

TRAITEMENT DE LA CHONDROCALCINOSE POLYARTICULAIRE

Elise Doaré & Alain Saraux

UNE MALADIE POLYMORPHE LE PLUS SOUVENT
DECOUVERTE SUR UNE POUSSEE MONOARTICULAIRE
DU POIGNET



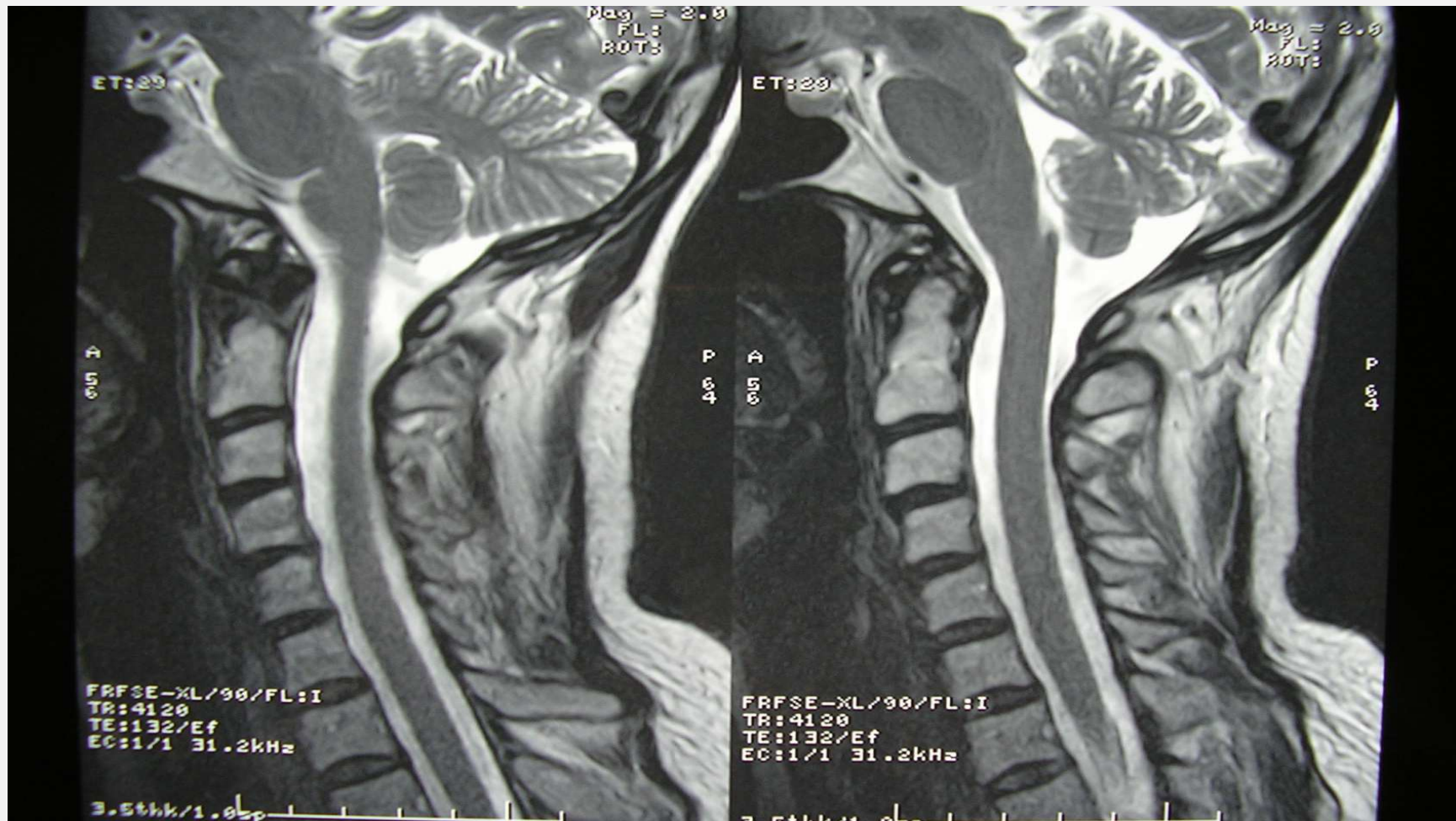
OU DU GENOU SE TRAITANT LOCALEMENT PAR UNE INFILTRATION

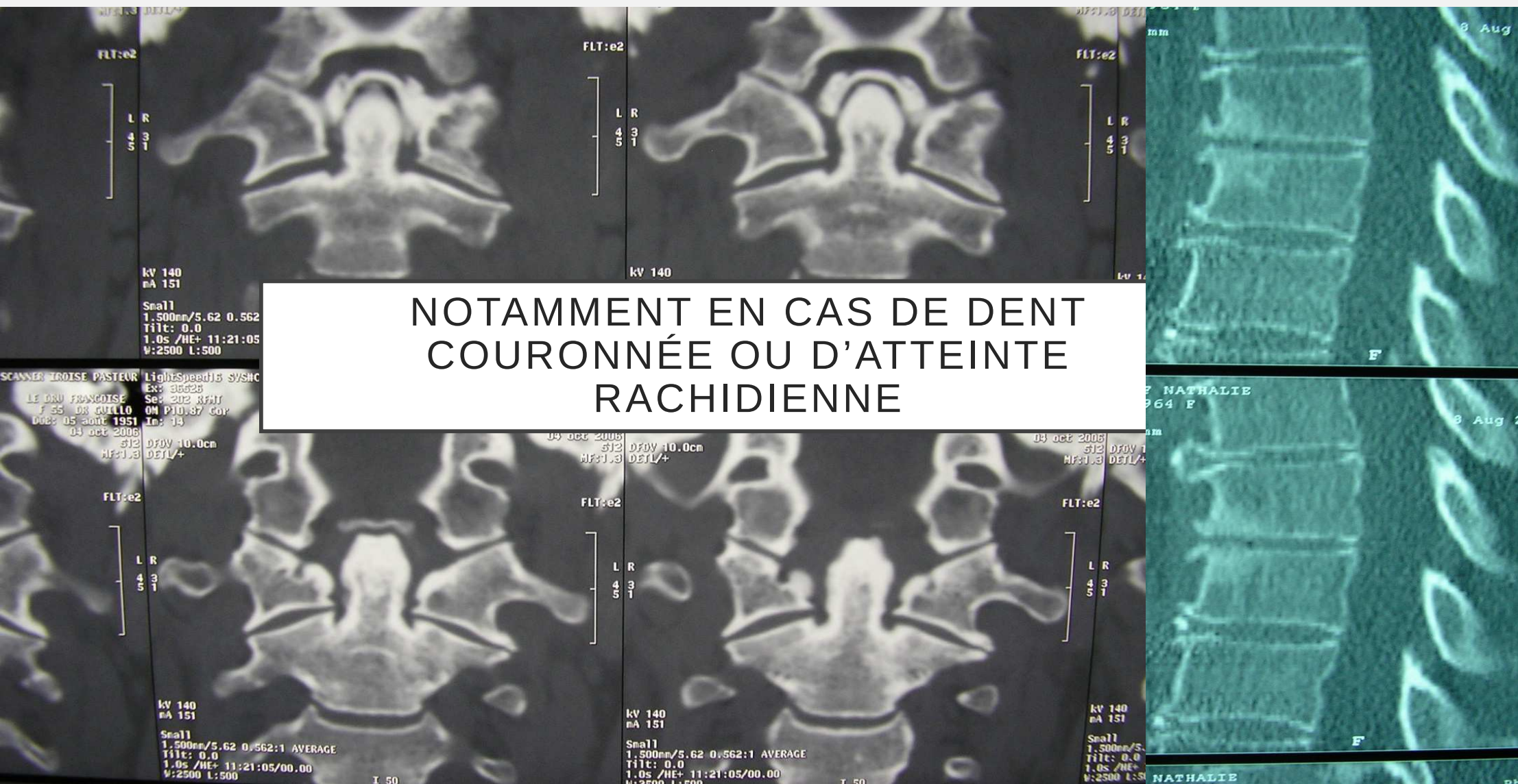


MAIS POUVANT ETRE
POLYARTICULAIRE



OU DE LOCALISATION DIFFICILE D'ACCES





CE QUI POSE PLUSIEURS QUESTIONS

Essentiellement

- ❖ Quel traitement de la crise mono-articulaire non accessible aux infiltrations?
- ❖ Quel traitement de la crise aiguë polyarticulaire?
- ❖ Quel traitement des formes chroniques polyarticulaires?
- ❖ Peut-on empêcher la survenue de dépôts calciques?

ALORS QUELS TRAITEMENTS GENERAUX SONT ENVISAGEABLES DANS CES CAS?

Très peu d'études évaluant les traitements dans la chondrocalcinose:

Revue de la littérature de février 2021¹ identifiant les études du traitement de la chondrocalcinose

- ❖ Seulement 22 études, dont 3 études randomisées en double aveugle, contre placebo
- ❖ La plupart des traitements sont basés sur l'expérience clinique et non sur des essais randomisés
- ❖ Essentiellement une extrapolation des résultats des études sur la goutte.

1. Parperis K, Papachristodoulou E, Kakoullis L, Rosenthal AK. Management of calcium pyrophosphate crystal deposition disease: A systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2020

EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: Management - Annals of the rheumatic diseases · March 2011

W Zhang, M Doherty, E Pascual, V Barskova, P-A Guerne, T L Jansen, B F Leeb, F Perez-Ruiz, J Pimentao, L Punzi, P Richette, F Sivera, T Uhlig, I Watt, T Bardin

Table 2 LOE and SOR: order according to topic (general, acute attacks, prophylaxis and chronic CPPD management)

No	Proposition	LOE	SOR(95% CI)
1	Optimal treatment of CPPD requires both non-pharmacological and pharmacological modalities and should be tailored according to: Clinical features (isolated CC, acute, chronic CPP crystal inflammatory arthritis, OA with CPPD) General risk factors (age, comorbidities) The presence of a predisposing metabolic disorder	IV	93 (85 to 100)
2	For acute CPP crystal arthritis, optimal and safe treatment comprises application of ice or cool packs, temporary rest, joint aspiration and intra-articular injection of long-acting GCS. For many patients these approaches alone may be sufficient	IIa-IV	95 (92 to 98)
3	Both oral NSAID (with gastroprotective treatment if indicated) and low-dose oral colchicine (eg, 0.5 mg up to 3–4 times a day with or without an initial dose of 1 mg) are effective systemic treatments for acute CPP crystal arthritis, although their use is often limited by toxicity and comorbidity, especially in the older patient	Ib-IIb	79 (66 to 91)
4	A short tapering course of oral GCS, or parenteral GCS or ACTH, may be effective for acute CPP crystal arthritis that is not amenable to intra-articular GCS injection and are alternatives to colchicine and/or NSAID	IIb-III	87 (76 to 97)
5	Prophylaxis against frequent recurrent acute CPP crystal arthritis can be achieved with low-dose oral colchicine (eg, 0.5–1 mg daily) or low-dose oral NSAID (with gastroprotective treatment if indicated)	IIb-IV	81 (70 to 92)
6	The management objectives and treatment options for patients with OA and CPPD are the same as those for OA without CPPD	Ia	84 (74 to 94)
7	For chronic CPP crystal inflammatory arthritis, pharmacological options in order of preference are oral NSAID (plus gastroprotective treatment if indicated) and/or colchicine (0.5–1.0 mg daily), low-dose corticosteroid, methotrexate and hydroxychloroquine	Ib-IV	79 (67 to 91)
8	If detected, associated conditions such as hyperparathyroidism, haemochromatosis or hypomagnesaemia should be treated	Ib	89 (81 to 98)
9	Currently, no treatment modifies CPP crystal formation or dissolution and no treatment is required for asymptomatic CC	IV	90 (83 to 97)

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; CC, chondrocalcinosis; CPP, calcium pyrophosphate; CPPD, calcium pyrophosphate deposition; GCS, glucocorticosteroids; LOE, level of evidence (see table 1 for further details); NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; OA, osteoarthritis; SOR, strength of recommendation on visual analogue scale (0–100 mm, 0=not recommended at all, 100=fully recommended).

TRAITEMENT DE LA CRISE COLCHICINE & AINS

- 7 patients admis pour une poussée oligo-articulaire confirmée à la ponction.
- 2 mg de colchicine en IV sur une période de 30 minutes, puis 0,5 mg en IV toutes les 6 heures renouvelé jusqu'à amélioration clinique.
- La dose totale administrée totale de 4,0 à 6,0 mg.
- Diminution importante des arthrites dans les 48 heures.
- Mais faible effectif, sans témoins.

TRAITEMENT DE LA CRISE COLCHICINE & AINS

- La voie IV est interdite du fait de nombreuses toxicités (pancytopénies...)
- **Recommandations EULAR (grade Ib-IIb)**: faible dose de Colchicine orale (0,5 mg 3-4 fois par jour, avec ou sans dose initiale de 1mg) ou AINS par voie orale.
- Le traitement doit être débuté le plus rapidement possible.
- Attention aux effets secondaires et aux comorbidités.

TRAITEMENT DE LA CRISE CORTICOÏDES

Recommandations EULAR (grade IIb-III):

- Les corticoïdes oraux ou IV sont une alternative en cas de contre-indication aux AINS ou à la colchicine.
- Privilégier les injections intra-articulaires en cas de mono-arthrite.
- Privilégier les cures courtes pour éviter les effets secondaires.

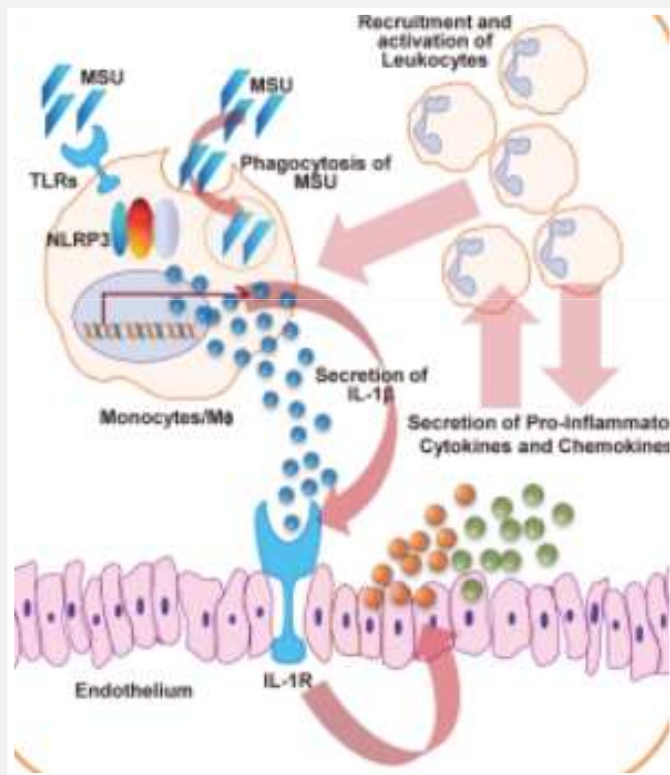
TRAITEMENT DE LA CRISE CORTICOÏDES

- Essai non randomisé de 27 patients atteints de crise de goutte ou de chondrocalcinose.
- Compare l'efficacité
 - d'une injection IM de 7 mg de bétaméthasone (n = 10)
 - D'une injection IV unique de 125 mg de méthylprednisolone (n = 7)
 - et diclofénac 150 mg par jour pendant 3 jours puis 75 mg par jour pendant 3 jours (n = 10).
- 18 patients des groupes glucocorticoïdes étaient soit contre-indiqué ou intolérants aux AINS.
- Évaluée sur une amélioration subjective de la douleur.
- Différence
 - significative au 1er jour entre les groupes glucocorticoïdes par rapport au groupe diclofénac,
 - mais pas les jours 3, 6 et 15, suggérant que le glucocorticoïdes pourrait être plus efficace pour obtenir un contrôle rapide de la douleur intense.
- Pas de différence significative entre les injections IV et IM.
- Mais les patients du groupes glucocorticoïdes différaient du groupe diclofénac.

TRAITEMENT DE LA CRISE CORTICOÏDES

- Essai prospectif non randomisé de 14 patients, contre indiqués aux AINS, présentant une crise de chondrocalcinose.
- Ils recevaient une ou deux injections IM de triamcinolone acétonide 60 mg.
- Diminution de la douleur de 50% à J14 chez tous les patients.
- Pas d'effet secondaire notable.
- 10 patients sur 14 avaient une atteinte monoarticulaire.

TRAITEMENT DE LA CRISE ANTI-IL 1



Physiopathologie, rappel sur l'inflammasome:

- Les cristaux d'urate de sodium sont identifiés comme des “signaux dangers” par les cellules phagocytaires et peuvent activer les récepteurs intracellulaires *NOD-like* (NLR), en particulier l'inflammasome NLRP3.
- La stimulation de NLRP3 aboutit à la maturation et à la sécrétion de l'interleukine 1 β (IL-1 β), cytokine inflammatoire majeure de la crise de goutte.

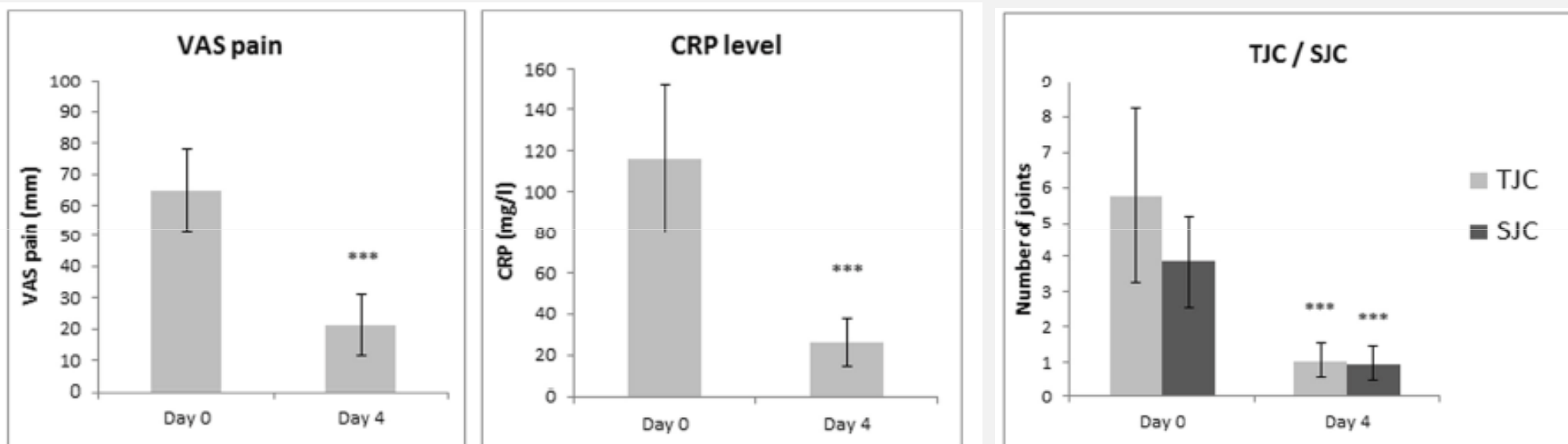
TRAITEMENT DE LA CRISE ANTI-IL 1

- Aucune place dans les recommandations EULAR de 2011
- Seul le Canakinumab (ILARIS) a une AMM dans le traitement symptomatique des crises goutteuses récurrentes, mais pas dans la chondrocalcinose.
- Aucune publication sur le Canakinumab et la chondrocalcinose.
- Pas d'AMM pour l'Anakinra (Kineret) dans la goutte ou la chondrocalcinose.

TRAITEMENT DE LA CRISE ANTI-IL 1

- Une étude rétrospective de 33 patients ayant reçu de l'Anakinra pour une poussée de chondrocalcinose entre 2011 et 2017.
- Patients contre indiqués ou insuffisamment contrôlés par AINS/Colchicine/Glucocorticoïdes.
- Données recueillis avant et 4 jours après la première injection d'Anakinra:
 - nombre d'articulations gonflées (SJC),
 - nombre d'articulations douloureuses (TJC),
 - score de douleur (EVA, 0–100 mm)
 - CRP.
- Les patients recevaient entre 3 à 6 jours d'Anakinra.

TRAITEMENT DE LA CRISE ANTI-IL 1



VAS: visual analog scale (0-100 mm), CRP: C-reactive protein, TJC: tender joint count, SJC swollen joint count

***p<0.0001 compared to day 0

TRAITEMENT DE LA CRISE ANTI-IL 1

- Suivis $6,8 \pm 5,9$ mois.
- 9 patients (27,3%) ont rechuté.
- La durée moyenne de rechute était de $2,1 \pm 1,8$ mois.
- Un patient a présenté une pneumonie qui a bien évolué sous ATB.
- 3 patients avaient une clairance < 30 mL/min, 1 patient était dialysé.

ILS SONT UN PEU UTILISÉS DANS L'OUEST

	CCA	Goutte	p value
N (%)	15 (32,6)	31 (67,4)	
1^{ère} biothérapie			0,708
Anakinra (%)	14 (93,3)	31 (100,0)	
Etanercept (%)	1 (6,4)	0	
Raison d'introduction			0,273
Crise (%)	2 (13,3)	9 (29,0)	
Crise/long-terme (%)	3 (20,0)	9 (29,0)	
Long-terme (%)	10 (66,7)	13 (41,9)	
Raison de l'arrêt			0,048
Mort (%)	0 (0,0)	2 (6,5)	
En cours(%)	3 (20,0)	5 (16,1)	
Effets secondaires (%)	5 (33,3)	4 (12,9)	
Inefficace (%)	4 (26,7)	2 (6,5)	
Programmé (%)	3 (20,0)	18 (58,1)	
Efficacité (n=45)	5/14 (35,7)	28/31 (90,3)	<0,001
Effets secondaires(n=44)	6/14 (42,9)	8/30 (26,7)	0,490
Arrêt pour effets secondaires(n=44)	6/14 (42,9)	4/30 (13,3)	0,084

TRAITEMENT PROPHYLAXIQUE

- **Recommandations EULAR (grade IIb-IV):**

En cas de crises récidivantes, une prophylaxie par AINS faible dose ou Colchicine 0,5–1,0 mg par jour peut être utilisée.

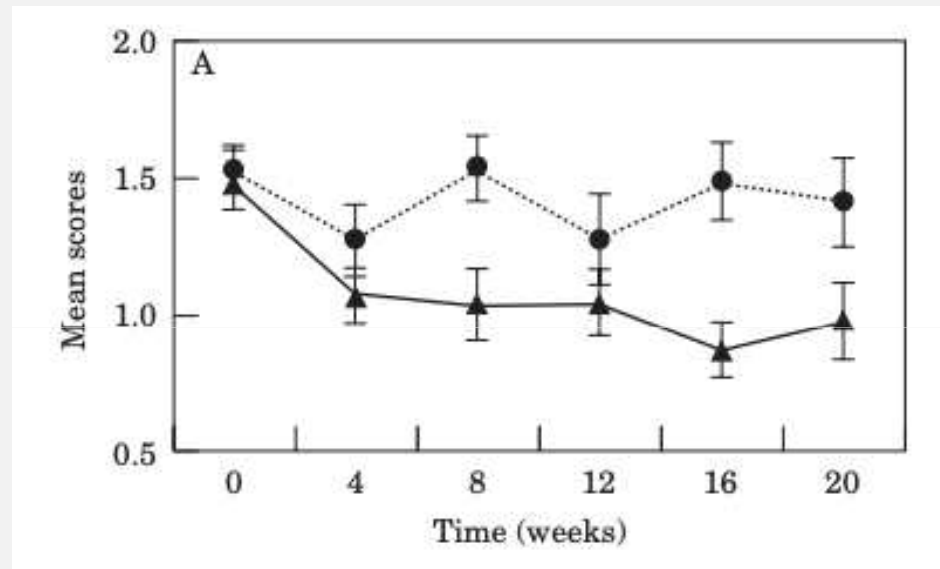
TRAITEMENT ANTI-CRISTAUX

- A la différence de la goutte, il n'existe pas de traitement permettant de réduire la production de cristaux.
- Des niveaux élevés de pyrophosphate inorganique semblent être la clé de la formation de cristaux de CPP.
- Actuellement aucune donnée pertinente sur la possibilité d'utiliser d'autres médicaments pharmacologiques (comme le probénécide, polyphosphates, phosphocitrate) pour moduler les niveaux de pyrophosphate et influencer la formation et dissolution des cristaux.

TRAITEMENT CCA CHRONIQUE COLCHICINE

- Une étude en double aveugle contre placebo chez 39 patients atteints d'arthrose du genou avec une chondrocalcinose associée.
- Douleur persistante malgré AINS PO et glucocorticoïdes intra-articulaire
- Faible dose de colchicine (0,5mg deux fois par jour pendant 8 à 20 semaines) ou un placebo

TRAITEMENT CCA CHRONIQUE COLCHICINE



- Effet sur l'échelle de la douleur à 8 semaines et 20 semaines.
- Pas de différence significative sur les effets secondaires.

TRAITEMENT CCA CHRONIQUE COLCHICINE

- 10 patients présentant des épisodes récidivants de chondrocalcinose
- Introduction de Colchicine 0,6 mg par voie orale, deux fois par jour
- Patients suivis pendant 1 an après avoir reçu le traitement.
- Les épisodes d'arthrite sont passés de 32 crises par an (3,2 % par an) à 10 crises par an (1% par an) après l'introduction du traitement.
- Pas d'information sur la tolérance du traitement et les effets secondaires.

TRAITEMENT CCA CHRONIQUE METHOTREXATE

- Un essai non contrôlé étudiant l'effet du MTX (5-20 mg/semaine) chez 5 patients atteints de crises récurrentes, résistantes aux traitements.
- Traitement en moyenne pendant 50,4 mois (6-81 mois).
- Tous les patients avaient une bonne réponse clinique, avec une nette amélioration dans un délai moyen de 7,4 semaines.
- Une diminution significative de l'intensité de la douleur ($p < 0,0001$), du nombre d'articulations enflées et sensibles ($p < 0,0001$) et de la fréquence des crises.
- Aucun effet secondaire significatif.

TRAITEMENT CCA CHRONIQUE METHOTREXATE

- Un essai randomisé en double aveugle : 26 patients atteints de CCA étaient randomisés pour du MTX SC 15 mg / semaine ou du placebo pendant trois mois, suivi d'un wash-out de 2 mois, puis une nouvelle période de traitement de 3 mois.

TRAITEMENT CCA CHRONIQUE METHOTREXATE

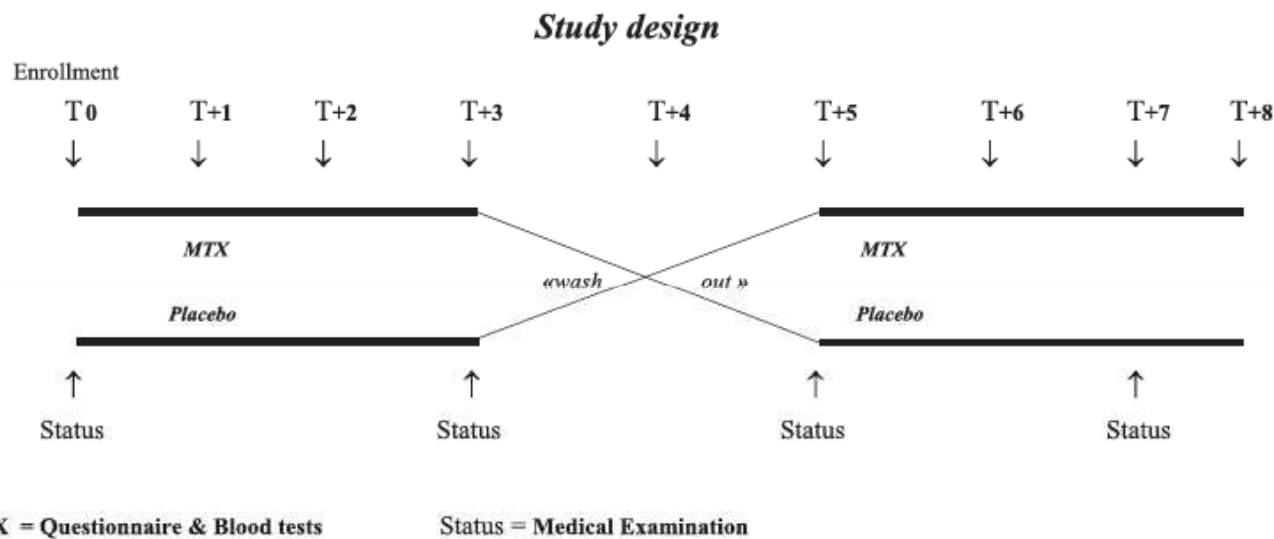


Figure 1 Study design. This was a double-blind, crossover randomized controlled trial. Patients were randomized to receive either methotrexate (MTX) or placebo (PBO) during an initial treatment period of three months, followed by a 'wash-out' phase of two months and a crossover second treatment period of three months. The T + X (↓) represent monthly assessments since randomization; the status (↑) represent medical visits with a clinical examination.

Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial - Axel Finckh¹, Geraldine M Mc Carthy², Anne Madigan², Daniel Van Linthoudt³, Marcel Weber⁴, David Neto¹, Georges Rappoport⁵, Sandra Blumhardt⁶, Diego Kyburz⁶ and Pierre-Andre Guerne¹ - Arthritis Research & Therapy 2014, 16:458

TRAITEMENT CCA CHRONIQUE METHOTREXATE

- Les critères d'inclusion : des arthrites récurrentes ou une polyarthrite persistante et une réponse insuffisante aux AINS, aux glucocorticoïdes ou à la colchicine.
- Le critère de jugement principal: une amélioration de l'activité de la maladie basé sur le DAS44.

TRAITEMENT CCA CHRONIQUE METHOTREXATE

Table 2 Change in outcomes between start of treatment and three months

Outcomes	Treatment course: MTX (N = 25)	Treatment course: PBO (N = 21)	P value
DAS44	−0.08 [−0.6, 0.1]	−0.13 [−0.6, 0.1]	0.44
Number of tender joints [0 – 44]	0 [−1.0, 1.3]	−1 [−3.5, 0.5]	0.17
Number of swollen joints [0 – 44]	−1 [−3.5, 0]	0 [−1.5, 2.0]	0.56
CRP level	0.2 [−0.8, 1.9]	−0.3 [−1.6, 1.6]	0.33
Number of analgesic pills/week, median	0 [−7, 4]	0 [−2.0, 1.5]	0.36
Number of flares/3 months	0 [−1, 0]	0 [−1, 0]	0.10
VAS Pain	−1 [−2.8, 0]	0 [−2, 1]	0.43

All results are displayed in medians [interquartile ranges]. MTX, methotrexate; PBO, placebo; DAS44, disease activity score based on 44 joints; CRP, C-reactive protein; VAS Pain, visual analog scale for pain.

Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial - Axel Finckh¹, Geraldine M Mc Carthy², Anne Madigan², Daniel Van Linthoudt³, Marcel Weber⁴, David Neto¹, Georges Rappoport⁵, Sandra Blumhardt⁶, Diego Kyburz⁶ and Pierre-Andre Guerne¹ - Arthritis Research & Therapy 2014, 16:458

TRAITEMENT CCA CHRONIQUE METHOTREXATE

- Pas de différence statistiquement significativement sur l'évolution du DAS44 entre les groupes (la médiane DAS44 a diminué de $-0,08$ sur MTX contre $-0,13$ sous placebo, après trois mois, $p = 0,44$).
- La douleur est restée stable dans les deux groupes (variation médiane de MTX et 0 sous placebo, $p = 0,43$), et aucun des résultats secondaires n'était significativement différent entre les deux groupes.
- Les événements indésirables mineurs n'ont pas différé entre les groupes. Mais le seul EI grave s'est produit sous MTX (bicytopenie).

TRAITEMENT CCA CHRONIQUE HYDROXYCHLOROQUINE

- Une étude contre placebo en double aveugle a étudié l'effet de l'hydroxychloroquine chez 36 patients atteints de chondrocalcinose chronique pendant 6 mois.
- La réponse clinique était définie comme le pourcentage de patients avec une réduction de plus de 30% du nombre d'articulations gonflées et douloureuses.
- Le NNT pour obtenir une réponse clinique était de 2 (IC à 95% de 1 à 7).
- Pas de différence significative concernant les effets indésirables.

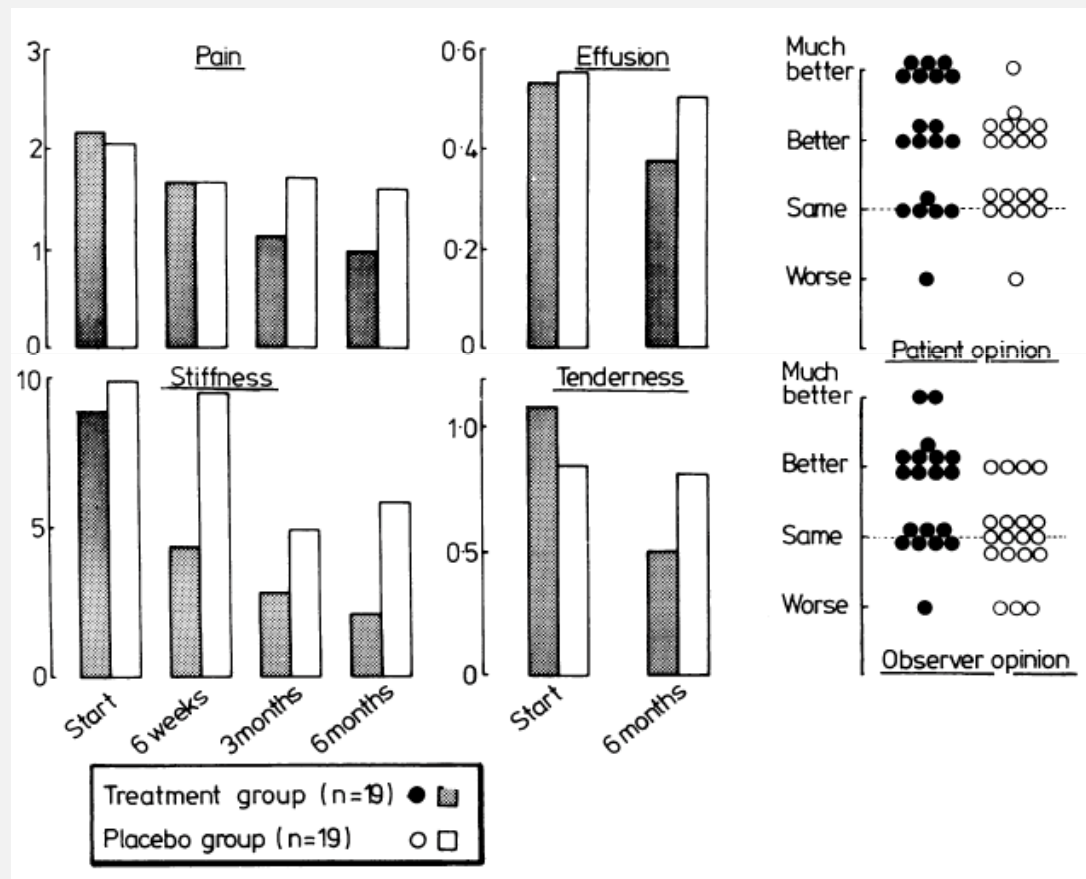
TRAITEMENT CCA CHRONIQUE MAGNESIUM

- Puisque l'hypomagnésémie peut favoriser la chondrocalcinose, des études se sont intéressées à la supplémentation en magnésium.
- Une étude a montré in vitro que le magnésium peut solubiliser les cristaux de CPP et avoir des effets inhibiteurs sur la nucléation et la croissance de ces cristaux.

TRAITEMENT CCA CHRONIQUE MAGNESIUM

- Etude randomisée contre placebo en double aveugle de 6 mois chez 38 patients atteints de chondrocalcinose chronique.
- Les patients recevaient soit 10 ml 3 fois par jour de magnésium carbonate soit un placebo.

TRAITEMENT CCA CHRONIQUE MAGNESIUM



CCA ASYMPTOMATIQUE

9

Currently, no treatment modifies CPP crystal formation or dissolution and no treatment is required for asymptomatic CC

IV

90 (83 to 97)

TRAITEMENT DES COMORBIDITÉS

- L'hémochromatose, l'hyperparathyroïdie primaire et l'hypomagnésémie prédisposent à la chondrocalcinose.
- Important de dépister ses maladies en cas de découverte de chondrocalcinose et de les traiter.
- Mais malgré un traitement adéquat, la chondrocalcinose peut évoluer pour son propre compte.

White J C, Brandt F B, Geelhoed G W. A cute pseudogout following parathyroidectomy. Am Surg 1988 ; 54 : 506 – 9 .

Geelhoed G W, Kelly TR. Pseudogout as a clue and complication in primary hyperparathyroidism. Surgery 1989 ; 106 : 1036 – 41 , discussion 1041–2.

Tavill A S. American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association. Diagnosis and management of hemochromatosis. Hepatology 2001 ; 33 : 1321 – 8 .

AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. Endocrine Practice 2005 ; 11 : 49 – 54 .

CONCLUSION

Au total

- ❖ Quel traitement de la crise mono-articulaire? Infiltration et à défaut colchicine ou AINS ou corticoïdes par voie générale
- ❖ Quel traitement de la crise polyarticulaire? Colchicine ou AINS ou corticoïdes par voie générale ou infiltrations
- ❖ Quel traitement des formes chroniques? Colchicine ou méthotrexate ou plaquenil mais preuves ténues
- ❖ Peut-on empêcher la survenue de dépôts calciques? Non