confondues)

L'EVA qualité de vie et le nombre de crises sur les 6 derniers mois ont servi à définir la sévérité du rhumatisme à PPCD.

Le phénotype clinique était défini par le caractère aigu ou chronique des douleurs ainsi que l'horaire des douleurs, comme suit :

- < 2 poussées aiguës : 0 ou 1 poussée
- Poussées aiguës récurrentes : ≥ 2 poussées aiguës par an
- Douleurs inflammatoires chroniques : douleurs quotidiennes ≥ 3 mois
- Douleurs mécaniques et/ou arthrosiques
- Douleurs chroniques d'horaire mixte

L'EVA qualité de vie était évaluée de manière subjective par le biais de la lecture des dossiers médicaux, sur une échelle de 0 à 4 :

- 0 correspondant à une perte d'autonomie totale dans les activités de la vie quotidienne (exemple : toilette et habillage)
- 1 à une perte d'autonomie partielle dans les activités simples de la vie quotidienne
- 2 à une limitation dans les activités domestiques (exemples : cuisine, ménage, jardinage)
- 3 à une restriction dans les activités de la vie sociale

- 4 à une qualité de vie normale avec une indépendance fonctionnelle dans l'ensemble des activités quotidiennes et sociales

La satisfaction au traitement permettait d'évaluer la réponse au traitement (ou en l'absence de traitement, pour les patients n'ayant pas de traitement au long cours) sur une échelle de 0 à 4, 0 correspondant à l'absence totale de réponse, 1 et 2 à une réponse partielle, 3 et 4 à une réponse satisfaisante.

Un patient était considéré comme répondeur en cas de réponse au traitement $> 2/4$.

3.2. Données biologiques

Certaines données biologiques ont été recueillies à l'inclusion, à savoir la CRP, la fonction rénale par l'intermédiaire de la créatininémie et de la clairance, le bilan phosphocalcique (calcium, phosphore, parathormone, 25-OH-vitamine D), le magnésium et un bilan martial (ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine).

3.3. Données iconographiques

3.3.1. Radiographie standard

Toutes les articulations périphériques pouvaient être évaluées ainsi que le rachis cervical. Les patients ne bénéficiaient pas nécessairement d'une radiographie de l'ensemble de leurs articulations mais les plus fréquemment touchées par le rhumatisme à PPCD étaient évaluées chez la majorité d'entre eux.

Des signes directs de CCA étaient recherchés :

- La présence de calcifications du cartilage hyalin ou du fibrocartilage, linéaires ou punctiformes.
- Au niveau des genoux, la présence ou l'absence de CCA était classée par grade, selon la classification proposée par Wu et al. au sein de la cohorte de Rotterdam (22). Cette classification détermine la répartition des calcifications au sein de chaque compartiment, latéral et médial, de chacun des genoux, droit et gauche, en fonction de la surface occupée. Elle est définie comme suit :
 - Grade 0 : Pas de calcifications
 - Grade 1 : Atteinte $< 20\%$ de la surface du cartilage

- Grade 2 : Atteinte 20-50% de la surface du cartilage
- Grade 3 : Atteinte > 50% de la surface du cartilage

Un grade cumulé a ensuite été calculé pour chaque patient en additionnant les grades de chaque compartiment, ce qui a permis d'obtenir un score global donnant une représentation plus générale de la distribution de la CCA, les deux genoux confondus.

Des signes indirects étaient également recherchés, à savoir des signes d'arthrose de localisation atypique, évocatrices d'une arthrose secondaire au rhumatisme à PPCD, au niveau de :

- l'articulation scapho-trapézo-trapézoïdienne (STT),
- les 2^e et 3^e métacarpo-phalangiennes (MCP)
- l'articulation radio-carpienne.

Les localisations plus habituelles d'arthrose étaient aussi étudiées. Aux genoux, une classification du degré d'arthrose a été établie, selon le stade de Kellgren et Lawrence (KL), sur une échelle de 0 à 4 (25) :

- 0 : absence d'arthrose
- 1 : arthrose douteuse
- 2 : arthrose minime
- 3 : arthrose modérée
- 4 : arthrose sévère

La lecture de l'ensemble de ces imageries a été faite par un rhumatologue junior (MM) par la lecture des clichés radiographiques et des comptes-rendus lorsqu'ils étaient disponibles. Une relecture par un rhumatologue senior (TP) a été faite pour certaines d'entre elles, permettant ainsi d'évaluer la reproductibilité inter-observateur.

3.3.2. Scanner et imagerie avancée (DECT et échographie)

A) Scanner conventionnel

Les coupes conventionnelles effectuées au niveau des genoux ont permis d'étudier la répartition des calcifications sur les différentes surfaces de l'articulation, selon le score BUCKS décrit par Guermazi et al. (24). Ce score est défini pour le cartilage, le ménisque médial et le ménisque latéral comme suit :

- Grade 0 : Absence de cristaux

- Grade 1 : Présence de cristaux sur < 10% de la surface
- Grade 2 : Présence de cristaux sur 10 à 75% de la surface
- Grade 3 : Présence de cristaux sur > 75% de la surface

Pour les ligaments croisés antérieur, postérieur, collatéral médial et collatéral latéral, la présence de calcifications était notée par un grade 1, tandis que l'absence était notée par un grade 2. Cependant, ces localisations n'ont pas été prises en compte dans notre étude en raison du très faible nombre de patients concernés. Seuls le cartilage et les ménisques médial et latéral ont été étudiés.

B) Protocole d'acquisition en DECT

Les DECT ont été réalisés à l'aide d'un nouveau système scanographique à source unique (Somatom Definition Edge; Siemens Healthineers, Erlangen, Allemagne), selon un protocole déjà décrit antérieurement (26). Une première acquisition de l'image a été effectuée avec un potentiel du tube à rayons X à 80 kV, dont l'intensité était située entre 125-216 milliampère-seconde (mAs). La deuxième acquisition a été faite à 140 kV, avec une intensité située entre 30-55 mAs. La collimation du faisceau était de 128 x 0,6mm et le pitch à 0,7 (26).

C) Analyse des images spectrales du DECT

Les images ont ensuite été post-traitées et analysées à l'aide d'un logiciel dédié (Syngo.via, VB10B ; Siemens Healthineers). Les calcifications mises en évidence au niveau du cartilage et des ménisques ont permis de délimiter des ROI, à main levée, grâce à une fonctionnalité du logiciel (26).

Pour chaque ROI, cinq paramètres DECT ont été obtenus :

- Le niveau d'atténuation à basse énergie (80 kV), en UH
- Le niveau d'atténuation à haute énergie (140 kV), en UH
- La densité électronique « Rho »
- Zeff, traduisant le numéro atomique de la calcification, reflet de sa composition
- L'index de double énergie

La densité Rho et le numéro atomique Z étaient les deux paramètres dont les valeurs ont été recueillies et analysées. L'ensemble de ces valeurs a été regroupé en deux groupes distincts, séparés par une valeur seuil intermédiaire définie de manière arbitraire, en l'absence de données antérieures disponibles pouvant servir de base.

D) Autres imageries avancées

Les patients n'ayant pas bénéficié de DECT aux genoux ont réalisé un DECT aux mains ou aux pieds. Toutefois, compte tenu du faible effectif de patients concernés et de l'absence de proposition de classification préexistante, comme pour les genoux, ces évaluations scanographiques n'ont pas été exploitées. De même, les images échographiques n'ont pas été étudiées, étant donné le faible nombre de patients ayant réalisé une échographie.

4. Analyses statistiques

Une analyse descriptive des caractéristiques générales de la population a été réalisée.

Une analyse descriptive de la répartition des phénotypes selon la localisation de la CCA a été effectuée.

Une analyse descriptive de la sévérité du rhumatisme a été réalisée, en fonction de la localisation et l'étendue de la CCA, de l'arthrose, ainsi que des caractéristiques spectrales des calcifications.

Enfin, une analyse descriptive des réponses aux traitements selon la présence de CCA et l'extension des dépôts, ainsi que selon la présence et l'extension de l'arthrose a été réalisée.

Les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne et son écart-type ou la médiane et son intervalle interquartile. Les variables qualitatives sont exprimées en termes d'effectifs et de pourcentages.

La concordance inter-observateur dans la lecture des imageries par les deux investigateurs principaux, un rhumatologue junior (MM) et un rhumatologue senior (TP), a été évaluée par le coefficient de concordance Kappa (K) de Cohen et son intervalle de confiance à 95%, sur la base des données iconographiques de 20 patients choisies de manière aléatoire. Selon l'échelle de Landis et Koch, l'accord inter-observateur était considéré :

- presque parfait si $K > 0,8$
- substantiel si K était compris entre 0,61 et 0,8
- modéré si K était compris entre 0,41 et 0,6
- mauvais si $K \leq 0,4$.

Les analyses ont été réalisées par l'intermédiaire du logiciel *Medistica*, *pvalue.io*, une interface graphique au logiciel de statistique R (27).

5. Cadre réglementaire

L'étude a été menée conformément aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki.

L'étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Sud-Est III (EUDRACT 2020-A01269-30), qui a donné son approbation à la cohorte CRYSTALILLE. Les patients ont donné leur consentement éclairé oral à l'utilisation de leurs données. Un consentement écrit n'était pas nécessaire en raison du caractère observationnel de l'étude.

III. RESULTATS

1. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

1.1. Caractéristiques socio-démographiques et cliniques

La population était constituée de 118 patients, dont 44 (37%) de sexe masculin et 74 (63%) de sexe féminin. L'âge médian était de 75,8 ans.

7 (6%) patients présentaient une cause secondaire de CCA. On notait une crise médiane sur les 6 derniers mois.

64 (55%) patients souffraient d'une forme aiguë de rhumatisme à PPCD, dont 36 (31%) de façon non récurrente (< 2 poussées aiguës) et 28 (24%) d'une forme récurrente. A l'inverse, 38 (32%) patients souffraient d'une forme inflammatoire chronique. Les douleurs mécaniques et les douleurs d'horaire mixte concernaient chacune 6,8% de la population totale.

54 (48%) patients avaient déjà présenté au moins une arthrite du genou et 28 (25%) au moins une arthrite du poignet.

A la visite initiale, 60 (51%) patients bénéficiaient déjà d'un traitement à visée anti-inflammatoire au long cours, en premier lieu de la colchicine chez 47 (78%) d'entre eux, suivie du MTX chez 16 (26%) patients. Seuls 2 (1,7%) patients bénéficiaient d'une biothérapie à la visite initiale.

Le tableau 1 présente également les comorbidités des patients, le niveau d'activité du rhumatisme à la visite initiale et les données biologiques recueillies.

1.2. Caractéristiques iconographiques

10 (8,5%) patients ne disposaient pas de radiographies standards. Parmi les 108 autres patients, on retrouvait des radiographies des genoux, du bassin et des poignets chez 89 (75%), 71 (60%) et 94 (80%) patients, respectivement.

Des signes directs de CCA étaient visibles sur plus de la moitié des radiographies des genoux et des poignets, respectivement 54 (60%) et 62 (66%) d'entre elles. A l'inverse, seules 24 (34%) radiographies du bassin mettaient en évidence des calcifications.

Des signes indirects de CCA, à savoir de l'arthrose atypique, prédominaient au niveau des articulations STT avec 41 (44%) de ces radiographies pathologiques. Seules 14 (15%) radiographies des poignets affichaient des signes d'arthrose.

106 (89,8%) patients avaient réalisé un scanner du genou, dont 73 (69%) révélèrent la présence de CCA. 2 de ces scanners n'étaient pas analysables en raison d'un défaut d'accès aux images informatiques. Les 12 (10,2%) patients restants avaient bénéficié d'une évaluation des dépôts microcristallins par échographie ou DECT au niveau d'une autre articulation (main ou pied).

Un scanner du rachis cervical a été réalisé chez 16 (14%) patients, dont 13 (81%) montraient des dépôts de CCA.

Tableau 1. Caractéristiques générales de la population à l'inclusion		
	Population totale	Données manquantes
Nombre de patients, n (%)	118 (100)	/
<u>Données cliniques et démographiques</u>		
Age (ans), médiane [Q1 ; Q3]	75.8 [67.6 ; 82.8]	0
Age (ans), moyenne (écart-type)	75.3 (10.8)	
Hommes, n (%)	44 (37%)	0
Femmes, n (%)	74 (63%)	0
IMC (kg/m ²), médiane [Q1 ; Q3]	26.7 [24.2 ; 30.1]	54
Alcool, n (%)	15 (21%)	48
Tabac, n (%)	8 (11%)	46
AVC, n (%)	11 (9.5%)	2
Infarctus du myocarde, n (%)	16 (14%)	2
Hypertension artérielle, n (%)	63 (54%)	2
Diabète, n (%)	23 (20%)	2
Cause secondaire de chondrocalcinose (hémochromatose, hyperparathyroïdie, hypomagnésémie), n (%)	7 (6%)	2
≥ 1 épisode d'arthrite aiguë du poignet, n (%)	28 (25%)	5
≥ 1 épisode d'arthrite aiguë du genou, n (%)	54 (48%)	5
Nombre de crise ≤ 6 mois, moyenne (écart-type)	1.47 (1.37)	17
<2 poussées aiguës, n (%)	36 (31%)	0
Poussées aiguës récurrentes, n (%)	28 (24%)	0

Douleurs chroniques inflammatoires persistantes (mono-, oligo-, polyarthrite) n (%)	38 (32%)	0
Douleurs mécaniques et/ou arthrosiques, n (%)	8 (6.8%)	0
Douleurs chroniques d'horaire mixte, n (%)	8 (6.8%)	0
<u>Niveau d'activité globale</u>		
EVA douleur, médiane [Q1 ; Q3]	53 [45 ; 60]	93
EVA maladie, médiane [Q1 ; Q3]	55 [40 ; 70]	93
EVA qualité de vie, médiane [Q1 ; Q3]	4 [3 ; 4]	0
<u>Niveau d'activité selon CCA</u>		
EVA douleur ≤ 2 articulations avec CCA, médiane [Q1 ; Q3]	51.5 [46.2 ; 54.8]	93
EVA douleur > 2 articulations avec CCA, médiane [Q1 ; Q3]	60 [10 ; 60]	93
EVA maladie ≤ 2 articulations avec CCA, médiane [Q1 ; Q3]	52.5 [35 ; 61.2]	93
EVA maladie > 2 articulations avec CCA, médiane [Q1 ; Q3]	60 [45 ; 70]	93
<u>Niveau d'activité selon arthrose</u>		
EVA douleur ≤ 2 articulations avec arthrose, médiane [Q1 ; Q3]	52.5 [10 ; 60]	93
EVA douleur > 2 articulations avec arthrose, médiane [Q1 ; Q3]	52 [50 ; 55]	93
EVA maladie ≤ 2 articulations avec arthrose, médiane [Q1 ; Q3]	52.5 [38.8 ; 72.5]	93
EVA maladie > 2 articulations avec arthrose, médiane [Q1 ; Q3]	60 [45 ; 70]	93
<u>Analyse du liquide synovial</u>		
Analyse réalisée, n (%)	39 (34%)	3
Positif pour cristaux de PPCD, n (%) d'analyse réalisée)	33 (84%)	/
Cellularité > 2000/mm ³ , n (%) d'analyse réalisée)	18 (46%)	/
<u>Traitement anti-inflammatoire au long cours</u>		
Prise d'un traitement à baseline, n (%)	60 (51%)	0
Colchicine, n (%) de prise d'un traitement)	47 (78%)	0
Méthotrexate, n (%) de prise d'un traitement)	16 (26%)	0
Biothérapie (toutes biothérapies confondues), n (%) de prise d'un traitement)	2 (1.7%)	0
<u>Données biologiques</u>		
CRP (mg/L), médiane [Q1 ; Q3]	11.1 [3 ; 74.5]	10

DFG (ml/min), médiane [Q1 ; Q3]	73.4 [60.9 ; 85]	29
Magnésémie (mg/L), médiane [Q1 ; Q3]	20.5 [19.4 ; 22.4]	60
Coefficient de saturation transferrine (%), médiane [Q1 ; Q3]	18.1 [14.4 ; 26.9]	57
<u>Radiographies standard</u>		
Genoux, n (%)	89 (75%)	29
Bassin, n (%)	71 (60%)	47
Poignet, n (%)	94 (80%)	24
Autre (toutes autres articulations confondues), n (%)	103 (87%)	15
Non réalisées, n (%)	10 (8,5%)	/
<u>Preuve de chondrocalcinose radiographique</u>		
Genoux, n (%)	54 (60%)	29
Bassin, n (%)	24 (34%)	47
Poignet, n (%)	62 (66%)	24
Autre (toutes autres articulations confondues), n (%)	35 (34%)	15
<u>Signe indirect de chondrocalcinose : Arthrose de localisation atypique</u>		
Scaphotrapézienne, n (%)	41 (44%)	25
MCP 2 et/ou 3, n (%)	32 (35%)	26
Poignet, n (%)	14 (15%)	24
<u>Scanner</u>		
Genoux, n (%)	106 (89,8%)	12 (+ 2 avec images inaccessibles)
Rachis cervical, n (%)	16 (14%)	102
<u>Preuve scanographique de chondrocalcinose</u>		
Rachis cervical, n (% de scanners disponibles)	13 (81%)	102
Genoux, n (% de scanners disponibles)	73 (69%)	12

2. Phénotypes

Le tableau 2 présente la répartition des différents phénotypes cliniques du rhumatisme à PPCD selon la localisation de CCA en radiographie standard.

Les radiographies de genoux révélaient plus fréquemment la présence de CCA dans les atteintes aiguës, avec 23 (43%) de ces radiographies positives en cas de forme non récurrente et 19 (35%) d'entre elles en cas de forme récurrente. A l'inverse, l'atteinte des poignets et du bassin était plus souvent associée aux formes

inflammatoires chroniques, avec respectivement 25 (40%) et 10 (42%) des radiographies pathologiques.

Les patients souffrant de douleurs d'horaire mécanique présentaient rarement des signes directs de CCA. Seules 2 (3,2%) radiographies de poignets et 1 (3%) radiographie d'une articulation autre que le genou et le bassin mettaient en évidence des calcifications.

Tableau 2. Répartition des différents phénotypes du rhumatisme à PPCD selon les sites articulaires atteints de chondrocalcinose, en radiographie standard.				
	Genoux (n = 54) *	Poignets (n = 62) **	Bassin (n = 24) \$	Autres *** (n = 35)¹
< 2 poussées aiguës, n (%)	23 (43%)	17 (27%)	7 (29%)	7 (20%)
Poussées aiguës récurrentes, n (%)	19 (35%)	16 (26%)	6 (25%)	13 (37%)
Douleurs inflammatoires chroniques, n (%)	12 (22%)	25 (40%)	10 (42%)	12 (34%)
Douleurs arthrosiques / mécaniques, n (%)	0 (0%)	2 (3.2%)	0 (0%)	1 (3%)
Douleurs chroniques d'horaire mixte, n (%)	0 (0%)	2 (3.2%)	1 (4.2%)	2 (5%)
*: Données manquantes pour n = 29 patients **: Données manquantes pour n = 24 patients \$: Données manquantes pour n = 47 patients 1 : Données manquantes pour n = 15 patients *** : Toutes autres articulations confondues				

3. Sévérité du rhumatisme

3.1. D'après les données radiographiques

3.1.1. Selon la CCA

Le tableau 3 présente la sévérité du rhumatisme à l'inclusion, en termes de qualité de vie et de nombre de crises sur les 6 derniers mois, selon le nombre d'articulations présentant des signes directs de CCA en radiographie standard.

Le nombre moyen de crises tendait à augmenter avec le nombre d'articulations présentant de la CCA. Les 22 patients sans CCA rapportaient en moyenne 0,88 crise au cours des 6 derniers mois, contre 1,65 crise en moyenne chez les 55 patients ayant

une atteinte pluri-articulaire. En cas d'atteinte mono-articulaire, on retrouvait une valeur intermédiaire, avec 1,54 crise en moyenne.

Concernant la qualité de vie, un profil de sévérité similaire était retrouvé : l'EVA moyenne diminuait avec l'augmentation du nombre d'articulations atteintes de CCA. On notait une EVA estimée à 3,73/4 en l'absence de signe radiographique, contre 3,51/4 en cas d'atteinte pluri-articulaire.

Tableau 3. Sévérité du rhumatisme à l'inclusion selon le nombre d'articulations atteintes de CCA, sur la base des données radiographiques*			
	0 (n = 22)	1 (n = 31)	> 1 (n = 55)
EVA qualité de vie, moyenne (écart-type)	3.73 (0.767)	3.42 (1.03)	3.51 (0.858)
EVA qualité de vie, médiane [Q1 ; Q3]	4 [4 ; 4]	4 [3 ; 4]	4 [3 ; 4]
Nombre crises ≤6 mois, moyenne (écart-type)	0.882 (0.781)	1.54 (1.57)	1.65 (1.42)
Nombre crises ≤6 mois, médiane [Q1 ; Q3]	1 [0 ; 1]	1 [0.750 ; 2]	1 [1 ; 2]
* : Données manquantes pour n = 10 patients			

Le tableau 4 présente la sévérité du rhumatisme à l'inclusion selon la présence ou l'absence de CCA en radiographie standard, par site anatomique.

Parmi les 54 patients présentant une CCA au niveau des genoux, on observait en moyenne plus de crises que parmi les 35 patients sans CCA, avec respectivement 1,76 et 1,29 crise sur les 6 derniers mois.

À l'inverse, l'atteinte du bassin s'accompagnait d'une fréquence de crises légèrement inférieure à celle des patients indemnes de CCA, avec respectivement 1,30 et 1,47 crise sur les 6 derniers mois.

Quant aux poignets, le nombre moyen de crises était similaire, qu'une CCA soit présente ou non.

Tableau 4. Sévérité du rhumatisme à l'inclusion selon la présence (oui) ou absence (non) de chondrocalcinose en radiographie standard, par site anatomique.

	Genoux (n total = 89)*		Poignets (n total = 94)**		Bassin (n total = 71)\$		Autres*** (n total = 103) ¹	
	Oui (n = 54)	Non (n = 35)	Oui (n = 62)	Non (n = 32)	Oui (n = 24)	Non (n = 47)	Oui (n = 35)	Non (n = 68)
EVA qualité de vie, moyenne (écart-type)	3.44 (0.984)	3.6 (0.812)	3.53 (0.824)	3.5 (1.02)	3.33 (1.05)	3.57 (0.773)	3.57 (0.739)	3.52 (0.950)
EVA qualité de vie, médiane [Q1 ; Q3]	4 [3 ; 4]	4 [4 ; 4]	4 [3 ; 4]	4 [4 ; 4]	4 [3 ; 4]	4 [3 ; 4]	4 [3 ; 4]	4 [3.50 ; 4]
Nombre crises ≤6 mois, moyenne (écart-type)	1.76 (1.38)	1.29 (1.61)	1.59 (1.43)	1.52 (1.58)	1.30 (0.923)	1.47 (1.49)	1.74 (1.69)	1.34 (1.20)
Nombre crises ≤6 mois, médiane [Q1 ; Q3]	1 [1 ; 2]	1 [0 ; 2]	1 [1 ; 2]	1 [0.5 ; 2]	1 [1 ; 2]	1 [0.5 ; 2]	1 [1 ; 2,5]	1 [1 ; 1]
*: Données manquantes pour n = 29 patients **: Données manquantes pour n = 24 patients \$: Données manquantes pour n = 47 patients 1 : Données manquantes pour n = 15 patients *** : Toutes autres articulations confondues								

3.1.2. Selon l'arthrose

Le tableau 5 présente la sévérité du rhumatisme à l'inclusion selon la présence ou l'absence d'arthrose au niveau des genoux, des poignets et des mains (STT, MCP2, MCP3).

La qualité de vie des patients et le nombre de crises sur les 6 derniers mois semblaient similaires, qu'il y ait ou non de l'arthrose aux poignets ou aux mains.

Seule l'atteinte des genoux permettait d'observer une sévérité plus marquée. En moyenne, 1,86 crise survenait au cours des 6 derniers mois chez les patients atteints de gonarthrose modérée à sévère (KL 3-4), contre 1,50 crise chez ceux indemnes de gonarthrose (KL 0). La qualité de vie suivait la même tendance, avec une EVA estimée plus faible en cas de gonarthrose modérée à sévère, à 3,11/4 contre 3,7/4 en l'absence de gonarthrose.

Tableau 5. Sévérité du rhumatisme à l'inclusion selon la présence (oui) ou l'absence (non) d'arthrose en radiographie standard

	Genoux ¹ (n total = 89)*			Poignets (n total = 94)**		Mains ² (n total = 93) [§]	
	<i>KL 0 (n = 27)</i>	<i>KL 1-2 (n = 44)</i>	<i>KL 3-4 (n = 18)</i>	<i>Oui (n = 14)</i>	<i>Non (n = 80)</i>	<i>Oui (n = 51)</i>	<i>Non (n = 42)</i>
EVA qualité de vie, moyenne (écart-type)	3.70 (0.724)	3.55 (0.848)	3.11 (1.23)	3.57 (0.756)	3.51 (0.914)	3.55 (0.832)	3.55 (0.889)
EVA qualité de vie, médiane [Q1 ; Q3]	4 [4 ; 4]	4 [3 ; 4]	4 [2 ; 4]	4 [3.25 ; 4]	4 [3 ; 4]	4 [3 ; 4]	4 [3.25 ; 4]
Nombre crises ≤6 mois, moyenne (écart-type)	1.50 (1.53)	1.54 (1.37)	1.86 (1.70)	1.55 (1.21)	1.57 (1.52)	1.52 (1.52)	1.62 (1.48)
Nombre crises ≤6 mois, médiane [Q1 ; Q3]	1 [1 ; 2]	1 [1 ; 2]	1 [1 ; 3]	1 [1 ; 3]	1 [1 ; 2]	1 [1 ; 2.75]	1 [1 ; 2]

1 : Selon la classification de Kellgren & Lawrence : 0 : pas d'arthrose, 1 : arthrose douteuse, 2 : arthrose minime, 3 : arthrose modérée, 4 : arthrose sévère

2 : Articulations STT, MCP2 et MCP3 confondues

*: Données manquantes pour n = 29 patients

** : Données manquantes pour n = 24 patients

§ : Données manquantes pour n = 25 patients

3.2. D'après les données en DECT

3.2.1. Selon la composition des calcifications

Les tableaux 6A et 6B illustrent la sévérité du rhumatisme, selon la composition des calcifications cartilagineuses et méniscales, définie par le numéro atomique Z.

Les données DECT étaient disponibles chez 99 patients ayant bénéficié d'un scanner conventionnel au préalable.

Au niveau du cartilage, le numéro atomique Z des calcifications était $\leq 8,70$ chez 19 patients et $> 8,70$ chez les 29 autres. 51 patients n'avaient pas de calcifications cartilagineuses.

Concernant les ménisques, 26 patients avaient des calcifications avec un numéro atomique $Z \leq 8,70$ et 29 avec un numéro $Z > 8,70$. 44 patients n'avaient pas de calcifications méniscales.

Dans les deux cas (atteinte cartilagineuse et méniscale), la sévérité, mesurée par le nombre de crises sur les 6 derniers mois, était plus importante lorsque $Z > 8,70$. En

moyenne, 1,86 crise survenait en cas d'atteinte cartilagineuse et 2 crises en cas d'atteinte méniscale, contre respectivement 1,5 et 1,44 lorsque $Z \leq 8,70$.

En revanche, la qualité de vie semblait meilleure lorsque $Z > 8,70$. L'EVA moyenne était estimée à 3,59/4 en cas de calcifications cartilagineuses et à 3,66/4 en cas de calcifications méniscales, contre respectivement 3,21/4 et 3,5/4 lorsque $Z \leq 8,70$.

Tableau 6A. Sévérité du rhumatisme à l'inclusion selon le numéro atomique Z de la calcification, au niveau du cartilage, au DECT*			
	$\leq 8,70$ (n = 19)	$> 8,70$ (n = 29)	Pas d'atteinte (n = 51)
EVA qualité de vie, moyenne (écart-type)	3.21 (1.23)	3.59 (0.867)	3.75 (0.560)
EVA qualité de vie, médiane [Q1 ; Q3]	4 [2.5 ; 4]	4 [4 ; 4]	4 [4 ; 4]
Nombre crises ≤ 6 mois, moyenne (écart-type)	1.50 (1.04)	1.86 (1.58)	1.36 (1.50)
Nombre crises ≤ 6 mois, médiane [Q1 ; Q3]	1 [1 ; 2]	1 [1 ; 3]	1 [0 ; 2]
* : n (DECT disponibles) = 99/104 images scanographiques accessibles (5 images DECT manquantes)			

Tableau 6B. Sévérité du rhumatisme à l'inclusion selon le numéro atomique Z de la calcification, au niveau du ménisque, au DECT*			
	$\leq 8,70$ (n = 26)	$> 8,70$ (n = 29)	Pas d'atteinte (n = 44)
EVA qualité de vie, moyenne (écart-type)	3.5 (0.86)	3.66 (0.721)	3.55 (0.975)
EVA qualité de vie, médiane [Q1 ; Q3]	4 [3 ; 4]	4 [4 ; 4]	4 [4 ; 4]
Nombre crises ≤ 6 mois, moyenne (écart-type)	1.44 (1.26)	2 (1.62)	1.28 (1.39)
Nombre crises ≤ 6 mois, médiane [Q1 ; Q3]	1 [1 ; 2]	1 [1 ; 3]	1 [0 ; 1.5]
* : n (DECT disponibles) = 99/104 images scanographiques accessibles (5 images DECT manquantes)			

3.2.2. Selon la densité des calcifications

Les tableaux 6C et 6D illustrent la sévérité du rhumatisme à l'inclusion en fonction de la densité électronique Rho des calcifications cartilagineuses et méniscales.

Trente-huit patients présentaient des calcifications cartilagineuses dont la densité électronique Rho était ≤ 150 , et 10 autres dont la densité Rho était > 150 . Concernant

les calcifications méniscales, la densité Rho était ≤ 150 chez 32 patients et > 150 chez 23 patients.

En cas d'atteinte cartilagineuse, les patients rapportaient en moyenne un plus grand nombre de crises au cours des 6 derniers mois lorsque les calcifications étaient plus denses, avec 2,14 crises contre 1,61 en cas de calcifications moins denses. De manière similaire, la qualité de vie était davantage altérée en cas de calcifications denses, avec une EVA moyenne de 3,10/4 contre 3,53/4 chez les patients ayant des calcifications moins denses.

En revanche, en cas d'atteinte méniscale, le nombre moyen de crises restait similaire, quelle que soit la densité des calcifications. Seule la qualité de vie semblait affectée par une densité plus élevée, avec une EVA moyenne de 3,43/4 contre 3,69/4 lorsque les calcifications étaient moins denses.

Tableau 6C. Sévérité du rhumatisme à l'inclusion selon la densité électronique Rho de la calcification, au niveau du cartilage, au DECT*

	≤ 150 (n = 38)	> 150 (n = 10)	Pas d'atteinte (n = 51)
EVA qualité de vie, moyenne (écart-type)	3.53 (0.951)	3.10 (1.29)	3.75 (0.560)
EVA qualité de vie, médiane [Q1 ; Q3]	4 [3.25 ; 4]	4 [2.25 ; 4]	4 [4 ; 4]
Nombre crises ≤ 6 mois, moyenne (écart-type)	1.61 (1.41)	2.14 (1.07)	1.36 (1.50)
Nombre crises ≤ 6 mois, médiane [Q1 ; Q3]	1 [1 ; 2]	2 [1.5 ; 2.5]	1 [0 ; 2]

* : n (DECT disponibles) = 99/104 images scanographiques accessibles (5 images DECT manquantes)

Tableau 6D. Sévérité du rhumatisme à l'inclusion selon la densité Rho de la calcification, au niveau du ménisque, au DECT*

	≤ 150 (n = 32)	> 150 (n = 23)	Pas d'atteinte (n = 44)
EVA qualité de vie, moyenne (écart-type)	3.69 (0.592)	3.43 (0.992)	3.55 (0.975)
EVA qualité de vie, médiane [Q1 ; Q3]	4 [3.75 ; 4]	4 [3 ; 4]	4 [4 ; 4]
Nombre crises ≤ 6 mois, moyenne (écart-type)	1.71 (1.65)	1.70 (1.17)	1.28 (1.39)
Nombre crises ≤ 6 mois, médiane [Q1 ; Q3]	1 [1 ; 2.25]	1 [1 ; 2.25]	1 [0 ; 1.5]

* : n (DECT disponibles) = 99/104 images scanographiques accessibles (5 images DECT manquantes)

4. Réponse au traitement

4.1. Selon la présence ou l'absence de CCA

La concordance inter-observateur dans l'évaluation iconographique des signes de CCA était évaluée à 0,75 (IC95% = [0,61 ; 0,87]), témoignant d'un accord substantiel selon l'échelle de Landis & Koch.

Le tableau 7 présente la réponse aux traitements, conventionnels et ciblés, selon le nombre d'articulations ayant des signes directs de CCA en radiographie standard.

Parmi les 56 patients présentant des signes directs de CCA sur 1 ou 2 articulations, 28 (50%) ont reçu un traitement par colchicine, 17 (30%) par MTX, 14 (25%) une première ligne de biothérapie, dont 6 ont poursuivi une deuxième ligne.

Parmi les 30 patients avec > 2 articulations atteintes, la colchicine était prescrite chez 13 (43%) d'entre eux et le MTX chez 5 (17%) d'entre eux. 13 (43%) patients ont bénéficié d'une première ligne de biothérapie, dont 5 se sont vu prescrire une deuxième ligne.

Entre ces deux groupes, l'efficacité de la colchicine était similaire, avec des réponses médianes estimées à 2/4 et une proportion de répondeurs évaluée à 36% et 38%, respectivement. Sous MTX, une meilleure réponse médiane était observée en cas d'atteinte mono- ou biarticulaire, estimée à 2/4, contre 1/4 en cas d'atteinte radiographique plus étendue. En termes de taux de répondeurs, en revanche, les chiffres étaient globalement similaires, évalués à 35% et 40%, respectivement.

Quant aux biothérapies, toutes lignes confondues, une tendance semblable à celle observée sous MTX était notée, avec une meilleure satisfaction au traitement parmi les patients présentant 1 à 2 articulations pathologiques. Les réponses médianes étaient de 3/4 sous première ligne de biothérapie (57% de répondeurs) et de 2,5/4 sous deuxième ligne (50% de répondeurs). Lorsque plus de 2 articulations étaient atteintes, le taux de satisfaction à une première ligne était de 31% et celui d'une deuxième ligne de 20%. Les réponses médianes étaient de 2/4, quelle que soit la ligne de biothérapie.

Au sein du groupe de patients indemnes de CCA (n = 22), la réponse médiane et le taux de répondeurs à la colchicine (2/4 et 36%) étaient similaires aux chiffres observés en présence de signes radiographiques, quelle que soit leur étendue. En revanche, la prise de MTX et de biothérapie, toutes lignes confondues, était, de manière générale, associée à une efficacité inférieure à celle décrite parmi les patients ayant une atteinte mono- ou biarticulaire.

Tableau 7. Réponse aux traitements, conventionnels et ciblés, selon le nombre d'articulations présentant des signes directs de CCA en radiographie standard*

	0 (n = 22)	1 à 2 (n = 56)	> 2 (n = 30)
PAS DE TRAITEMENT AU LONG COURS			
Patients, n (%)	5 (23%)	21 (38%)	12 (40%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	3 [2 ; 4]	2 [2 ; 3]	2 [0.75 ; 2.25]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	2.60 (1.67)	2.33 (1.15)	1.58 (1.16)
Nombre de répondeur, n (% de patients)	3 (60%)	10 (48%)	3 (25%)
COLCHICINE			
Patients traités, n (%)	14 (64%)	28 (50%)	13 (43%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	2 [0.25 ; 3]	2 [1 ; 3.25]	2 [2 ; 4]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	1.71 (1.38)	1.93 (1.51)	2.31 (1.44)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	5 (36%)	10 (36%)	5 (38%)
METHOTREXATE			
Patients traités, n (%)	5 (23%)	17 (30%)	5 (17%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	1 [1 ; 2]	2 [1 ; 3]	1 [0 ; 3]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	1.40 (1.14)	1.82 (1.01)	1.60 (1.82)

Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	1 (20%)	6 (35%)	2 (40%)
1ERE LIGNE BIOTHERAPIE			
Patients traités, n (%)	6 (27%)	14 (25%)	13 (43%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	2 [0.5 ; 2.75]	3 [1 ; 3]	2 [1 ; 3]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	1.67 (1.37)	2.14 (1.46)	1.77 (1.09)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	2 (33%)	8 (57%)	4 (31%)
2EME LIGNE BIOTHERAPIE			
Patients traités, n (%)	4 (18%)	6 (11%)	5 (17%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	2 [1 ; 3.25]	2.5 [0.5 ; 3]	2 [2 ; 2]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	2.25 (1.50)	2 (1.67)	2 (1.41)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	2 (50%)	3 (50%)	1 (20%)
* : Données manquantes pour n = 10 patients			

Le tableau 8 décrit la réponse au traitement selon l'atteinte au niveau des genoux, précisément, en fonction de l'étendue des dépôts de CCA classés par grade cumulé, sur la base de la classification proposée dans la cohorte de Rotterdam.

En considérant spécifiquement l'atteinte radiographique des genoux, 53 patients présentaient une CCA peu étendue (grade cumulé ≤ 4) et 36 une CCA plus étendue (grade cumulé > 4).

Parmi les patients présentant une atteinte peu étendue, 28 (53%) avaient reçu de la colchicine, dont 21% étaient répondeurs, et 15 (28%) du MTX, dont 20% étaient répondeurs. Les réponses médianes aux deux traitements étaient de 1/4.

Parmi les patients présentant une atteinte plus étendue, 18 (50%) ont bénéficié d'un traitement par colchicine et 8 (22%) par MTX. L'efficacité des traitements conventionnels était jugée meilleure dans ce groupe, tout en étant similaire entre les deux traitements : 61% des patients répondaient à la colchicine, avec une réponse médiane de 3,5/4. Sous MTX, 62% des patients se déclaraient satisfaits, avec une réponse médiane de 3/4.

Quant aux biothérapies, la réponse à une première ligne était comparable entre les deux groupes. Seule l'administration d'une deuxième ligne de biothérapie semblait plus efficace en cas d'atteinte peu étendue, avec 50% de répondeurs et une réponse médiane de 2,5/4, contre 0% et une réponse de 1/4 lorsque l'atteinte des genoux était plus marquée.

Tableau 8. Réponse aux traitements, conventionnels et ciblés, en fonction de l'importance de l'atteinte radiographique des genoux*, selon la classification de Rotterdam, par grades cumulés

	Grade cumulés ≤ 4 n = 53	Grades cumulés > 4 n = 36
<i>PAS DE TRAITEMENT AU LONG COURS</i>		
Patients, n (%)	16 (30%)	14 (39%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	2 [1.75 ; 3]	2 [1.25 ; 3]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	2.12 (1.20)	2.07 (1.21)
Nombre de répondeur, n (% de patients)	6 (38%)	6 (43%)
<i>COLCHICINE</i>		
Patients traités, n (%)	28 (53%)	18 (50%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	1 [0 ; 2]	3.5 [2 ; 4]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	1.43 (1.32)	2.89 (1.37)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	6 (21%)	11 (61%)

METHOTREXATE		
Patients traités, n (%)	15 (28%)	8 (22%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	1 [1 ; 2]	3 [1.5 ; 3]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	1.47 (0.915)	2.25 (1.49)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	3 (20%)	5 (62%)
1ERE LIGNE BIOTHERAPIE		
Patients traités, n (%)	15 (28%)	12 (33%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	2 [1 ; 3]	2 [0.750; 3]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	1.80 (1.32)	1.83 (1.27)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	6 (40%)	5 (42%)
2EME LIGNE BIOTHERAPIE		
Patients traités, n (%)	10 (19%)	4 (11%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	2.5 [1.25 ; 3]	1 [0 ; 2]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	2.30 (1.34)	1.00 (1.15)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	5 (50%)	0 (0%)
*n total = 89 (données radiographiques des genoux manquantes chez 29 patients)		

Le tableau 9 illustre la réponse aux traitements, conventionnels et ciblés, selon la distribution et l'étendue des calcifications visualisées au scanner des genoux (en coupes conventionnelles).

Au niveau du cartilage, 69 patients présentaient une charge cristalline peu étendue (< 10% de la surface, soit grade 0-1) et 35 une charge plus étendue ($\geq$ 10% de la surface, soit grade 2-3).

Parmi les 69 patients ayant une charge peu étendue, 38 (55%) avaient bénéficié d'un traitement par colchicine et 19 (28%) par MTX. Le taux de répondeurs était globalement similaire pour les deux traitements, respectivement 32% et 37%. La réponse médiane était de 2/4 sous colchicine et de 1/4 sous MTX.

Parmi les 35 patients présentant une charge plus importante, 15 (43%) avaient reçu de la colchicine et 5 (14%) du MTX. Une proportion plus importante de patients répondait à la colchicine dans ce groupe, avec 53% de satisfaction. En revanche, l'efficacité du MTX ne différait pas, avec 40% de répondeurs. Les réponses médianes étaient de 3/4 sous colchicine et de 2/4 sous MTX.

La prise d'une biothérapie, toutes lignes confondues, semblait plus efficace en cas de charge cristalline peu étendue.

Au niveau du ménisque médial, 80 patients avaient une charge cristalline peu étendue. Parmi eux, 39 (49%) ont reçu un traitement par colchicine, 18 (22%) par MTX, 20 (25%) une première ligne de biothérapie, dont 8 ont poursuivi une deuxième ligne.

36% des patients étaient satisfaits de la colchicine et 33% étaient satisfaits du MTX. Les réponses médianes respectives étaient de 2/4 et de 1/4. Sous biothérapie, la moitié (50%) des patients traités répondaient, quelle que soit la ligne, avec une réponse médiane de 2,5/4.

Une charge cristalline plus importante du ménisque médial était présente chez 24 patients, dont 14 (58%) ont reçu de la colchicine, 6 (25%) du MTX, 9 (38%) une première ligne de biothérapie, dont 3 ont bénéficié d'une ligne supplémentaire.

Dans ce groupe, l'efficacité des traitements conventionnels était meilleure que chez les patients ayant une charge cristalline moins importante : 43% des patients sous colchicine et 50% des patients sous MTX répondaient au traitement. Les réponses médianes respectives étaient de 2/4 et de 2,5/4. À l'inverse, l'efficacité des biothérapies était moins satisfaisante, avec des réponses médianes de 2/4 pour les deux lignes, 44% de répondeurs à une première ligne et 33% à une deuxième ligne.

Concernant les calcifications du ménisque latéral, une tendance similaire de réponse aux biothérapies était observée. Les réponses médianes étaient de 2,5/4 et 3/4 sous première et deuxième ligne respectivement, en cas d'atteinte peu étendue, contre 2/4 et 1/4 en cas d'atteinte plus large. Pour les traitements conventionnels, un schéma comparable à celui observé en cas de calcifications du ménisque médial était noté : la réponse médiane à la colchicine était de 2/4 et celle au MTX de 2,5/4 en cas de charge cristalline étendue, contre 1,5/4 et 1/4 en cas de charge plus légère.

Tableau 9. Réponse aux traitements, conventionnels et ciblés, selon la charge cristalline évaluée par un scanner des genoux (coupes conventionnelles)¹

	CARTILAGE (n = 104)*		MENISQUE MEDIAL (n = 104)*		MENISQUE LATERAL (n = 104)*	
	< 10% d'atteinte (grade 0-1) (n = 69)	≥ 10% d'atteinte (grade 2-3) (n = 35)	< 10% d'atteinte (grade 0-1) (n = 80)	≥ 10% d'atteinte (grade 2-3) (n = 24)	< 10% d'atteinte (grade 0-1) (n = 75)	≥ 10% d'atteinte (grade 2-3) (n = 29)
PAS DE TRAITEMENT AU LONG COURS						
Patients, n (%)	21 (30%)	16 (46%)	29 (36%)	8 (33%)	28 (37%)	9 (31%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	3 [2 ; 3]	2 [1.75 ; 3]	2 [2 ; 3]	2.5 [1.5 ; 3]	2 [1 ; 3]	3 [2 ; 3]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	2.29 (1.31)	2.12 (0.885)	2.24 (1.06)	2.12 (1.46)	2 (1.15)	2.89 (0.782)
Nombre de répondeur, n (% de patients)	11 (52%)	5 (31%)	12 (41%)	4 (50%)	10 (36%)	6 (67%)
COLCHICINE						
Patients traités, n (%)	38 (55%)	15 (43%)	39 (49%)	14 (58%)	38 (51%)	15 (52%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	2 [1 ; 3]	3 [1.5 ; 4]	2 [1 ; 3]	2 [2 ; 4]	1.5 [1 ; 3]	2 [2 ; 3]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	1.76 (1.34)	2.4 (1.55)	1.74 (1.35)	2.5 (1.51)	1.84 (1.48)	2.2 (1.26)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	12 (32%)	8 (53%)	14 (36%)	6 (43%)	15 (39%)	5 (33%)
METHOTREXAT E						
Patients traités, n (%)	19 (28%)	5 (14%)	18 (22%)	6 (25%)	16 (21%)	8 (28%)

Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	1 [1 ; 3]	2 [0 ; 3]	1 [1 ; 3]	2.5 [0.5 ; 3]	1 [1 ; 3]	2.5 [0 ; 3]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	1.74 (1.10)	1.80 (1.79)	1.67 (1.08)	2 (1.67)	1.69 (1.01)	1.88 (1.64)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	7 (37%)	2 (40%)	6 (33%)	3 (50%)	5 (31%)	4 (50%)
1ERE LIGNE BIOTHERAPIE						
Patients traités, n (%)	20 (29%)	9 (26%)	20 (25%)	9 (38%)	18 (24%)	11 (38%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	3 [1.75 ; 3]	1 [0 ; 3]	2.5 [1 ; 3]	2 [1 ; 3]	2.5 [1 ; 3]	2 [0 ; 3]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	2.40 (1.14)	1.33 (1.41)	2.15 (1.35)	1.89 (1.27)	2.28 (1.23)	1.73 (1.42)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	11 (55%)	3 (33%)	10 (50%)	4 (44%)	9 (50%)	5 (45%)
2EME LIGNE BIOTHERAPIE						
Patients traités, n (%)	8 (12%)	3 (8.6%)	8 (10%)	3 (12%)	7 (9.3%)	4 (14%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	2.5 [1.75 ; 3.25]	2 [1 ; 3]	2.5 [1.75 ; 3.25]	2 [1 ; 3]	3 [2 ; 3.5]	1 [0 ; 2.5]
Réponse (/4), Moyenne (écart-type)	2.38 (1.41)	2 (2)	2.38 (1.41)	2 (2)	2.71 (1.11)	1.50 (1.91)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	4 (50%)	1 (33%)	4 (50%)	1 (33%)	4 (57%)	1 (25%)
¹ : Selon le score BUCKS : Grade 0 = Pas de calcifications ; Grade 1 = Calcifications < 10% de la surface ; Grade 2 = Calcifications 10-75% de la surface ; Grade 3 = Calcifications > 75% de la surface *n = 104/106 scanners des genoux réalisés (2 scanners non évaluables par inaccessibilité aux images)						

4.2. Selon la présence ou l'absence d'arthrose

La concordance inter-observateur dans l'évaluation de l'arthrose était évaluée à 0,71 (IC95% = [0,59 ; 0,82]), témoignant d'un niveau d'accord substantiel selon l'échelle de Landis & Koch.

Le tableau 10 présente la réponse aux traitements, conventionnels et ciblés, en fonction de l'étendue de l'arthrose visible en radiographie standard, évaluée selon le nombre d'articulations atteintes.

Parmi les 55 patients présentant une arthrose peu étendue (1 à 2 articulations pathologiques), la colchicine avait été prescrite chez 28 (51%) patients, le MTX chez 7 (13%) patients, et une biothérapie chez 15 (27%) patients, dont 7 ont reçu une deuxième ligne.

Chez les 40 patients atteints d'une arthrose plus sévère (> 2 articulations pathologiques), 22 (55%) étaient traités par colchicine, 16 (40%) par MTX, et 15 (38%) par biothérapie, dont 7 ont bénéficié d'une deuxième ligne.

Entre ces deux groupes, de meilleures réponses aux traitements conventionnels étaient observées en cas d'arthrose peu étendue. Les réponses médianes sous colchicine et MTX étaient de 2/4, contre respectivement 1,5/4 et 1/4 en cas d'atteinte plus importante. On observait 46% de répondeurs à la colchicine et 29% au MTX en cas d'atteinte limitée, contre 23% et 19% dans le groupe de patients avec une arthrose plus sévère.

Sous première ligne de biothérapie, la satisfaction au traitement était jugée similaire quelle que soit l'étendue de l'arthrose, avec des réponses médianes de 2/4 et 40% de répondeurs dans chaque groupe. En revanche, parmi les patients ayant reçu une deuxième ligne, ceux présentant une arthrose peu étendue étaient plus satisfaits : 57% d'entre eux étaient répondeurs, contre 29% en cas d'atteinte plus marquée, avec des réponses médianes estimées à 3/4 contre 2/4.

En l'absence d'arthrose, on notait une réponse chez la totalité des patients traités par MTX (100%) et chez 67% des patients ayant reçu une première ligne de biothérapie, comparativement aux patients atteints d'arthrose, quelle qu'en soit l'étendue. L'efficacité de la colchicine était comparable à celle observée chez les patients ayant une arthrose limitée (≤ 2 articulations pathologiques).

Tableau 10. Réponse aux traitements, conventionnels et ciblés, selon le nombre d'articulations présentant des signes d'arthrose en radiographie standard*

	0 (n = 13)	1 à 2 (n = 55)	> 2 (n = 40)
PAS DE TRAITEMENT AU LONG COURS			
Patients, n (%)	7 (54%)	24 (44%)	7 (18%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	2 [0.5 ; 3.5]	2.5 [2 ; 3]	2 [1.5 ; 2]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	2 (1.73)	2.29 (1.20)	1.71 (0.951)
Nombre de répondeur, n (% de patients)	3 (43%)	12 (50%)	1 (14%)
COLCHICINE			
Patients traités, n (%)	5 (38%)	28 (51%)	22 (55%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	2 [2 ; 3]	2 [0.75 ; 4]	1.5 [1 ; 2]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	2 (1.22)	2.18 (1.61)	1.68 (1.29)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	2 (40%)	13 (46%)	5 (23%)
METHOTREXATE			
Patients traités, n (%)	4 (31%)	7 (13%)	16 (40%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	3 [3 ; 3]	2 [1 ; 2.5]	1 [1 ; 2]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	3 (0)	1.86 (1.35)	1.31 (1.01)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	4 (100%)	2 (29%)	3 (19%)
1ERE LIGNE BIOTHERAPIE			
Patients traités, n (%)	3 (23%)	15 (27%)	15 (38%)

Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	3 [2.5 ; 3]	2 [1 ; 3]	2 [0.5 ; 3]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	2.67 (0.577)	2 (1.36)	1.67 (1.29)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	2 (67%)	6 (40%)	6 (40%)
2EME LIGNE BIOTHERAPIE			
Patients traités, n (%)	1 (7.7%)	7 (13%)	7 (18%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	0 [0 ; 0]	3 [1.5 ; 4]	2 [1.5 ; 2.5]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	0 (-)	2.57 (1.62)	1.86 (1.07)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	0 (0%)	4 (57%)	2 (29%)
* : Données manquantes pour n = 10 patients			

Le tableau 11 présente la réponse aux traitements, conventionnels et ciblés, selon la présence ou l'absence de gonarthrose, classée selon le stade de Kellgren et Lawrence.

Sur la base des 89 clichés radiographiques de genoux disponibles, 27 patients ne présentaient aucun signe d'arthrose (KL 0), 44 avaient une gonarthrose douteuse à minime (KL 1-2) et 18 une gonarthrose modérée à sévère (KL 3-4).

Parmi les patients présentant une gonarthrose KL 1-2, 23 (52 %) avaient bénéficié d'un traitement par colchicine, avec 48 % de répondeurs et une réponse médiane estimée à 2/4. Sept (16 %) patients avaient reçu du MTX, avec 14 % de répondeurs et une réponse médiane de 1/4.

À l'inverse, au sein du groupe de patients atteints de gonarthrose KL 3-4, l'efficacité de la colchicine était inférieure, avec 25 % de répondeurs et une réponse médiane de 1,5/4. En revanche, le MTX semblait plus efficace dans ce groupe, avec 29 % de répondeurs et une réponse médiane de 2/4. La meilleure réponse au MTX était toutefois observée parmi les patients indemnes de gonarthrose, avec 56 % de répondeurs et une réponse médiane de 3/4.

Quant aux biothérapies, la prise d'une première ligne conduisait à un niveau de satisfaction globalement comparable, quel que soit le degré de gonarthrose. En revanche, les patients ayant reçu une deuxième ligne répondaient mieux (83 %) lorsqu'ils présentaient une gonarthrose KL 3-4, avec une réponse médiane de 3/4,

contre aucun répondeur (0%) chez les patients ayant une gonarthrose moins sévère, bien que l'effectif de ces sous-groupes soit très limité.

Tableau 11. Réponse aux traitements, conventionnels et ciblés, selon le degré de gonarthrose* (classée selon le stade de Kellgren et Lawrence)¹

	KL 0 (n = 27)	KL 1-2 (n = 44)	KL 3-4 (n = 18)
PAS DE TRAITEMENT AU LONG COURS			
Patients, n (%)	10 (37%)	16 (36%)	4 (22%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	3 [2 ; 3.75]	2 [1.75 ; 3]	1.5 [0.75 ; 2.25]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	2.60 (1.35)	1.94 (0.998)	1.50 (1.29)
Nombre de répondeur, n (% de patients)	6 (60%)	5 (31%)	1 (25%)
COLCHICINE			
Patients traités, n (%)	15 (56%)	23 (52%)	8 (44%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	1 [0 ; 2.5]	2 [1 ; 4]	1.5 [0.75 ; 2.25]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	1.47 (1.36)	2.48 (1.53)	1.62 (1.41)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	4 (27%)	11 (48%)	2 (25%)
METHOTREXATE			
Patients traités, n (%)	9 (33%)	7 (16%)	7 (39%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	3 [1 ; 3]	1 [0.5 ; 1.5]	2 [1 ; 2.5]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	2.22 (1.20)	1.14 (1.07)	1.71 (1.11)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	5 (56%)	1 (14%)	2 (29%)
1ERE LIGNE BIOTHERAPIE			
Patients traités, n (%)	7 (26%)	13 (30%)	7 (39%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	1 [0 ; 3]	2 [0.75 ; 3]	2 [1.5 ; 3]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	1.43 (1.51)	1.67 (1.23)	2.29 (1.11)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	3 (43%)	5 (38%)	3 (43%)

2EME LIGNE BIOTHERAPIE			
Patients traités, n (%)	3 (11%)	5 (11%)	6 (33%)
Réponse (/4), médiane [Q1 ; Q3]	0 [0 ; 0.5]	2 [1 ; 2]	3 [3 ; 3.75]
Réponse (/4), moyenne (écart-type)	0.333 (0.577)	1.40 (0.894)	3.17 (0.753)
Nombre de répondeur, n (% de patients traités)	0 (0%)	0 (0%)	5 (83%)
*: Données manquantes pour n = 29 patients 1 : Selon la classification de Kellgren & Lawrence : 0 : pas d'arthrose, 1 : arthrose douteuse, 2 : arthrose minimale, 3 : arthrose modérée, 4 : arthrose sévère			

IV. DISCUSSION

1. PRINCIPAUX RESULTATS

1.1. Caractéristiques initiales des patients.

L'âge médian de notre population ainsi que la prédominance du sexe féminin (63%) sont en accord avec les données épidémiologiques connues et décrites dans la littérature (7 ; 28), qui mettent en exergue la prédominance féminine et l'augmentation de la prévalence avec l'âge.

La présentation clinique était assez hétérogène, avec une prédominance des formes aiguës, suivies des atteintes inflammatoires chroniques. Les formes associées à une arthrose sous-jacente étaient minoritaires. Les genoux et les poignets étaient plus fréquemment atteints que les autres articulations, en cohérence avec les données de la littérature (29).

Sur le plan thérapeutique, la moitié (51%) des patients bénéficiaient déjà d'un traitement anti-inflammatoire au long cours à l'inclusion. Les traitements conventionnels étaient les plus utilisés, avec la colchicine au premier plan (78%), suivie du MTX (26%), tandis que l'utilisation des biothérapies était nettement plus rare (2 patients, soit 1,7% de la population à l'inclusion). Ces éléments rendent compte de l'absence de stratégie thérapeutique codifiée (30).

Le diagnostic microscopique par l'analyse du liquide synovial n'a été réalisé que chez une minorité de patients (34%), pour lesquels une grande proportion (84%) du liquide révélait la présence de cristaux de CPP.

1.2. Sévérité du rhumatisme

Nos résultats suggèrent une sévérité plus importante du rhumatisme à PPCD avec l'extension des dépôts de CCA. Ils ont en effet montré une fréquence accrue des crises et une altération de la qualité de vie lorsque l'atteinte était pluriarticulaire. À notre connaissance, notre série est la seule à avoir étudié l'implication potentielle de l'étendue de la CCA sur la sévérité. Une étude récente a comparé les scores fonctionnels du rhumatisme à PPCD (douleur, raideur, fonction) avec l'arthrose et la goutte (31), mais aucune donnée quant à une corrélation avec l'étendue des dépôts n'a été formellement établie.

La densité des cristaux et la composition atomique des calcifications semblent exercer une influence sur la sévérité du rhumatisme. Notre série a révélé une majoration des crises avec l'augmentation du numéro atomique des calcifications. Des calcifications plus denses aboutissaient au même constat, à l'exception de celles situées en position méniscale. Ce lien potentiel n'a, à ce jour, fait l'objet d'aucune publication.

Notre analyse montre un profil de sévérité plus important, tant en termes de fréquence des crises que d'altération de la qualité de vie, en cas de gonarthrose modérée à sévère. Une étude portant sur 300 genoux a montré que l'arthrose multicompartimentale était associée à une présence accrue de cristaux de calcium, identifiés dans le liquide synovial, et à des symptômes plus marqués, suggérant un lien potentiel entre la sévérité de l'arthrose et celle du rhumatisme à PPCD (32). Toutefois, quelques différences avec notre travail sont à noter : bien que les symptômes aient été étudiés, le diagnostic et la sévérité ont été évalués selon la présence et la quantité de cristaux de calcium dans le liquide synovial, ce qui n'a pas été fait chez l'ensemble de nos patients. De plus, l'étendue de l'arthrose a été mesurée en termes de compartiment atteint plutôt que sur la base de la classification de KL. Un lien indirect avec les caractéristiques iconographiques peut ainsi être envisagé, sans pour autant être formellement attesté.

1.3. Réponse au traitement

À notre connaissance, il n'existe aucune donnée préalable comparant la réponse au traitement et l'étendue des dépôts microcristallins de CPP.

Dans notre cohorte, la réponse à la colchicine restait similaire, quel que soit le nombre d'articulations atteintes de CCA, toutes articulations confondues. Seuls le MTX et les biothérapies étaient plus efficaces en cas d'atteinte articulaire limitée (1 à 2 articulations).

Si l'on analyse individuellement les genoux, un contraste notable était observé entre une atteinte peu étendue (grade cumulé ≤ 4) et une atteinte plus sévère (grade cumulé > 4). En effet, nos résultats suggèrent une meilleure efficacité de la colchicine et du MTX en cas de charge cristalline plus importante. L'inverse était observé concernant les biothérapies. Ce constat concorde avec les chiffres retrouvés lors de l'analyse scanographique des genoux puisque, de manière générale, une charge cristalline étendue était associée à une meilleure réponse aux traitements conventionnels et une moindre efficacité des biothérapies.

Aucune publication ne traite de cette notion à l'heure actuelle. Toutefois, une étude rétrospective observationnelle a montré que la colchicine conservait une efficacité durable dans 33 à 50% des cas de formes chroniques de rhumatisme à PPCD (33).

Un lien indirect pourrait être suggéré par une hypothèse physiopathologique selon laquelle une charge cristalline importante serait responsable d'une activation répétée de l'inflammasome NLRP3, constituant ainsi un facteur majeur de l'inflammation chronique (1 ; 34). En outre, la colchicine interviendrait dans une étape clé de ce processus en modulant l'inflammation sous-jacente. Cette hypothèse nécessite néanmoins d'être confirmée par des études dédiées ultérieures.

Cette relation entre la réponse aux traitements ciblés et la charge cristalline paraît paradoxale. Intuitivement, nous pourrions supposer une meilleure efficacité des biothérapies en cas de charge cristalline importante, puisque l'inflammasome serait plus actif étant donné l'importance des dépôts. Il serait ainsi plus sensible à l'action des biothérapies. Néanmoins, ce paradoxe pourrait s'expliquer par la théorie selon laquelle les patients bénéficient d'une biothérapie en raison d'un rhumatisme plus sévère, l'étendue des dépôts étant ainsi associée à un contrôle plus difficile de la maladie, nécessitant une intensification du traitement.

Quant au MTX, peu d'études ont été conduites dans ce contexte. Une étude observationnelle (35) et un essai contrôlé randomisé (36) ont traité de l'efficacité clinique du traitement, avec des résultats par ailleurs contradictoires, mais sans aucune stratification selon des paramètres iconographiques.

Si l'on tient compte de l'étendue globale des lésions arthrosiques, les patients étaient légèrement plus satisfaits des traitements lorsque l'atteinte était limitée (< 2 articulations pathologiques). De manière générale, l'arthrose semble altérer l'efficacité thérapeutique des traitements conventionnels et ciblés, d'autant plus lorsque l'atteinte est étendue. À ce jour, il n'existe pas d'étude démontrant que la réponse aux traitements varie selon la présence et l'extension de l'arthrose. Les données actuelles considèrent simplement que la colchicine n'est pas efficace dans la plupart des cas d'arthrose (37 ; 38), sans qu'aucune stratification sur les caractéristiques d'imagerie, en termes de localisation ou d'extension, ait été effectuée.

2. APPORT PRONOSTIQUE DE L'IMAGERIE

La radiographie standard reste l'examen de première intention dans le rhumatisme à PPCD en raison de son accessibilité et de son faible coût (1). Sa sensibilité dans la détection de la CCA avoisine les 60%, pour une spécificité bien meilleure, aux alentours de 92% (2 ; 39). Nos résultats concordent avec ces chiffres, puisque l'on retrouvait 60% de radiographies des genoux positives et 66% pour celles des poignets.

Cette sensibilité relativement modeste peut constituer un frein à une évaluation plus approfondie de l'extension cristalline en entraînant une sous-estimation de la quantité réelle de dépôts.

Nous avons montré que l'efficacité de la colchicine était globalement similaire quelle que soit l'étendue de la CCA. Or, l'évaluation de cette étendue peut potentiellement être sous-estimée par la radiographie et, par conséquent, fausser l'interprétation de la réponse au traitement. De plus, la radiographie peut difficilement mettre en évidence les calcifications aux stades précoces de la maladie. Ces deux éléments peuvent limiter son intérêt pronostique. Néanmoins, la classification proposée par Wu et al. (22), pour définir l'extension des dépôts aux genoux et ayant servi à construire une partie de notre étude, offre une première base à l'élaboration de scores radiographiques standardisés.

Dans notre série, la sensibilité du scanner des genoux apparaissait supérieure à celle de la radiographie puisque 69% d'entre eux ont révélé des dépôts de CCA. Ce résultat s'inscrit dans la continuité des données antérieures qui décrivent une sensibilité et une spécificité supérieures du scanner conventionnel, comparativement à la radiographie (40). Misra et al. ont mis en avant la capacité de cet examen à détecter les calcifications dans des régions inaccessibles à la simple radiographie (41). Compte tenu d'une meilleure sensibilité de cette modalité d'imagerie, nos scanners ont permis une analyse plus précise de la charge cristalline en détectant un plus grand nombre de calcifications. À terme, cette finesse pourrait affiner la corrélation existante potentielle entre la quantité de dépôts cristallins et la réponse thérapeutique. Le score BUCKS, proposé par Guermazi et al. (24), ouvre des perspectives concernant l'utilisation du scanner comme outil pronostique de la sévérité et de l'efficacité du traitement dans le rhumatisme à PPCD.

Quant au DECT, son rôle reste encore peu défini en pratique courante et réservé aux cas complexes ou atypiques (4). À l'inverse de la goutte, son utilisation reste largement sous-représentée, tant dans les travaux portant sur le rhumatisme à PPCD que dans la pratique clinique.

Nos résultats suggèrent un rôle potentiel des caractéristiques spectrales des cristaux de CPP, en termes de densité volumique et de composition atomique, sur la sévérité du rhumatisme à PPCD. Cette observation illustre l'intérêt pronostique éventuel du DECT dans l'évaluation du rhumatisme à PPCD, et ouvre la voie à l'élaboration de scores quantitatifs standardisés, à l'image de ce qui existe pour la goutte, notamment au travers, par exemple, de la quantification du volume uratique total (42 ; 43).

3. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE

3.1. Originalité et forces de l'étude

Notre étude dispose de plusieurs points forts. Tout d'abord, elle est, à notre connaissance, la première à avoir mis en relation les caractéristiques iconographiques (en radiographie, au scanner et au DECT) avec la sévérité du rhumatisme à PPCD et la réponse thérapeutique, ce qui renforce sa pertinence clinique. De plus, la taille de l'échantillon constitue un fait rare dans la littérature pour ce type d'étude, ce qui en fait une des rares et larges séries monocentriques étudiant le rhumatisme à PPCD. La taille significative de notre cohorte permet d'apporter finesse et précision dans nos analyses.

D'un point de vue iconographique, nous avons abordé cette étude de manière multimodale, en tenant compte de trois modes d'imagerie distincts. Cette approche reste unique dans la littérature, tout autant que l'exploitation du DECT appliquée au rhumatisme à PPCD, qui est une modalité d'imagerie plus fréquemment explorée dans la goutte (15 ; 44). Outre la détection de dépôts microcristallins, son apport qualitatif réside dans la description des caractéristiques intrinsèques des calcifications, en termes de composition et de densité. Quantitativement, il permet également d'établir une cartographie en évaluant l'étendue de ces dépôts.

Par ailleurs, la concordance inter-évaluateur dans la lecture des imageries était plutôt satisfaisante ($K = 0,75$), ce qui réduit le risque d'un biais d'interprétation trop important.

Enfin, le dernier atout qui mérite d'être souligné demeure dans l'étude de la réponse thérapeutique selon les caractéristiques iconographiques et le mode d'imagerie utilisé. Nos résultats ont rapporté une meilleure réponse aux traitements conventionnels lorsque la charge cristalline était plus sévère. Ces observations laissent entrevoir la possibilité d'utiliser l'imagerie comme outil pronostique pré-thérapeutique afin de permettre une approche personnalisée, en anticipant au mieux la réponse à chacun des traitements et en proposant la prise en charge la plus adéquate, sur la base du profil iconographique du patient.

3.2. Limites de l'étude

Notre travail contient cependant des limites qui nécessitent d'être relevées.

La principale limite est inhérente au type même de l'étude, à travers son caractère rétrospectif, source de données manquantes, ce qui peut induire un biais de sélection. Par ailleurs, l'aspect monocentrique peut aussi conduire à un biais de sélection, compte tenu du profil et des caractéristiques de chaque patient, qui peuvent varier

selon le mode de vie, le lieu de résidence, les particularités géographiques associées, et les habitudes du centre. Cet élément peut ainsi constituer un frein à la généralisation des résultats.

La sévérité, notamment en termes de qualité de vie, et la réponse thérapeutique ont été évaluées de manière subjective pour une grande proportion de patients, sur la base des données disponibles dans les dossiers médicaux. Une variabilité inter-individuelle peut exister et entraîner un biais d'évaluation potentiel.

De plus, l'outil diagnostique de référence du rhumatisme à PPCD est biologique par la mise en évidence de microcristaux correspondants lors de l'analyse du liquide synovial, notamment en l'absence de signes directs de CCA en imagerie. Les recommandations EULAR 2023 insistent sur l'importance de l'analyse microscopique pour éviter les faux positifs ou faux négatifs (7). Cependant, cette analyse n'a pas pu être recueillie ou effectuée chez tous les patients, chez lesquels le diagnostic n'a donc reposé que sur des critères d'imagerie, ce qui peut être responsable d'un biais de recrutement.

Une des limites iconographiques réside dans le fait qu'il n'existe pas encore de score standardisé quantitatif en DECT pour le rhumatisme à PPCD. La détermination des caractéristiques spectrales (densité et composition atomique) a reposé sur une délimitation manuelle des dépôts, effectuée à l'aide du logiciel informatique, ce qui peut être rendre difficile la reproductibilité d'un praticien à un autre (43). Ce procédé peut être inducteur de biais d'interprétation si l'on confie l'analyse à un autre investigateur.

Par ailleurs, en l'absence de stratégie thérapeutique codifiée (30), la prescription des traitements pour chaque patient reposait sur les habitudes des praticiens, reflétant une grande hétérogénéité thérapeutique, source de biais de confusion éventuel.

Enfin, certains sous-groupes (notamment concernant la prise de biothérapie) comportaient un nombre réduit de patients, ce qui peut limiter la robustesse d'analyses quantitatives ultérieures.

Ainsi, ces limites sont à prendre en considération dans l'interprétation de ces résultats, en rappelant le caractère descriptif et exploratoire de ces derniers. Ils constituent une première approche ouvrant la voie à des études ultérieures prospectives, multicentriques et reposant sur des critères plus standardisés.

4. IMPLICATIONS CLINIQUES ET PERSPECTIVES

4.1. Vers une meilleure stratification des patients

La mise en évidence d'une corrélation possible entre l'étendue des dépôts microcristallins, les caractéristiques intrinsèques des calcifications et la réponse thérapeutique soutient l'intérêt d'une approche individuelle. L'intégration des données d'imagerie avancée dès l'évaluation initiale des patients permettrait d'établir différents profils évolutifs et de prédire la réponse thérapeutique. Une telle stratification basée sur les caractéristiques iconographiques favoriserait une prise en charge optimale, précoce et personnalisée.

4.2. Vers l'élaboration de scores pronostiques spécifiques

Contrairement à la goutte, il n'existe actuellement aucun score validé permettant de mesurer la sévérité du rhumatisme à PPCD et la réponse thérapeutique. Bien que le DECT n'ait pas démontré de sensibilité supérieure au scanner conventionnel dans la détection des dépôts microcristallins (16), son intérêt réside dans l'étude des caractéristiques propres à chaque calcification. Il pourrait, à terme, faciliter un suivi longitudinal permettant la quantification de la charge cristalline et le suivi de la progression des dépôts. Le développement d'outils intégrant cet examen, en complément des données cliniques et d'imagerie standard, ouvrirait la voie à l'élaboration de scores pronostiques spécifiques guidant le choix thérapeutique.

4.3. Intérêt de développer la recherche thérapeutique

La réponse partielle et hétérogène des traitements selon la charge cristalline souligne l'importance de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées. À l'heure actuelle, il n'existe en effet aucun traitement permettant de dissoudre ou de réduire les cristaux de CPP (30). L'implication potentielle de la charge cristalline dans la réponse thérapeutique et la sévérité du rhumatisme accroît la nécessité de promouvoir la recherche thérapeutique visant à cibler la charge cristalline ou le métabolisme du pyrophosphate de calcium.

4.4. Enjeu majeur de santé publique

Avec le vieillissement croissant de la population et l'augmentation de sa prévalence avec l'âge, le rhumatisme à PPCD constitue un enjeu majeur de santé publique. Le développement d'une approche personnalisée, sur la base de données pronostiques iconographiques, pourrait aider à améliorer la qualité des soins, en concourant à une prise en charge optimale le plus tôt possible. Cette démarche contribuerait à réduire les complications fonctionnelles et sociales de la pathologie, ainsi que les dépenses de santé liées à une stratégie thérapeutique, pour l'heure, empirique et hétérogène. À terme, l'ensemble favoriserait une meilleure politique de santé publique en limitant l'impact médico-économique de ce rhumatisme.

V. CONCLUSION

Ce travail a permis, pour la première fois, d'apporter des éléments sur l'intérêt pronostique de l'imagerie dans le rhumatisme à pyrophosphate de calcium dihydraté.

Outre l'intérêt diagnostique déjà documenté, nos résultats ont montré que l'imagerie constitue un biomarqueur prédictif de la sévérité du rhumatisme et de la réponse thérapeutique. Ils renforcent l'idée d'intégrer des critères iconographiques, tels que la charge cristalline et les caractéristiques spectrales des calcifications, lors de l'évaluation initiale des patients, pour mieux établir leur profil évolutif et prédire l'efficacité des traitements.

La prise en compte de ces paramètres, en complément des données cliniques et biologiques, permettrait une meilleure stratification des patients dans le but d'optimiser la stratégie thérapeutique. Il apparaît essentiel de promouvoir la recherche en vue d'établir des scores quantitatifs standardisés applicables au rhumatisme à PPCD, comme il en existe pour la goutte.

En conclusion, et dans l'attente d'études prospectives et multicentriques nécessaires pour confirmer nos observations, notre travail offre une piste prometteuse sur l'utilisation de l'imagerie comme outil pronostique, qui révolutionnerait la prise en charge des patients et permettrait d'opter pour une médecine plus personnalisée et préventive, réduisant, à terme, l'impact fonctionnel de la maladie.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pascart T, Filippou G, Lioté F, Sirotti S, Jauffret C, Abhishek A. Calcium pyrophosphate deposition disease. *Lancet Rheumatol*. 2024 Nov;6(11): e791-e804. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00122-X. Epub 2024 Jul 29. PMID: 39089298.
2. Sirotti, S., Becce, F., Sconfienza, L.M., Terslev, L., Naredo, E., Zufferey, P., Pineda, C., Gutierrez, M., Adinolfi, A., Serban, T., MacCarter, D., Mouterde, G., Zanetti, A., Scanu, A., Möller, I., Novo-Rivas, U., Largo, R., Sarzi-Puttini, P., Abhishek, A., Choi, H.K., Dalbeth, N., Pascart, T., Tedeschi, S.K., D'Agostino, M.-A., Iagnocco, A., Keen, H.I., Scirè, C.A. and Filippou, G. (2023), Reliability and Diagnostic Accuracy of Radiography for the Diagnosis of Calcium Pyrophosphate Deposition: Performance of the Novel Definitions Developed by an International Multidisciplinary Working Group. *Arthritis Rheumatol*, 75: 630-638.
3. Braun J. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease—what's new? *Explor Musculoskeletal Dis*. 2023; 1:257–63.
4. Mandl P, D'Agostino MA, Navarro-Compán V, Geßl I, Sakellariou G, Abhishek A, Becce F, Dalbeth N, Ea HK, Filippucci E, Hammer HB, Iagnocco A, de Thurah A, Naredo E, Ottaviani S, Pascart T, Pérez-Ruiz F, Pitsillidou IA, Proft F, Rech J, Schmidt WA, Sconfienza LM, Terslev L, Wildner B, Zufferey P, Filippou G. 2023 EULAR recommendations on imaging in diagnosis and management of crystal-induced arthropathies in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2024 May 15;83(6):752-759. doi: 10.1136/ard-2023-224771. PMID: 38320811; PMCID: PMC11103298.
5. Abhishek A. Calcium pyrophosphate deposition disease: a review of epidemiologic findings. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 133–39.
6. Richette P, Bardin T, Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 711–15.

7. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, Leeb BF, Perez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Richette P, Sivera F, Uhlig T, Watt I, Pascual E. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):563-70. doi: 10.1136/ard.2010.139105. Epub 2011 Jan 7. PMID: 21216817.

8. Sirotti S, Scanu A, Pascart T, Niessink T, Maroni P, Lombardi G, Filippou G. Calcium Pyrophosphate Crystal Formation and Deposition: Where Do we Stand and What Does the Future hold? *Curr Rheumatol Rep*. 2024 Oct;26(10):354-365. doi: 10.1007/s11926-024-01161-w. Epub 2024 Aug 1. PMID: 39088093; PMCID: PMC11377473.

9. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, Leeb BF, Perez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Richette P, Sivera F, Uhlig T, Watt I, Bardin T. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):571-5. doi: 10.1136/ard.2010.139360. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21257614.

10. Turlej AJ, Gaffo AL. Treatment strategies for calcium pyrophosphate deposition disease. *Explor Musculoskeletal Dis*. 2024;2:279–92.

11. Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Drosos AA. Recent advances in the therapeutic management of calcium pyrophosphate deposition disease. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Mar 11;11:1327715. doi: 10.3389/fmed.2024.1327715. PMID: 38529115; PMCID: PMC10961350

12. Tedeschi SK, Becce F, Pascart T, Guermazi A, Budzik JF, Dalbeth N, Filippou G, Iagnocco A, Kohler MJ, Laredo JD, Smith SE, Simeone FJ, Vinh J, Choi H, Abhishek A. Imaging Features of Calcium Pyrophosphate Deposition Disease: Consensus Definitions From an International Multidisciplinary Working Group. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Apr;75(4):825-834. doi: 10.1002/acr.24898. Epub 2022 Nov 23. PMID: 35439343; PMCID: PMC9579212.

13. Chou H, Chin TY, Peh WC. Dual-energy CT in gout - A review of current concepts and applications. *J Med Radiat Sci*. 2017 Mar;64(1):41-51. doi: 10.1002/jmrs.223. Epub 2017 Feb 26. PMID: 28238226; PMCID: PMC5355369.

14. Laurent V, Filippou G, Sirotti S, Pascart T. Advanced imaging techniques in crystal arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2025 Feb 4;17:1759720X251316097. doi: 10.1177/1759720X251316097. PMID: 39906218; PMCID: PMC11792016.

15. T. Pascart, J.-F. Budzik, Imagerie moderne des arthropathies microcristallines, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, Volume 206, Issue 7, 2022, Pages 804-812, ISSN 0001-4079.

16. Budzik JF, Marzin C, Legrand J, Norberciak L, Becce F, Pascart T. Can Dual-Energy Computed Tomography Be Used to Identify Early Calcium Crystal Deposition in the Knees of Patients With Calcium Pyrophosphate Deposition? *Arthritis Rheumatol*. 2021 Apr;73(4):687-692. doi: 10.1002/art.41569. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33131218.

17. Pascart T, Falgayrac G, Norberciak L, Lalanne C, Legrand J, Houvenagel E, Ea HK, Becce F, Budzik JF. Dual-energy computed-tomography-based discrimination between basic calcium phosphate and calcium pyrophosphate crystal deposition *in vivo*. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Jun 24;12:1759720X20936060. doi: 10.1177/1759720X20936060. PMID: 32636945; PMCID: PMC7315653.

18. Lee, K.-A. et al. Diagnostic value of ultrasound in calcium pyrophosphate deposition disease of the knee joint. *Osteoarthritis and Cartilage*, Volume 27, Issue 5, 781 – 787

19. Sirotti S, Terslev L, Filippucci E, Iagnocco A, Moller I, Naredo E, Vreju FA, Adinolfi A, Becce F, Hammer HB, Cazenave T, Cipolletta E, Christiansen SN, Delle Sedie A, Diaz M, Figus F, Mandl P, MacCarter D, Mortada MA, Mousterde G, Porta F, Reginato AM, Schmidt WA, Serban T, Wakefield RJ, Zufferey P, Sarzi-Puttini P, Zanetti A, Damiani A, Pineda C, Keen HI, D'Agostino MA, Filippou G; OMERACT Ultrasound working group-CPPD subgroup. Development and validation of an OMERACT ultrasound scoring system for the extent of calcium pyrophosphate crystal deposition at the joint level and patient level. *Lancet Rheumatol*. 2023 Aug;5(8):e474-e482. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00136-4. Epub 2023 Jul 5. PMID: 38251579.

20. Cai K, Tedeschi SK. Review: Outcome measures in calcium pyrophosphate deposition. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Dec;35(4):101724. doi: 10.1016/j.berh.2021.101724. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34799278; PMCID: PMC8678359.

21. Abhishek A, Doherty M. Pathophysiology of articular chondrocalcinosis--role of ANKH. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Feb;7(2):96-104. doi: 10.1038/nrrheum.2010.182. Epub 2010 Nov 23. PMID: 21102543.

22. Wu, Y. et al., Chondrocalcinosis Is A Risk Factor For Knee Osteoarthritis And Pain Incidence, *Osteoarthritis and Cartilage*, Volume 31, S270 - S271

23. Liew JW, Jarraya M, Guermazi A, Lynch J, Felson D, Nevitt M, Lewis CE, Torner J, Roemer FW, Crema MD, Wang N, Becce F, Rabasa G, Pascart T, Neogi T. Intra-Articular Mineralization on Computerized Tomography of the Knee and Risk of Cartilage Damage: The Multicenter Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheumatol*. 2024 Jul;76(7):1054-1061. doi: 10.1002/art.42832. Epub 2024 Apr 2. PMID: 38369918; PMCID: PMC11213667.

24. Guermazi A, Jarraya M, Lynch JA, Felson DT, Clancy M, Nevitt M, Lewis CE, Torner J, Neogi T. Reliability of a new scoring system for intraarticular mineralization of the knee: Boston University Calcium Knee Score (BUCKS). *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Jun;28(6):802-810. doi: 10.1016/j.joca.2020.03.003. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173626; PMCID: PMC8188576.

25. KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec;16(4):494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494. PMID: 13498604; PMCID: PMC1006995.

26. Pascart T, Norberciak L, Legrand J, Becce F, Budzik JF. Dual-energy computed tomography in calcium pyrophosphate deposition: initial clinical experience. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Sep;27(9):1309-1314. doi: 10.1016/j.joca.2019.05.007. Epub 2019 May 27. PMID: 31146015.

27. *Medistica, pvalue.io*, une interface graphique au logiciel de statistique R. Disponible sur : <https://www.pvalue.io>

28. Abhishek A, Doherty M. Epidemiology of calcium pyrophosphate crystal arthritis and basic calcium phosphate crystal arthropathy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 May;40(2):177-91. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.002. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24703342.

29. Adinolfi Antonella , Sirotti Silvia , Sakellariou Garifallia , Cipolletta Edoardo , Filippucci Emilio , Porta Francesco , Zanetti Anna , Ughi Nicola , Sarzi-Puttini Piercarlo , Scirè Carlo Alberto , Keen Helen , Pineda Carlos , Terslev Lene , D'Agostino Maria Antonietta , Filippou Georgios. Which are the most frequently involved peripheral joints in calcium pyrophosphate crystal deposition at imaging? A systematic literature review and meta-analysis by the OMERACT ultrasound – CPPD subgroup. *Frontiers in Medicine*, Volume 10 – 2023, 2023

30. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, Leeb BF, Perez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Richette P, Sivera F, Uhlig T, Watt I, Bardin T. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):571-5. doi: 10.1136/ard.2010.139360. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21257614.

31. Whelan MG, Hayashi K, Altwies H, Tedeschi SK. Patient-Reported Outcomes in Calcium Pyrophosphate Deposition Disease Compared to Gout and Osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2023 Aug;50(8):1058-1062. doi: 10.3899/jrheum.2023-0031. Epub 2023 Apr 15. PMID: 37061233; PMCID: PMC10496647.

32. Pattrick M, Hamilton E, Wilson R, Austin S, Doherty M. Association of radiographic changes of osteoarthritis, symptoms, and synovial fluid particles in 300 knees. *Ann Rheum Dis*. 1993 Feb;52(2):97-103. doi: 10.1136/ard.52.2.97. PMID: 8447704; PMCID: PMC1004986.

33. Damart J, Filippou G, Andrès M, Cipolletta E, Sirotti S, Carboni D, Filippucci E, Diez P, Abhishek A, Latourte A, Ea HK, Ottaviani S, Letarouilly JG, Desbarbieux R, Graf S, Norberciak L, Richette P, Pascart T. Retention, safety and efficacy of off-label conventional treatments and biologics for chronic calcium pyrophosphate crystal inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Feb 1;63(2):446-455. doi: 10.1093/rheumatology/kead228. PMID: 37216917.

34. Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *N Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2575-84. doi: 10.1056/NEJMra1511117. PMID: 27355536; PMCID: PMC6240444.

35. Andres M, Sivera F, Pascual E. Methotrexate is an option for patients with refractory calcium pyrophosphate crystal arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2012 Aug;18(5):234-6. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182611471. PMID: 22832286.
36. Finckh A, Mc Carthy GM, Madigan A, Van Linthoudt D, Weber M, Neto D, Rappoport G, Blumhardt S, Kyburz D, Guerne PA. Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Res Ther*. 2014 Oct 15;16(5):458. doi: 10.1186/s13075-014-0458-4. PMID: 25315665; PMCID: PMC4223155.
37. Singh A, Molina-Garcia P, Hussain S, Paul A, Das SK, Leung YY, Hill CL, Danda D, Samuels J, Antony B. Efficacy and safety of colchicine for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Clin Rheumatol*. 2023 Mar;42(3):889-902. doi: 10.1007/s10067-022-06402-w. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36224305; PMCID: PMC9935673.
38. Leung YY, Haaland B, Huebner JL, Wong SBS, Tjai M, Wang C, Chowbay B, Thumboo J, Chakraborty B, Tan MH, Kraus VB. Colchicine lack of effectiveness in symptom and inflammation modification in knee osteoarthritis (COLKOA): a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 May;26(5):631-640. doi: 10.1016/j.joca.2018.01.026. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29426008.
39. Cipolletta E, Filippou G, Scirè CA, Di Matteo A, Di Battista J, Salaffi F, Grassi W, Filippucci E. The diagnostic value of conventional radiography and musculoskeletal ultrasonography in calcium pyrophosphate deposition disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 May;29(5):619-632. doi: 10.1016/j.joca.2021.01.007. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33577959.
40. Miksanek J, Rosenthal AK. Imaging of calcium pyrophosphate deposition disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Mar;17(3):20. doi: 10.1007/s11926-015-0496-1. PMID: 25761927; PMCID: PMC5471493.
41. Misra D, Guermazi A, Sieren JP, Lynch J, Torner J, Neogi T, Felson DT. CT imaging for evaluation of calcium crystal deposition in the knee: initial experience from the Multicenter Osteoarthritis (MOST) study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Feb;23(2):244-8. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.009. Epub 2014 Nov 15. PMID: 25451303; PMCID: PMC4305039.

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. 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.
44. Sirotti S, Pascart T, Thiele R, Filippou G. Imaging of crystal-induced arthropathies in 2025. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2025 Apr 8:102063. doi: 10.1016/j.berh.2025.102063. Epub ahead of print. PMID: 40204529.

AUTEUR(E) : Nom : MACE

Prénom : Mathieu

Date de soutenance : 6 octobre 2025

Titre de la thèse : Intérêt pronostique de l'imagerie dans l'évaluation de la sévérité et de la réponse thérapeutique dans le rhumatisme à dépôts de pyrophosphate de calcium

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Rhumatologie

DES + FST/option : Rhumatologie

Mots-clés : PPCD, imagerie, pronostique, charge cristalline, arthrose, sévérité, réponse thérapeutique

Résumé :

Contexte : Le rhumatisme à dépôts de pyrophosphate de calcium (PPCD) est une maladie encore mal comprise, notamment dans la détermination de sa sévérité et la réponse thérapeutique. L'imagerie pourrait jouer un rôle pronostique mais sa place reste mal définie.

Objectif : Evaluer l'apport pronostique de l'imagerie (radiographie, scanner, DECT) dans la sévérité du PPCD et la réponse thérapeutique.

Méthodologie : Etude observationnelle, descriptive, rétrospective, monocentrique incluant des patients de la cohorte CRYSTALILLE. La sévérité était évaluée par la fréquence des crises et la qualité de vie. La réponse thérapeutique était corrélée à la présence et l'étendue de la chondrocalcinose (CCA) et de l'arthrose.

Résultats : 118 patients ont été inclus, dont 44 hommes et 74 femmes. L'âge moyen était de 73,3 ans. En moyenne, les patients avaient 1,47 crises en 6 mois. La CCA était visible sur 60% des radiographies des genoux et 66% de celles des poignets. La présence de CCA sur plus d'une articulation était associée à davantage de crises qu'en l'absence de dépôts (1,65 en 6 mois contre 0,88) et une qualité de vie plus altérée (EVA à 3,51/4 contre 3,73/4). La gonarthrose avancée (KL 3-4) conduisait à une plus grande sévérité (1,86 contre 1,50 sans gonarthrose). En DECT, des calcifications denses ($\text{Rho} > 150$) étaient associées à une qualité de vie moindre (3,10/4 contre 3,53/4). L'efficacité de la colchicine et du méthotrexate (MTX) ne variait pas selon le nombre d'articulations atteintes de CCA. Elle était meilleure en cas de charge cristalline étendue aux genoux (61% contre 21% en cas d'atteinte limitée, pour la colchicine ; 62% contre 20% pour le MTX). A l'inverse, les biothérapies étaient plus efficaces en cas de CCA peu étendue, notamment sous première ligne (57% contre 31%). La prise d'une deuxième ligne était moins efficace (20% en cas de charge étendue). Enfin, l'arthrose semblait altérer l'efficacité des traitements conventionnels et ciblés.

Conclusion : L'imagerie fournit des déterminants pronostiques utiles à l'évaluation de la sévérité et de la réponse thérapeutique dans le PPCD. Ces résultats soulignent l'importance de développer des scores quantitatifs intégrant les aspects iconographiques pour établir le profil évolutif des patients et adopter une prise en charge personnalisée.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Jean-Guillaume LETAROUILLY

Madame le Docteur Cécile PHILIPPOTEAUX

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Tristan PASCART