



LA DOULOUREUSE HISTOIRE DES CALCIFICATIONS DE L'ÉPAULE

Christelle Darrieutort-Laffite
Congrès de la Société de Rhumatologie de l'Ouest
Cholet, le 24/04/2021

Bonjour à tous



Plan

- I. Introduction
- II. Formation des calcifications
- III. Evolution des symptômes
- IV. Phase de résorption
- V. Conclusions/Perspectives

I. Introduction

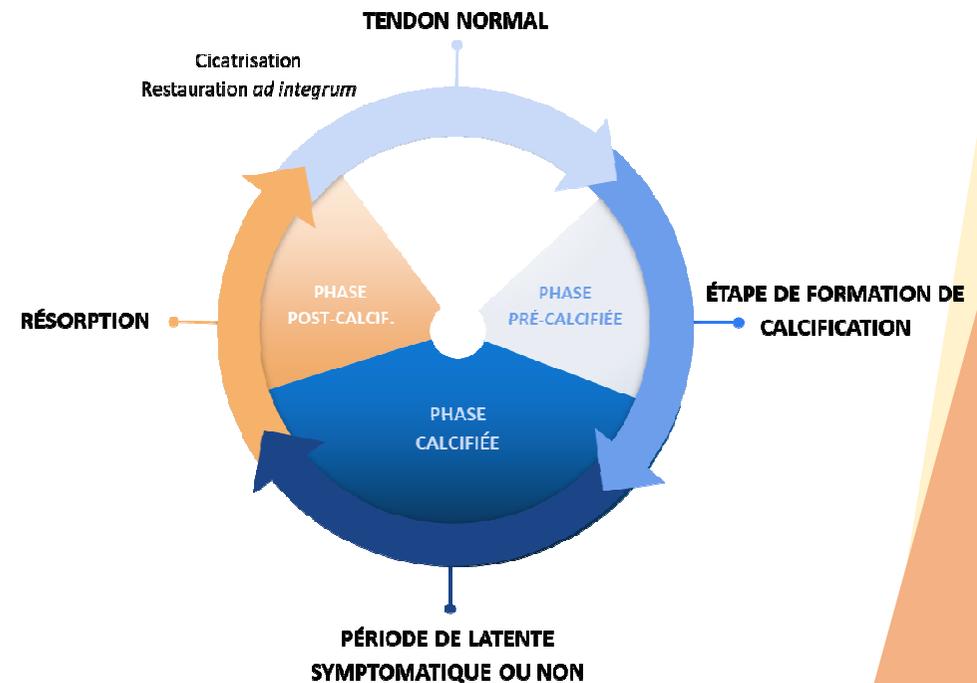
- Pathologie liée à des dépôts d'apatite carbonatée au sein des tendons de la coiffe des rotateurs, le plus souvent le supra-épineux
- Cause non élucidée
- Pas de lien avec l'activité physique ou professionnelle
- Plus fréquent chez la femme (2/3)
- Incidence maximale entre 30 et 60 ans
- Etudes radio : prévalence entre 3 et 10%, fréquence des dépôts asymptomatiques
- Cause fréquente de douleurs chroniques de l'épaule (10 à 42% selon les séries)



I. Introduction

Présentations cliniques

- Douleurs chroniques de l'épaule
 - Douleurs quotidiennes
 - Conflit sous-acromial
- Tableau aigu d'apparition brutale
 - Résorption de la calcification
 - Cristaux dans la BSAD = bursite aiguë microcristalline
 - Résolution spontanée en quelques jours



II. Formation des calcifications

II. Formation des calcifications

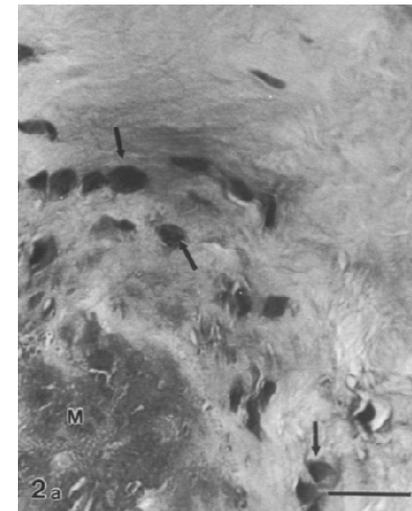
- Phénomène de métaplasie cartilagineuse au sein du tendon

Présence autour des dépôts de cellules avec un noyau arrondi ressemblant à des chondrocytes = « chondrocyte-like cells »

Ces cellules se situent au sein d'une zone de métaplasie fibrocartilagineuse

Rôle de ces cellules dans la formation des dépôts ?

Expression de TNAP retrouvée ou non selon les équipes



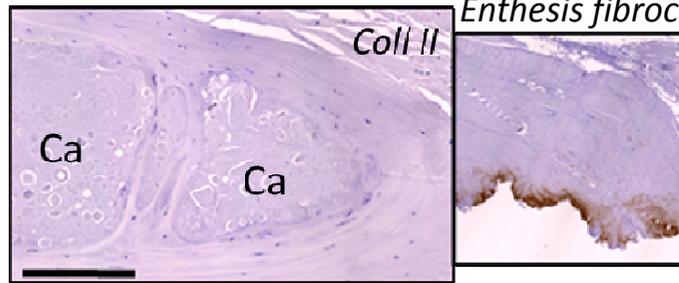
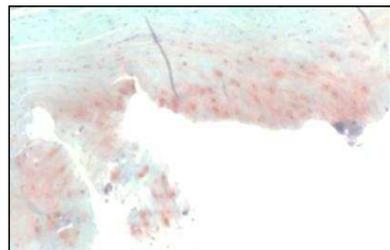
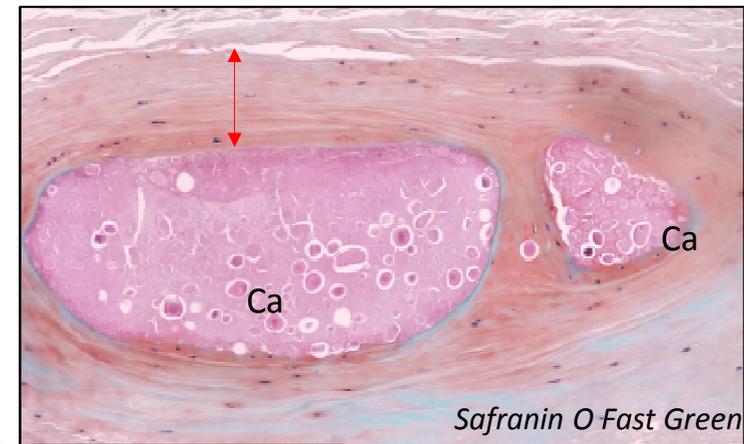
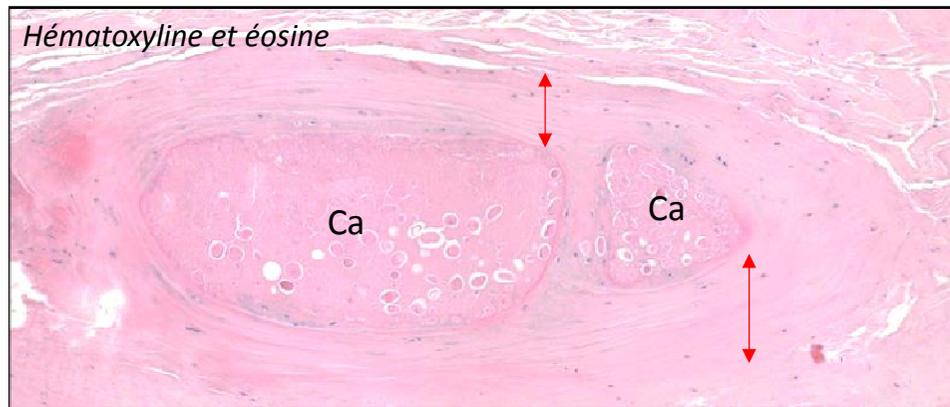
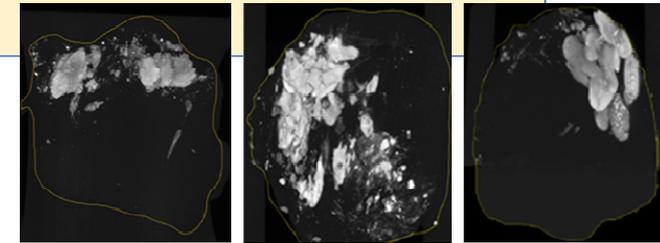
Archer, J Anat 1993

Uthoff, J Am Acad Orthop Surg 1997

II. Formation des calcifications

- Etude sur tendons calcifiés prélevés sur cadavres

- Tissu autour de la calcification = métaplasie fibrocartilagineuse
- Cellules avec noyau arrondi et lacune péri-cellulaire ressemblant à des chondrocytes

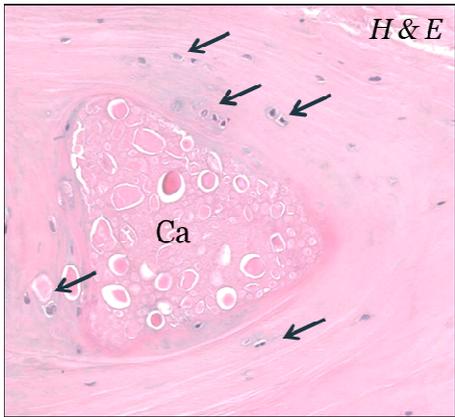


Enthesis fibrocartilage

Enthesis fibrocartilage

Métaplasie fibrocartilagineuse **collagène II négative**

II. Formation des calcifications

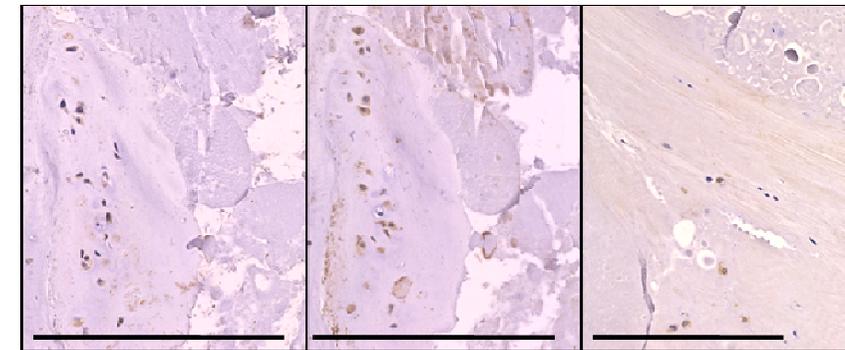


- Ces cellules expriment bien des marqueurs chondrocytaires
 - RUNX2, SOX9 et COL10 (nég pour les ténocytes)
 - Expriment la phosphatase alcaline (TNAP) et l'ENPP1, deux enzymes-clés de la minéralisation

RUNX2

SOX9

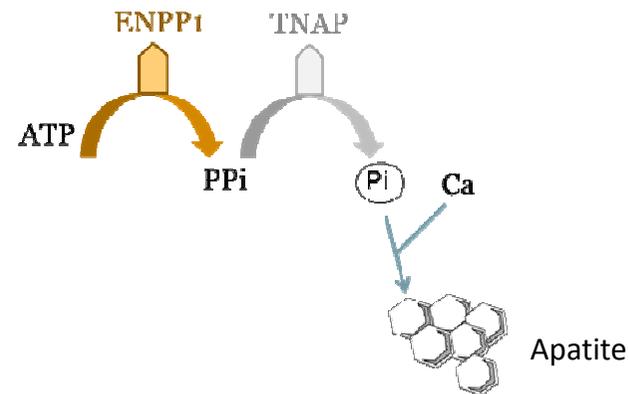
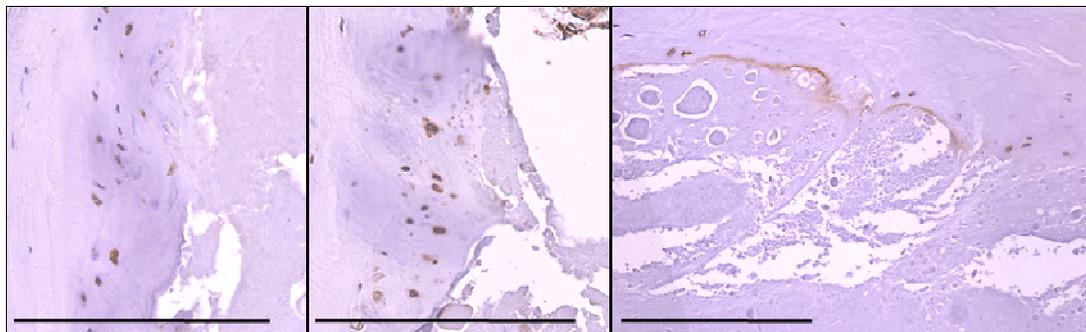
COL10



ENPP1

TNAP

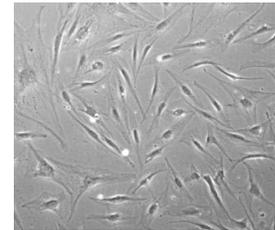
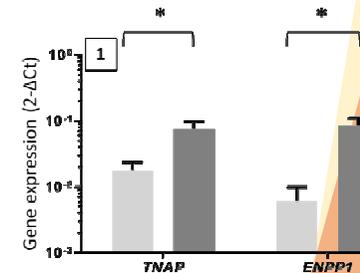
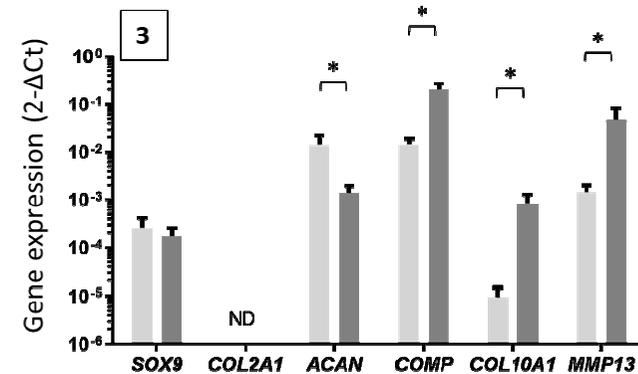
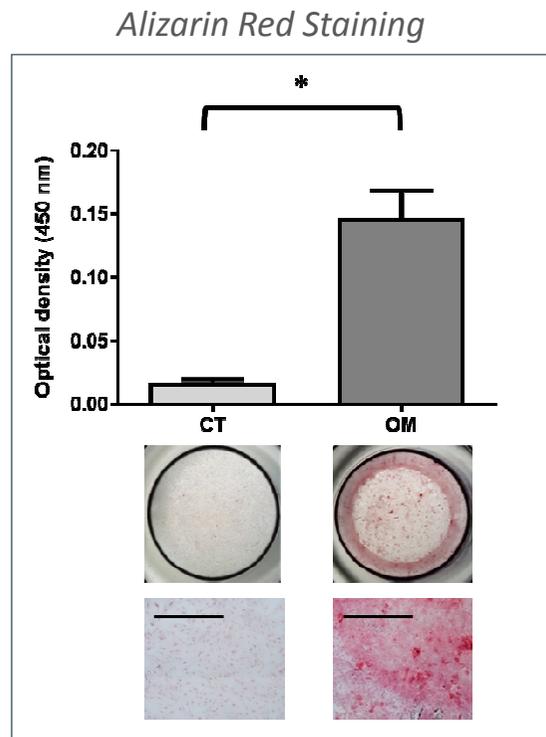
TNAP



II. Formation des calcifications

- Ces cellules sont-elles dérivées des ténocytes ?
- In vitro, les ténocytes sont-ils capables d'induire de la minéralisation ?

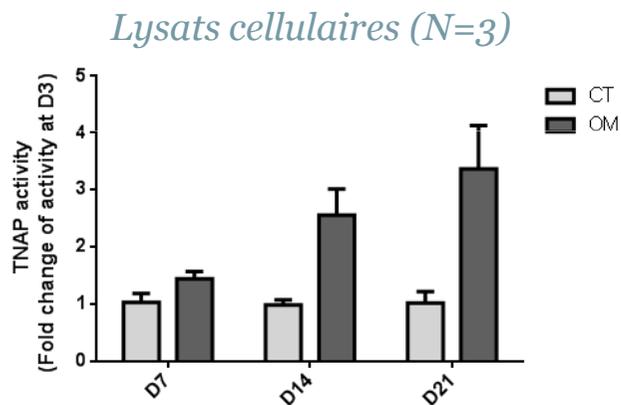
Oui, quand on les mets dans un milieu ostéogénique, les ténocytes sont capables de minéraliser



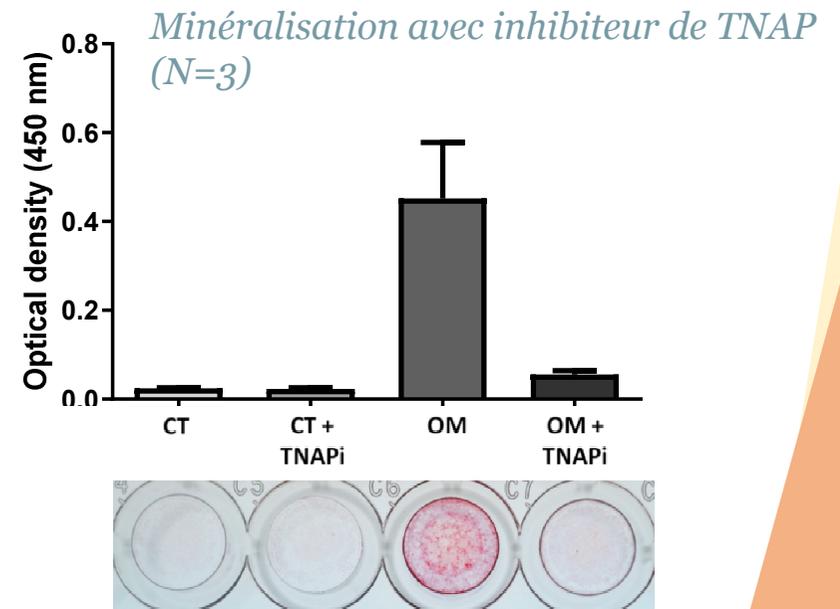
En PCR, ces cellules expriment des marqueurs de chondrocytes hypertrophiques (↗ **MMP13**, **COL10** et **COMP**) mais pas de marqueurs ostéoblastiques. Les marqueurs ténocytaires sont stables.

II. Formation des calcifications

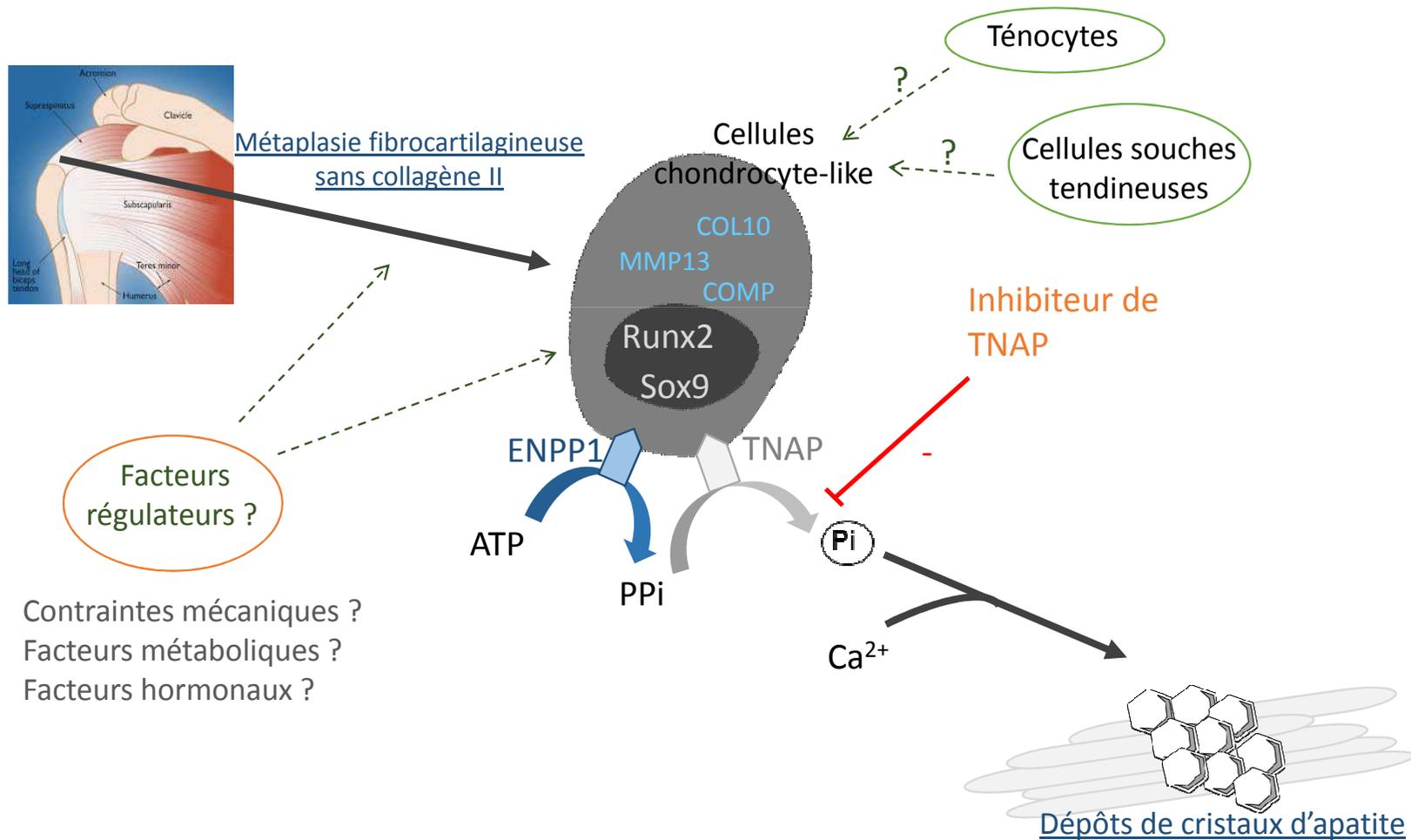
- La phosphatase alcaline est-elle impliquée dans ce phénomène de minéralisation induit par les ténocytes ?



- Augmentation de l'**activité enzymatique** de la TNAP au cours du temps
- Minéralisation obtenue **TNAP-dépendante**



II. Formation des calcifications: synthèse



II. Formation des calcifications: synthèse

- D'où viennent ces cellules chondrocytaires ?
 - En analysant la position des calcifications en écho, une large majorité est en fait développée de part et d'autre de la jonction supra-infra



- Y a-t-il une population cellulaire à ce niveau-là?
- Y a-t-il un effet des contraintes de friction à ce niveau ?

III. Evolution des symptômes

III. Evolution des symptômes

Quelles calcifications sont symptomatiques ?

→ Taille, aspect radio/écho, position ?

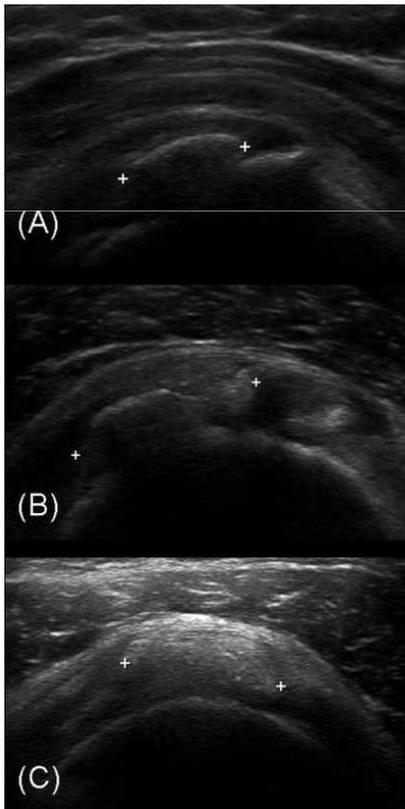
En radio :

	Asymptomatiques	Symptomatiques
Taille (médiane)	4,2 mm (IQR 3 – 6,7 mm)	1,16 cm (IQR 7,2-16 mm)
Taille >1,5 cm	0%	30%
Classification de Gartner		
I	21%	38%
II	54%	47%
III	25%	14%

- Taille supérieure à 1 cm
 - 80% des calcifications symptomatiques étaient dans le supra-épineux
- L'aspect radio n'était pas associé au caractère symptomatique

III. Evolution des symptômes

- En écho, quelles sont les caractéristiques des calcifications symptomatiques ?



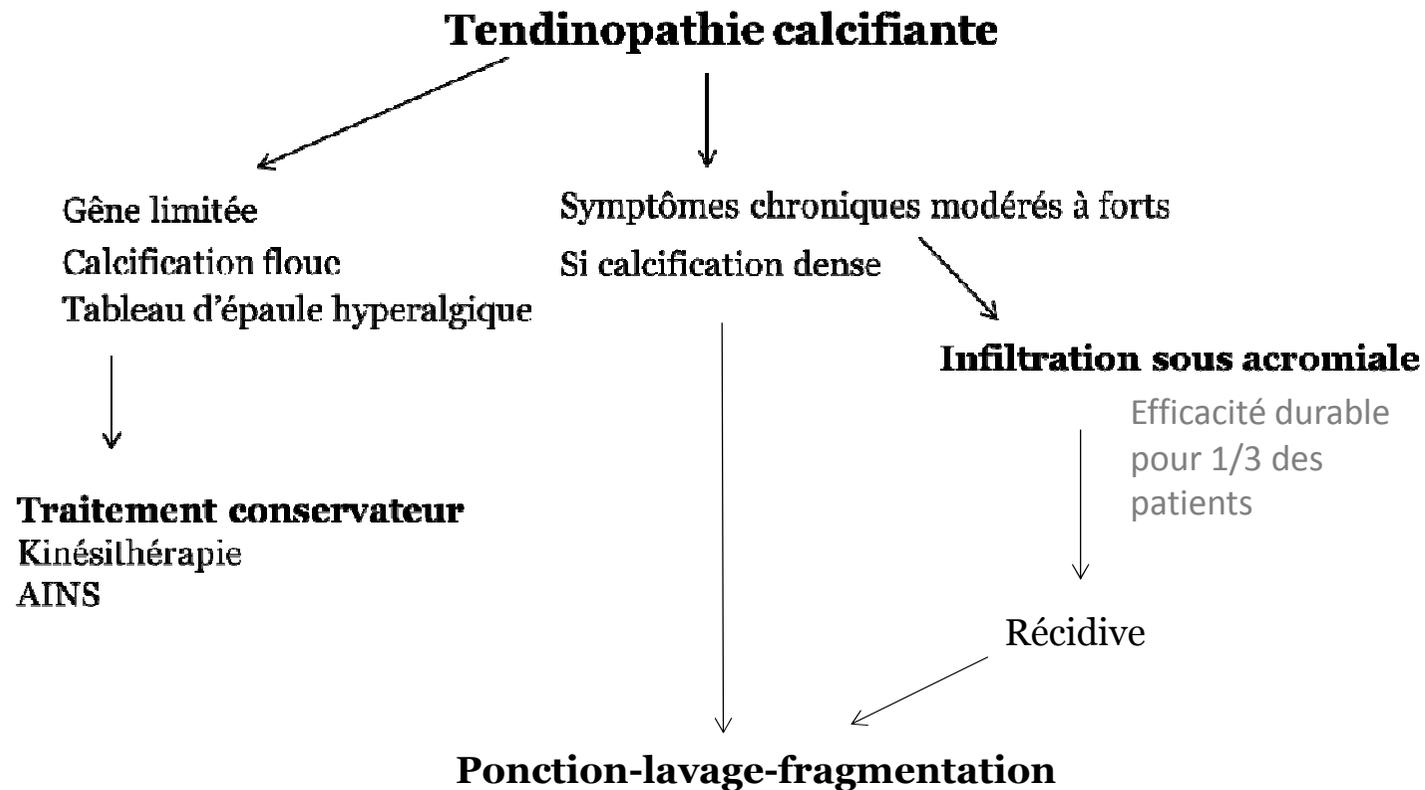
	Symptomatic shoulder N=57	Asymptomatic shoulder N=24	P
Tendon			
Supraspinatus	51	22	NS
Infraspinatus	1	1	NS
Subscapularis	5	1	NS
Transversal size (cm)	1,39	0,93	0,001
Longitudinal size(cm)	1,64	1,01	<0,001
Morphology			
Arc-shaped	14	10	NS
Fragmented	36	8	0,01
Nodular	7	6	NS
CDUS positive	21	0	0,0001
SSD Effusion	17	0	0,001

III. Evolution des symptômes

- Quelle stratégie thérapeutique adopter devant une calcification symptomatique ?

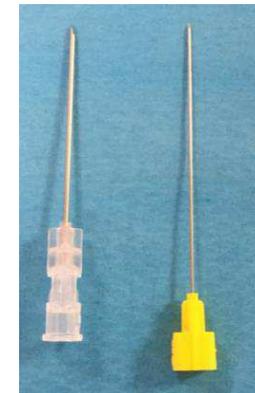
III. Evolution des symptômes

Stratégie
thérapeutique



III. Evolution des symptômes

- Quelques mots sur le lavage échoguidé de la calcification



.10.2010
REF 405251
DGW155801

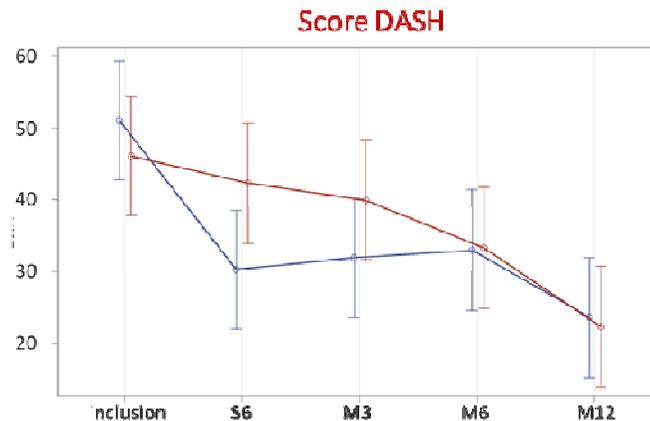
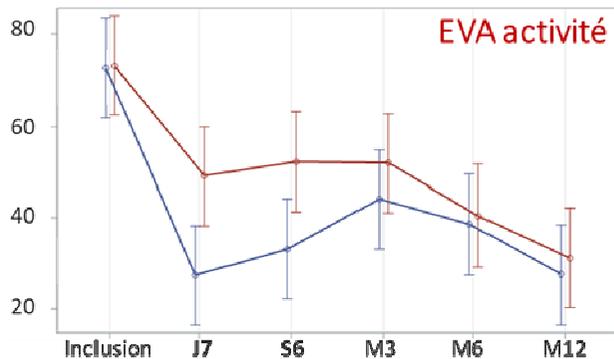
20 GA 1.50 IN
0.9 x 38 mm



III. Evolution des symptômes

- Etude CALCECHO

- 134 patients randomisés en double aveugle pour comparer corticoïdes (méthylprednisolone) versus placebo après le geste
- Objectif primaire : évaluation de la douleur au cours de la 1^{ère} semaine
- Objectifs secondaires : douleur à 6 semaines et à 3 mois, modification de la calcification à 3 mois



Pas de différence au niveau de l'évolution radiographique : 88,7% du groupe corticoïdes et 94,9% du groupe placebo ont résorbé 50% ou plus de leur calcification.

III. Evolution des symptômes

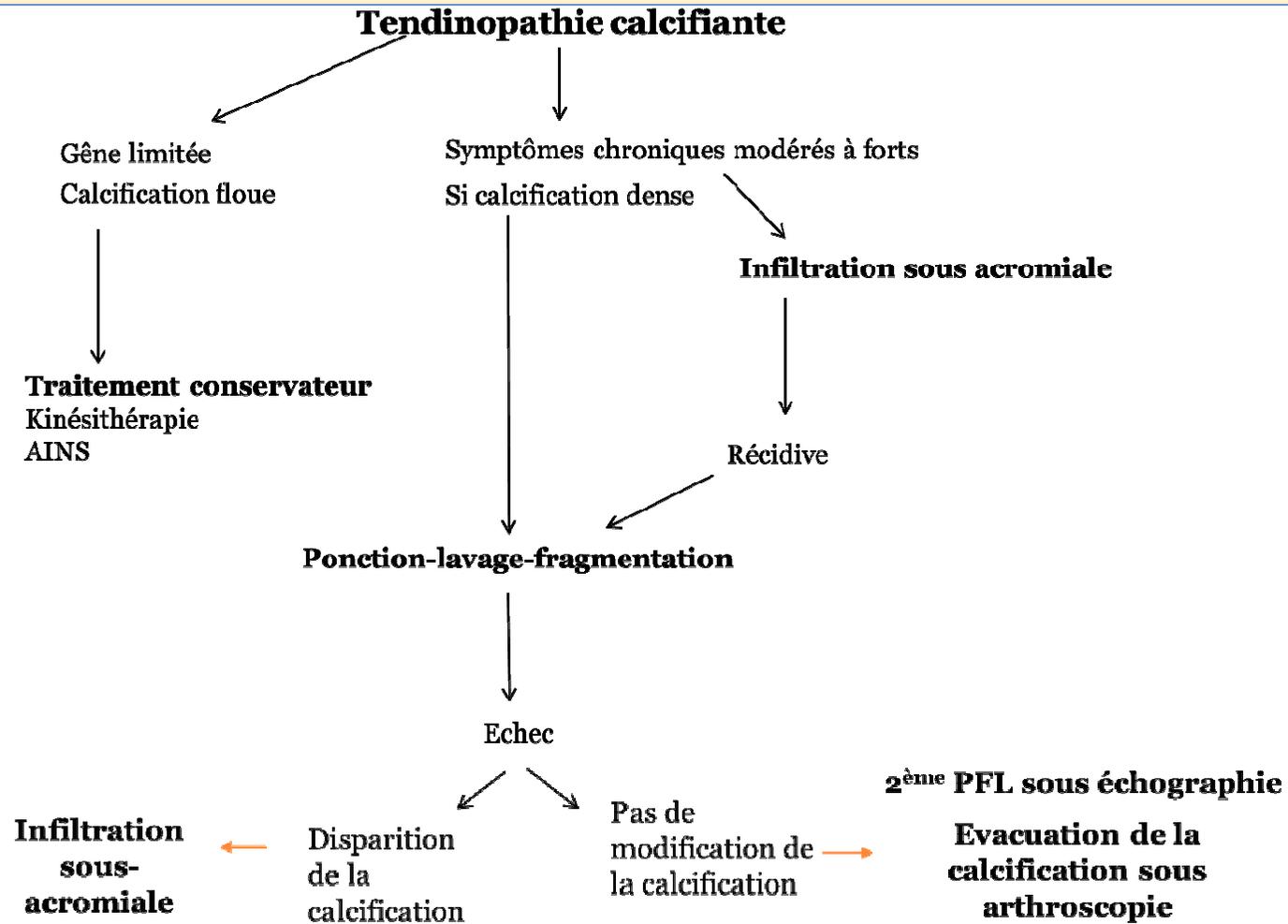
- Facteurs pronostiques associées à une évolution favorable après UGPL

TABLE 3
Baseline and Day 7 Characteristics of Patients With and Without Calcification Disappearance at 3 Months^a

	Population, Mean ± SD or No. (%)			Univariable Analysis			Multivariable Analysis		
	Total	Calcification Disappearance	Calcification Persistence	OR	95% CI	P Value	OR	95% CI	P Value
Patients	125 (100)	53 (43)	72 (57)						
Baseline									
Age, y	50.1 ± 9.8	49.5 ± 9.6	50.6 ± 10.1	0.989	0.954-1.026				
Sex, female:male	83:42	39:14	44:28	1.773	0.818-3.840				
Symptom duration, y	2.8 ± 3.2	2.7 ± 3.3	2.8 ± 3.2	0.994	0.891-1.110				
DASH	45.4 ± 15.4	47.6 ± 15.2	43.7 ± 15.4	1.017	0.993-1.042				
VAS during activities	69.4 ± 16.2	72.7 ± 16.6	66.9 ± 15.6	1.024	1.000-1.048	.051			
Procedure									
Center				0.476	0.268-0.847	.012			
1	71	36 (68)	35 (50)						
2	40	15 (28)	25 (35)						
3	14	2 (4)	12 (17)						
Calcium extraction	102 (82)	48 (90.6)	54 (75)	3.2	1.104-9.227	.032			
Large amount extracted	70 (56)	33 (62)	37 (51)	1.58	0.976-2.558	.063			
Communication SAB and calcific deposits	68 (55)	37 (70)	31 (44)	2.909	1.371-6.175	.005	2.728	1.194-6.234	.017
Hard calcification	50 (40)	12 (23)	38 (53)	0.268	0.121-0.594	.001	0.274	0.119-0.635	.003
SAB steroid injection	64 (51)	29 (55)	35 (47)	1.277	0.627-2.6002				
Radiography									
Maximum size, mm	15.6 ± 5	16.1 ± 4.7	15.2 ± 5.2	1.035	0.963-1.112				
Molé classification, A:B	49:75	25:27	24:48	0.622	0.306-1.266				
Ultrasound: calcification pattern				0.582	0.360-0.941	.027	0.506	0.297-0.861	.012
Nodular		10 (19)	1 (1.4)						
Arc shaped with acoustic shadowing		27 (50.9)	36 (51.4)						
Fragmented with acoustic shadowing		11 (20.8)	26 (37.1)						
Fragmented without acoustic shadowing		4 (7.5)	7 (10)						
Cystic		1 (2)	0 (0)						

III. Evolution des symptômes

Stratégie
thérapeutique



III. Evolution des symptômes

- Disparition incomplète et parfois lente, associée à des rebonds douloureux, spécialement dans les calcifications denses
→ Produit pour améliorer la disparition de la calcification?

Thiosulfate de sodium, étude de phase II sur 17 patients

- Calcifications de type A
- Objectif primaire : %age de patients avec plus de 50% de réduction de la taille de la calcification à 1 mois. Résultat considéré a priori comme significatif : > 60% des patients dans l'objectif

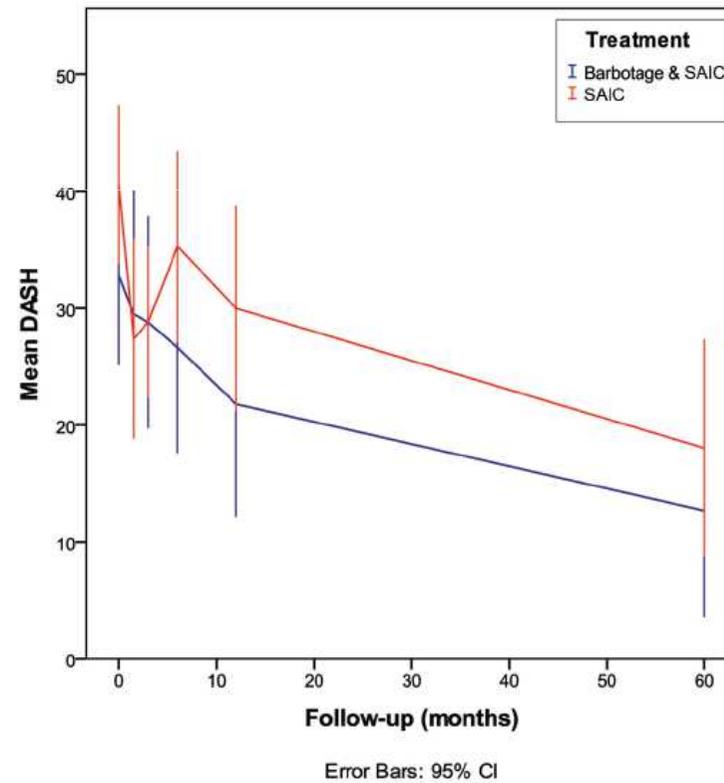
Score	Just after lavage	Day 7 (n=17)	Month 1 (n=17)	Month 3 (n=17)
No or minimal changes	16 (94%)	11 (65%)	6 (35%)	3 (18%)
Less than 50 % decrease	1 (6%)	5 (29%)	6 (35%)	6 (35%)
Between 50% and 90%	0	1 (6%)	2 (12%)	3 (18%)
Disappearance or >90% decrease	0	0	3(18)	5 (30%)
More than 50% decrease		1 (6%)	3 (18%)	8 (47%)

→ Pas d'efficacité démontrée d'un lavage au thiosulfate dans les calcifications denses

IV. Phase de résorption

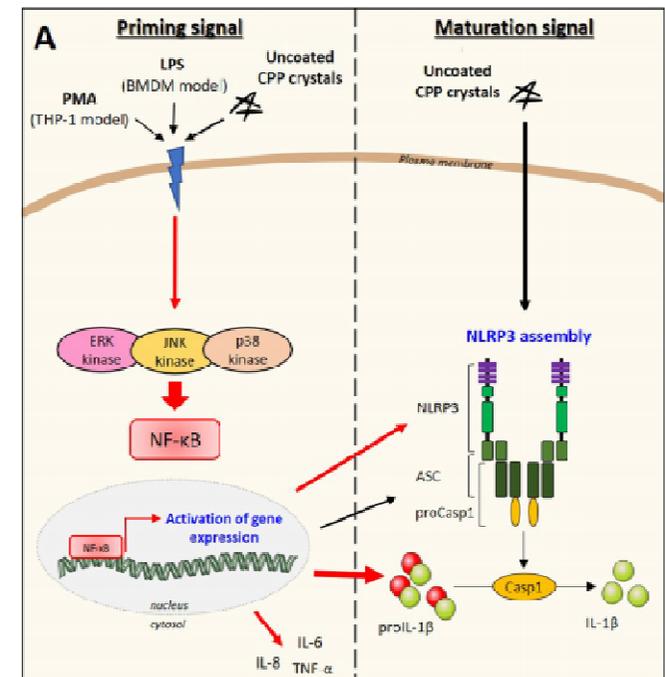
IV. Phase de résorption

- Cette phase survient au bout de quelques années dans l'histoire naturelle



IV. Phase de résorption

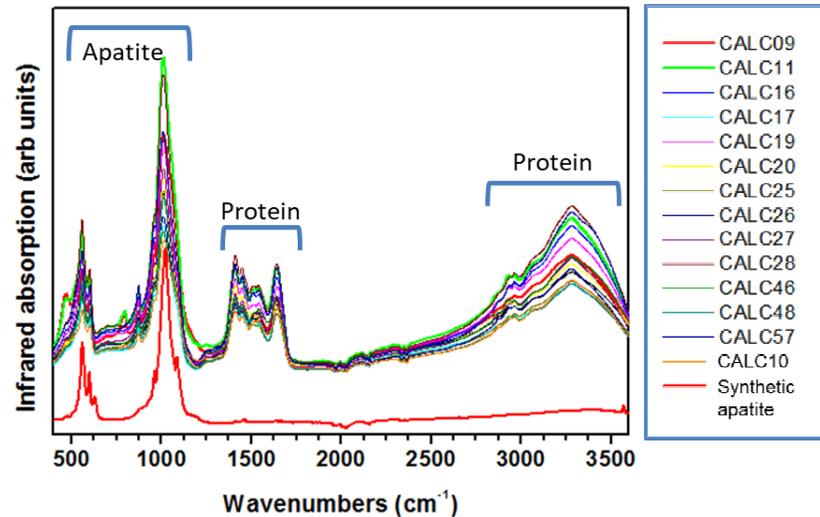
- Inflammation aiguë secondaire à la rupture de la calcification
- Données vitro montrant que les cristaux d'apatite synthétiques sont capables de déclencher une inflammation médiée par l'IL-1 β via l'activation de l'inflammasome NLRP3.
- Comme avec les cristaux de pyrophosphates de calcium et les cristaux de goutte



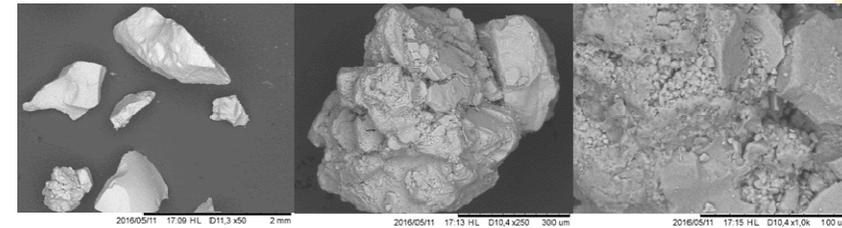
IV. Phase de résorption

- L'inflammation induites par les cristaux est-elle la même ?
 - Les cristaux de patients ne sont pas identiques aux cristaux synthétiques par plusieurs aspects :
 - Taille
 - Forme
 - Contenu protéique

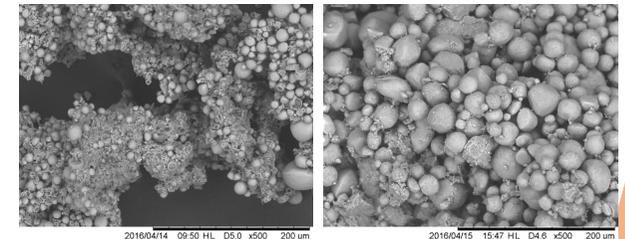
Analyse en Spectroscopie
infra-rouge



Hydroxyapatite de synthèse



Calcification de patient



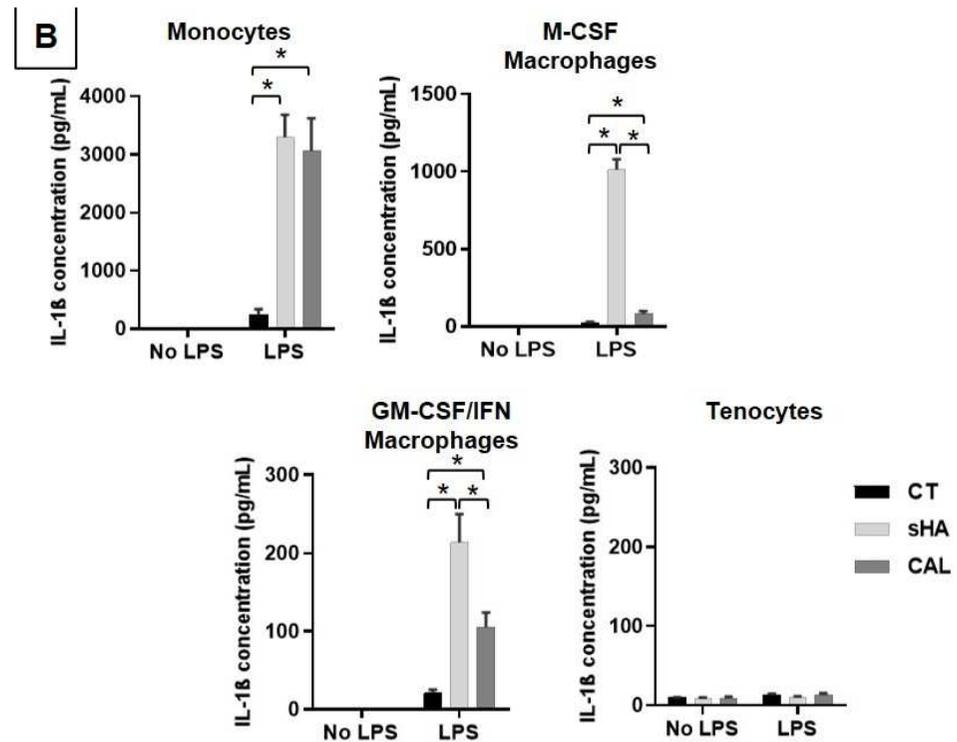
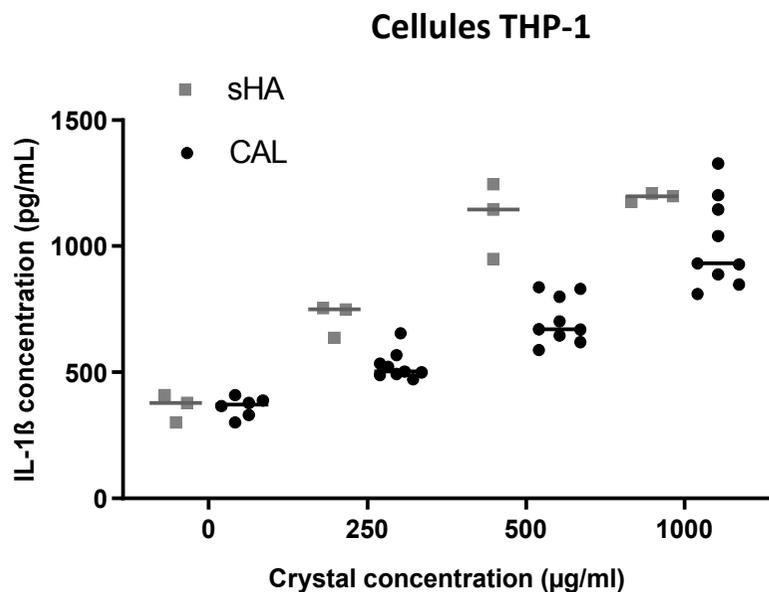
Diapositive 27

c1

christelle.darrieutortlaffite@gmail.com; 19/03/2021

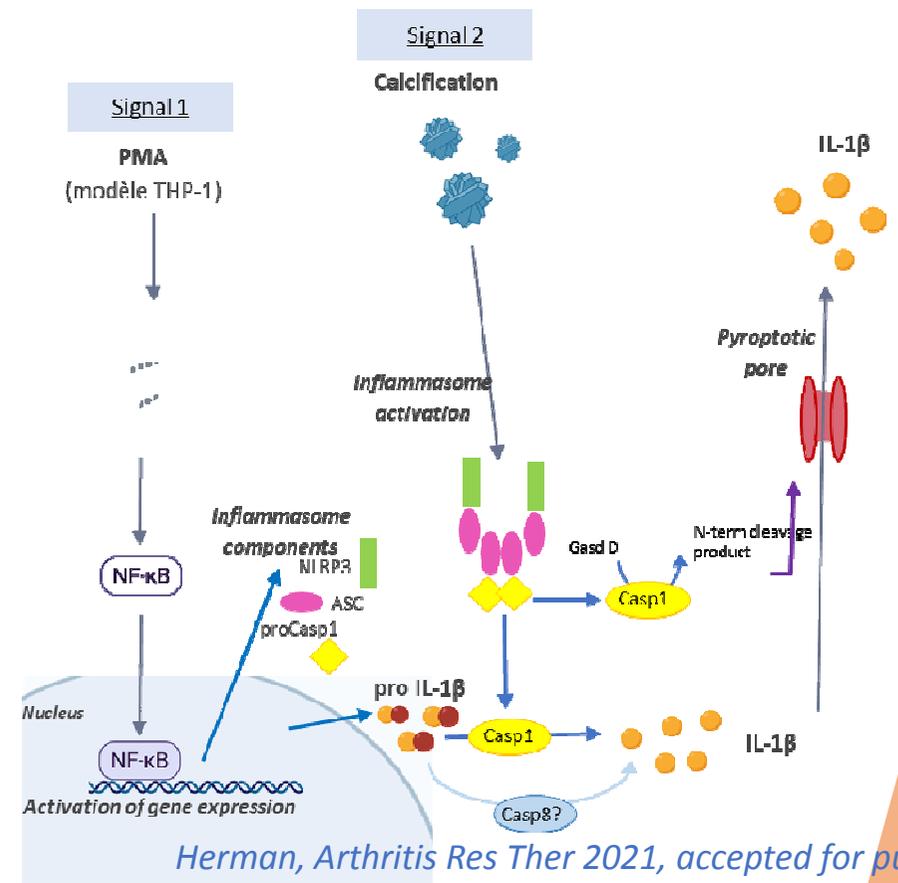
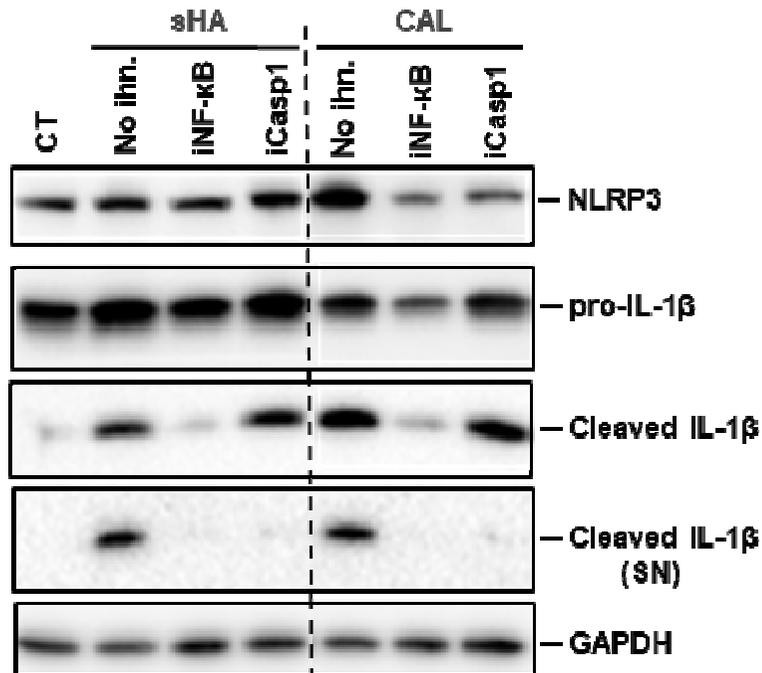
IV. Phase de résorption

- Comme les cristaux synthétiques, les cristaux de patients induisent une sécrétion d'IL-1 β par les cellules de la lignées monocyte-macrophage. Pas de sécrétion par les ténocytes



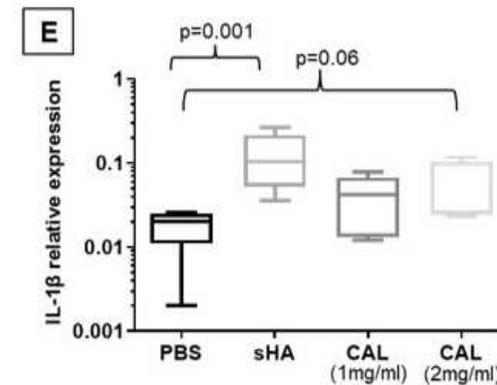
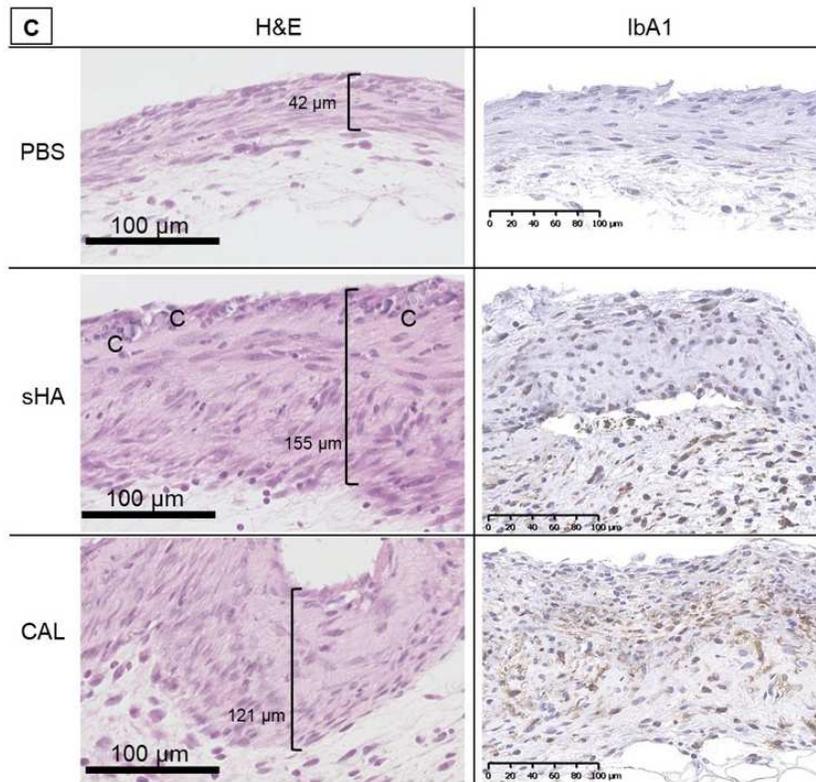
IV. Phase de résorption

- Cette sécrétion d'IL-1 β passe par l'activation de l'inflammasome NLRP3



IV. Phase de résorption

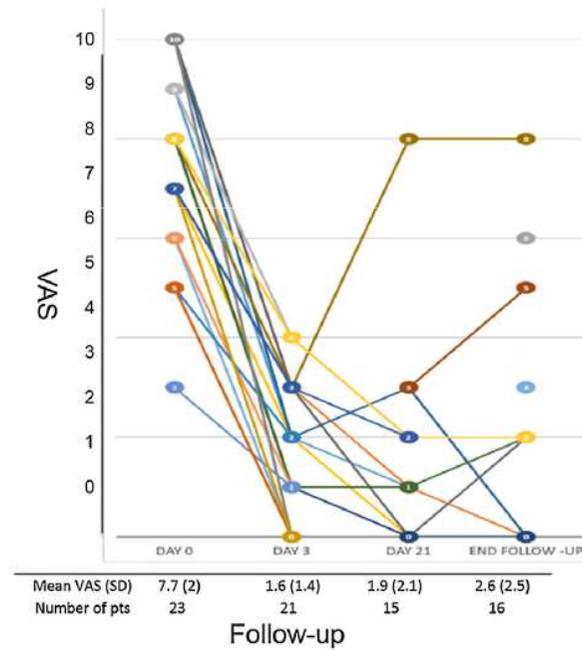
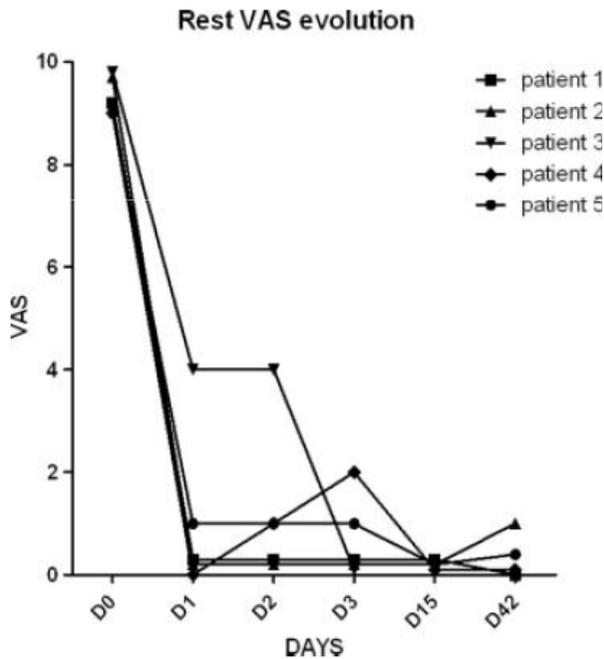
- In vivo, l'injection de cristaux dans des air pouch de souris \approx poche synoviale sous-cutanée



- Epaissement de la mb synoviale avec infiltration de macrophages.
- Augmentation expression d'IL1 β au niveau de la membrane, plus forte avec les cristaux synthétiques

IV. Phase de résorption

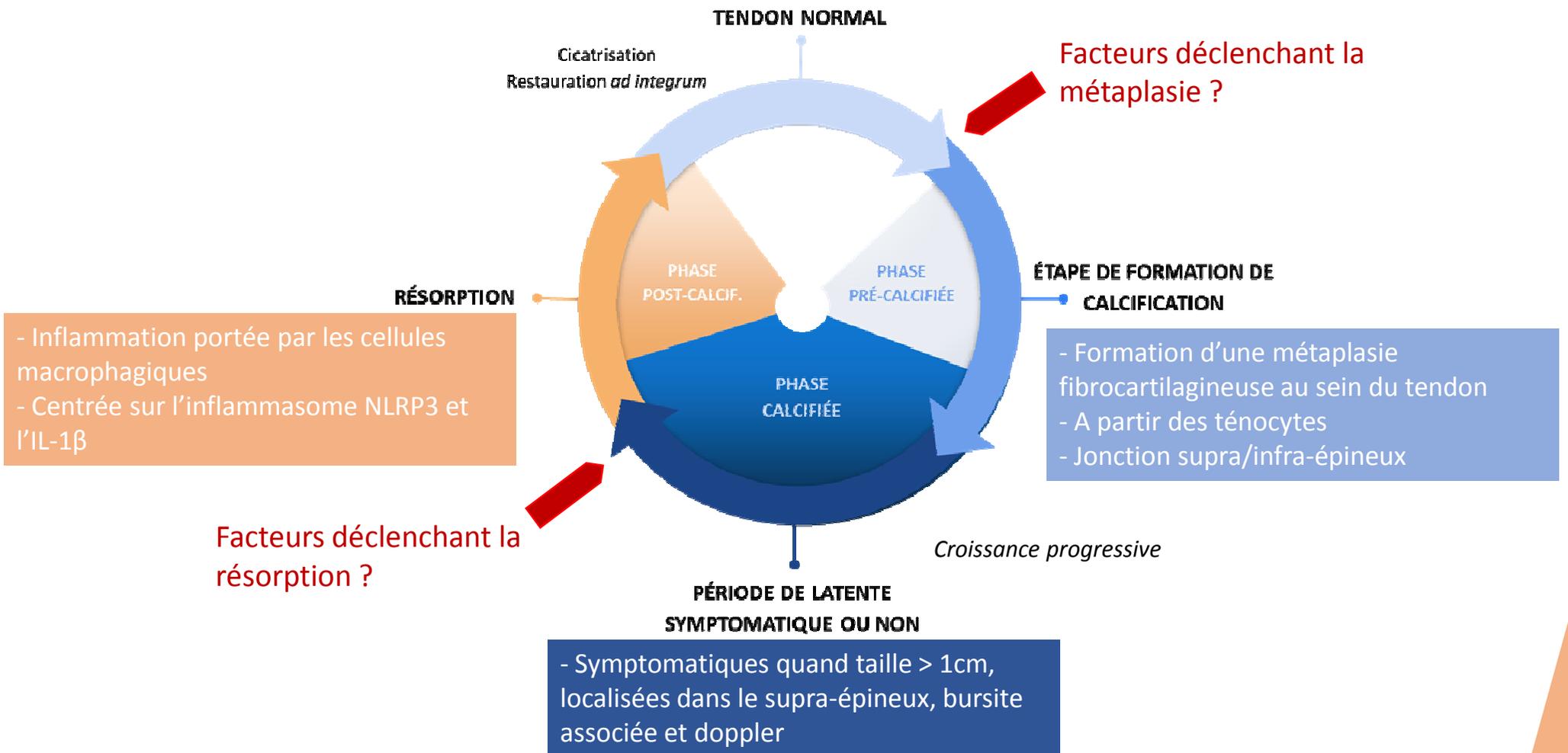
- Quelques données préliminaires sur l'efficacité de l'IL1RA



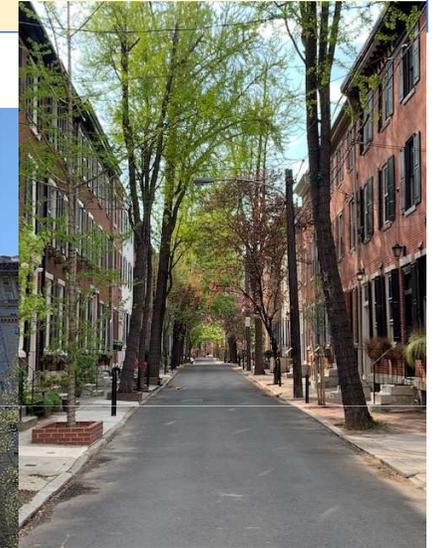
1inj/j pdt 1 à 3 jours

Décroissance rapide de la douleur (de 7.7 à 1.6 d'EVA ($p < 0.001$))

V. Conclusion



Des questions ?



Remerciements:
Benoit Le Goff
Fred Blanchard
Paul Arnolfo
Julien Herman
Nicolas Dumoulin
Charles Sougue
Thomas Garraud