

Arthrose et Pathologies microcristallines

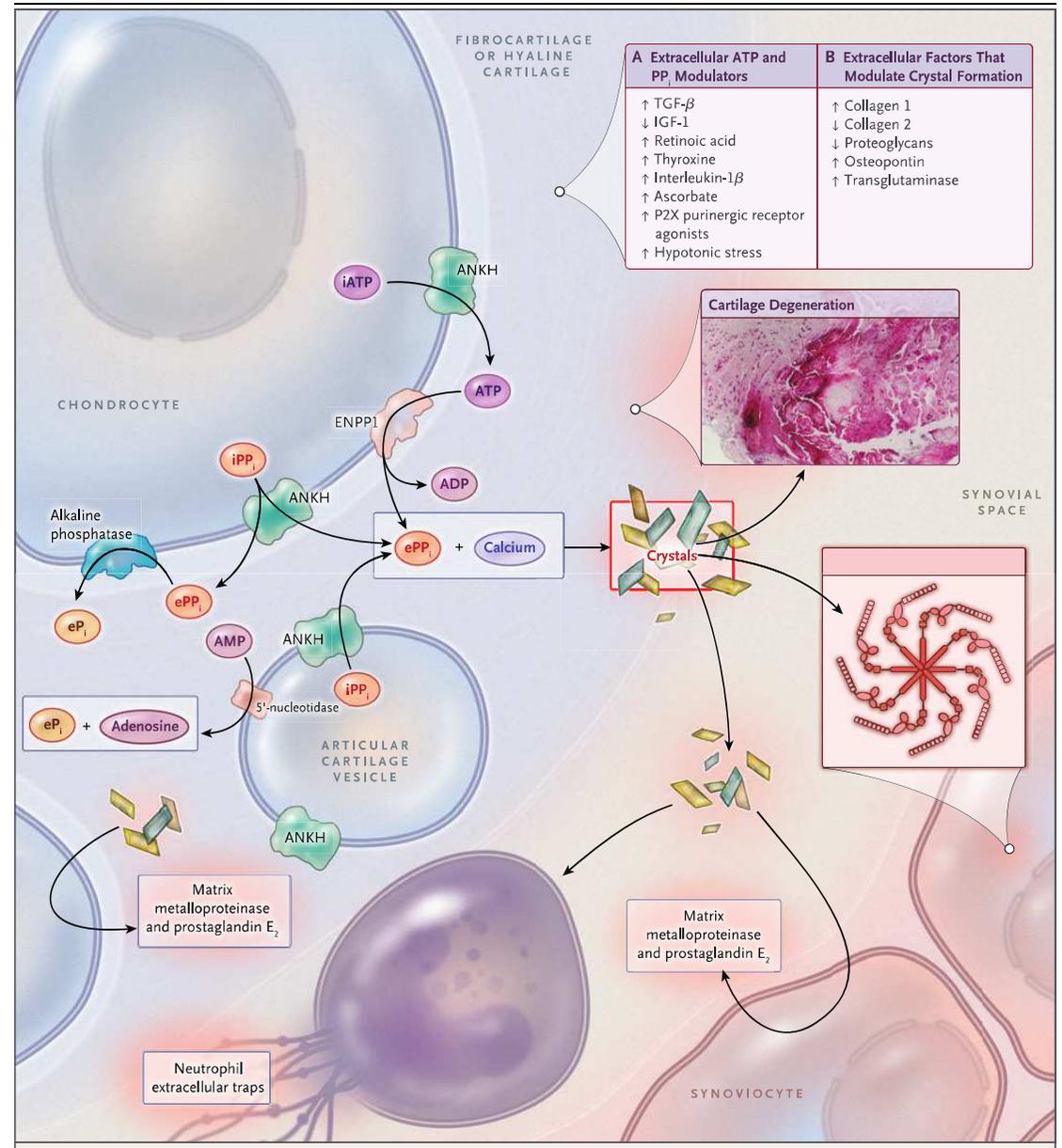
B GOMBERT

Ex rhumato

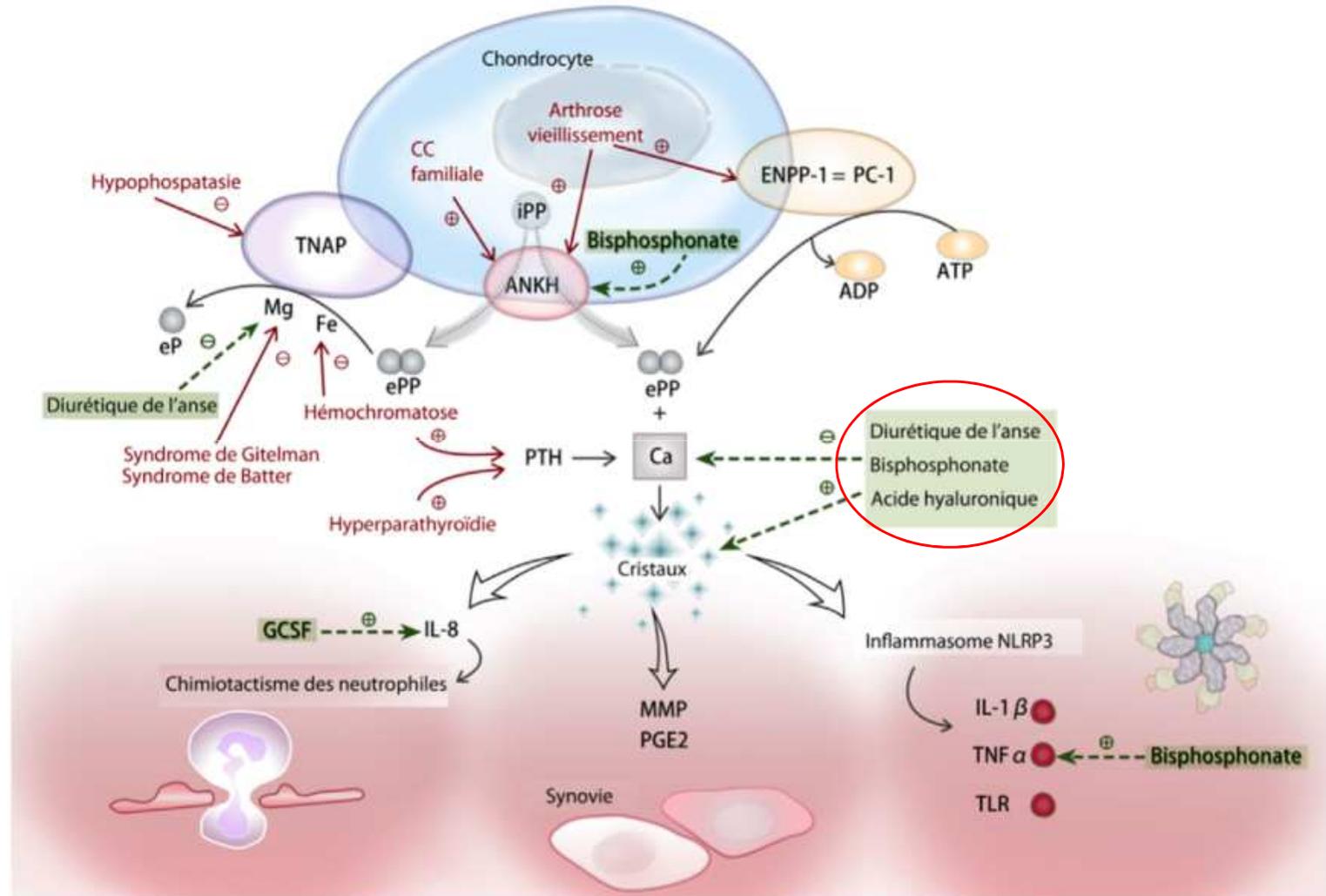
Microcritaux : dépôts de cristaux de
pyrophosphate de Ca (CPPD)

Révue générale

- NEJM 2016
- Rosenthal



Médicaments responsables de crises d'arthrites par dépôts de CPPD



HUANG Rev Rhum 2019

Table 1: reliability and accuracy of CR for identification of CPPD by using the new ACR/EULAR taskforce definit

Kappa values from 0.01-0.20 are considered as none to slight agreement, 0.21-0.40 as faire, 0.41-0.60 as moderate, 0.61-0.80 as substantial, and 0.81-1.00 as almost agreement.

	Medical meniscus	Lateral meniscus	Hyaline cartilage	Quadriceps tendon	Patellar tendon	Capsule/ synovia	Menisci + Cartilage	Entire joint	synovia	Menisci + Cartilage	Entire joint
RELIABILITY											
Inter-reader	0.62	0.56	0.57	0.38	NA	0.62	0.52	0.45	0.62	0.52	0.45
Intra-reader 1st assessor	0.78	0.85	0.83	0.49	0.66	0.66	0.69	0.68	0.66	0.69	0.68
Intra-reader 2nd assessor	1	0.83	0.96	1	1	0.94	0.97	1	0.94	0.97	1
ACCURACY											
Sensitivity	32%	40%	48%	/	/	/	54%	/	/	87%	73%
Specificity	100%	96%	93%	/	/	/	92%	/	/	67%	73%

Risque cardiovasculaire au cours de la maladie à dépôts de pyrophosphate de calcium

- Événements cardiovasculaires majeurs (MACE)
- Etude cas-témoins sur des bases de données électroniques.
- IDM, revascularisation, AVC, ou décès.
- Diagnostic de maladie à DPPC puis suivis pendant au moins 10 ans. Témoins étaient appariés à la date d'inclusion des cas. 1275 cas de PPC ont été inclus (âge moyen 72.9 ans, femmes 54.4%) et ont été appariés à 4148 témoins.
- Les comorbidités CV étaient fréquentes :
 - HTA (66.6%), diabète (21.7), dyslipidémie (51.1%)

Tedeschi ACR 2021 N°1898

Table. Baseline characteristics of acute CPP crystal arthritis and general patient cohorts

	Acute CPP crystal arthritis cohort n=1275	General patient cohort n=4148
Age at index date	73.6 (10.7)	73.7 (12.0)
Male	47.5	42.2
Race		
White	82.8	80.5
Black	7.8	10.8
Other	9.5	8.7
Body mass index, kg/m ² *	28.6 (5.8)	27.7 (5.7)
Ever smoker	12.9	8.2
Number of encounters from EHR entry to index date	134.2 (143.0)	58.5 (67.9)
Multimorbidity score**	16.9 (16.6)	9.8 (12.0)
Comorbidities†		
Hypertension	66.6	45.7
Hyperlipidemia	51.1	33.4
Cancer	32.0	24.8
Diabetes	21.7	13.4
Atrial fibrillation	17.6	8.7
Chronic kidney disease	10.6	3.8
Peripheral artery disease	10.5	4.3
Osteoarthritis	59.8	25.9
Gout	17.3	3.2
Rheumatoid arthritis	12.5	3.2
Medications**		
Aspirin	23.6	9.5
Platelet aggregation inhibitor	2.1	0.8
Oral anticoagulant	9.7	4.2
Heparins	17.6	3.7
Anti-anginal	1.7	0.6
ACE inhibitor or ARB	23.8	12.8
Anti-arrhythmic	4.8	1.7
Beta-blocker	27.1	12.8
Calcium channel blocker	22.7	10.9
Diuretic	21.6	10.4
Anti-lipemic	28.7	14.7
Insulin	6.1	1.2
Non-insulin diabetes medication	8.0	3.7
Glucocorticoid	30.7	8.3
NSAID	21.0	6.0
Colchicine	11.8	0.5
Urate-lowering therapy	6.8	1.1

Presented as mean (SD) or percentage

*Body mass index missing for 325 acute CPP crystal arthritis subjects and 1969 general subjects

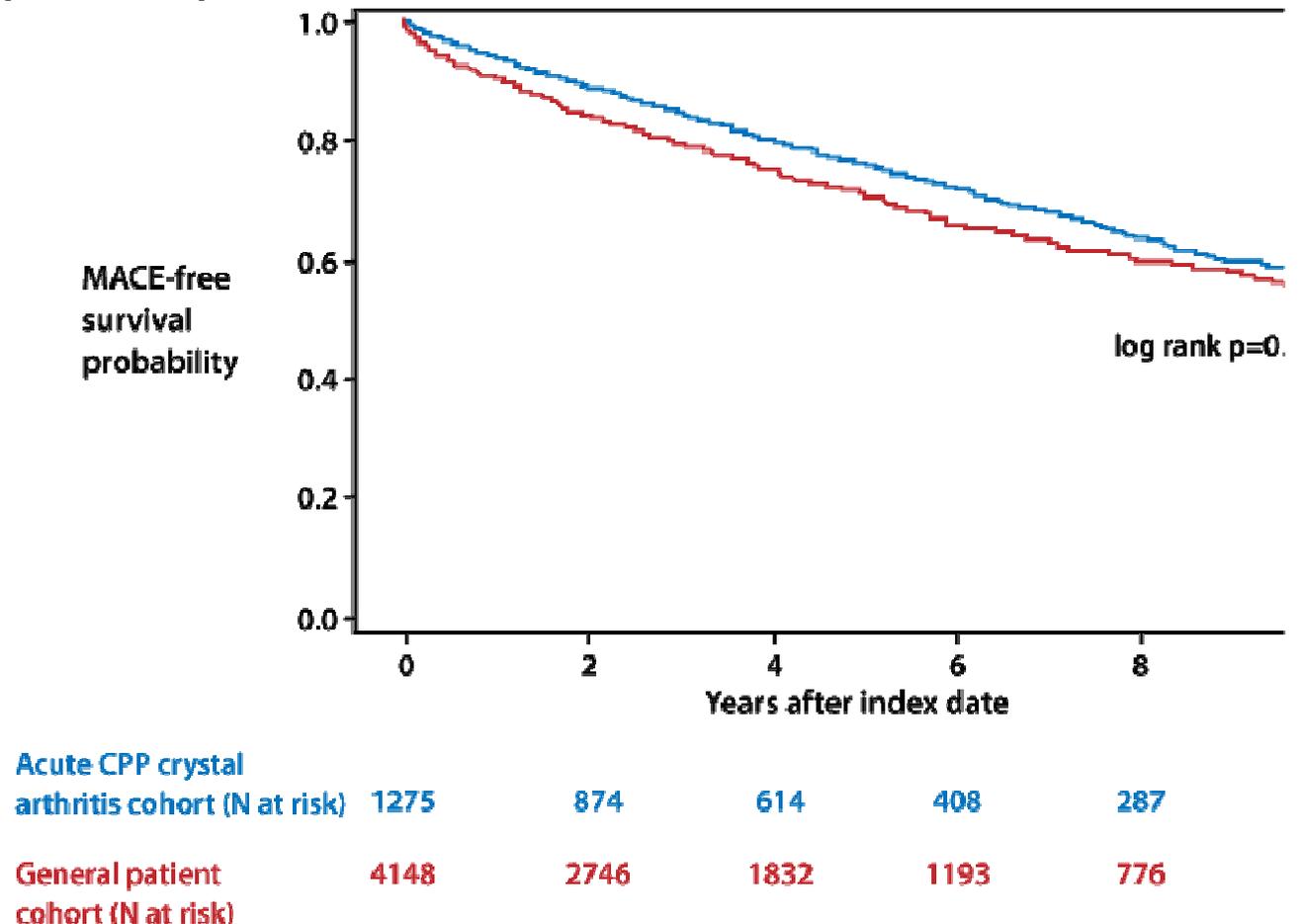
**Weighted multimorbidity score based on billing codes for 40 chronic conditions

†Defined by ICD-9/10 codes from 1 EHR encounter through index date

Risque cardiovasculaire au cours de la maladie à dépôts de pyrophosphate de calcium

- L'incidence des MACE était plus élevée dans les deux années qui suivaient la première crise
- persistait élevée entre 2 et 10 ans après la date index.
- Le RR de MACE était de 30% (1.3 IC95% 1.0-1.7)
- Le risque d'événement CV non fatal était augmenté de 90% dans les 2 premières années (RR 1.9 IC95% 1.1-3.3) et de 220% dans les 10 ans de suivi.
- Quel est le lien?

Tedeschi ACR 2021 N°1898



Goutte

Risque cardiovasculaire du Febuxostat

Metaanalyse des RCT

- Febuxostat : AMM US en 2009.
- En 2018 Phase 3 intitulée CARES : surrisque de décès cardiovasculaire chez les sujets traités par febuxostat comparativement à l'allopurinol (White NEJM 2018)
- Méthode dite PRISMA.
- A partir de 548 citations, les auteurs retiennent 20 études, soit un total de 19.986 patients.
- 16 études ont rapporté de façon détaillée les évènements CV et 11 les données de mortalité dont 9 pour la mortalité spécifique CV.

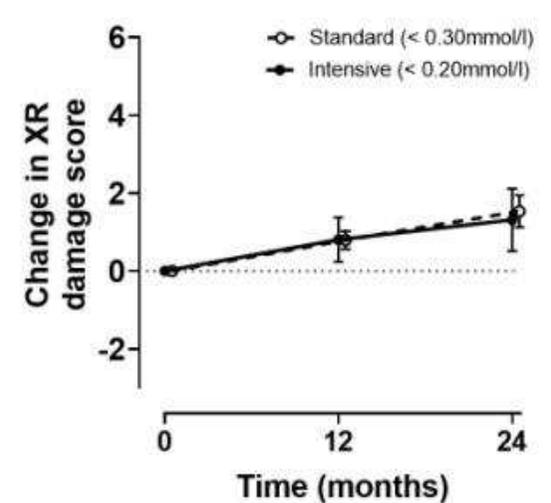
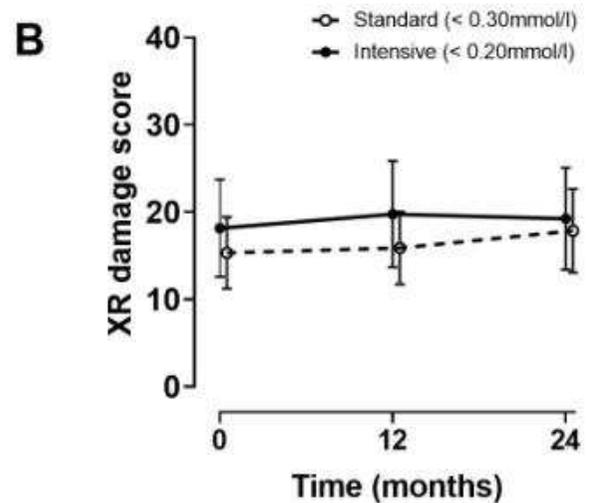
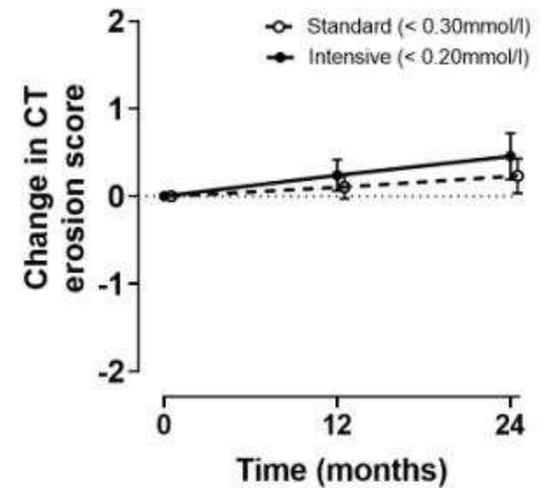
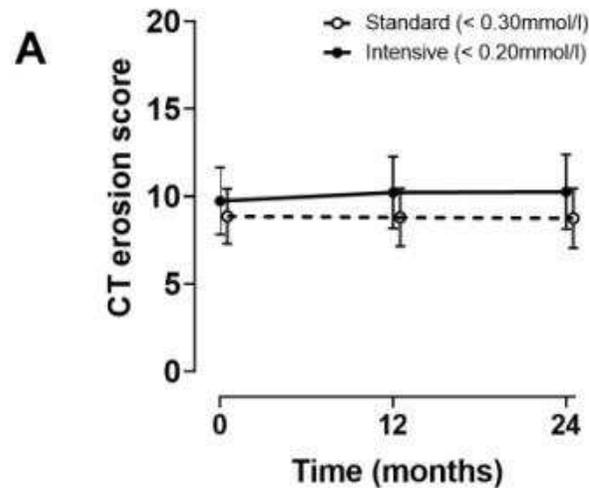
Résultats de la méta-analyse

- Pas de surrisque pour la mortalité toutes causes, ni pour la mortalité d'origine CV. Pour la mortalité CV, et sur les données poolées, le risque relatif est à 0,84 (0,49 – 1,45).
- La comparaison febuxostat versus allopurinol s'accompagne d'un risque relatif de 0,75 (0,32 – 1,73).
- La comparaison au placebo donne un risque relatif à 0,89 (0,34 – 2,35).
- En ce qui concerne la survenue des évènements CV (évènements coronariens, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires), là encore les résultats poolés ne montrent pas de surrisque pour le febuxostat

Goutte : Faut-il diminuer l'uricémie à 200 $\mu\text{mol/l}$

- Plus l'uricémie diminue, plus la résorption des tophus est rapide.
- Néozélandais : RCT cible de 300 μmol vs moins de 200 μmol .
- 104 patients avec une goutte et arthropathie érosive ont été inclus et randomisés soit dans le bras THU intensif soit THU classique. Le suivi était de deux ans et le critère principal était la variation du score scannographique des érosions osseuses.
- Traitement par allopurinol ou fébuxostat.

- Cible de 200 μmol est très difficile, il malgré un protocole très strict de titration des hypouricémiants : seulement 62% à la cible.
- Ce n'es pas mieux de cibler moins de 200 μmol ,
 - Érosions
 - crises de goutte
 - la diminution des tophi.
- Cibler 300 μmol est déjà bien suffisant.



Peut-on utiliser le fébuxostat ou l'allopurinol de façon indifférenciée ? Les deux médicaments sont-ils aussi efficaces ?

O'Dell ACR 2021 N°1900

fébuxostat ou l'allopurinol

- Recos françaises : Attention à l'Allopurinol si DFG < 60ml/min, et CI si < 30.
- RCT DB de non infériorité : allopurinol vs fébuxostat. « États-unienne » multicentrique (O' Dell). ACR 2021 (1900)
- Population générale : plus d'un tiers des patients qui avaient un DFG entre 30 et 60.

Table 1. Baseline Characteristics of Patients with Gout

Demographics	Allopurinol (N=468)	Febuxostat (N=472)	Total (N=940)
Demographics			
Age, years; mean (SD)	62.9 (11.8)	61.3 (12.9)	62.1 (12.4)
Male, %	98.5	98.3	98.4
Race/ethnicity, %			
White	66.7	68.2	67.5
Black/African American	22.0	21.6	21.8
Comorbidity			
Chronic kidney disease (stage 3), %	38.7	36.0	37.3
Serum creatinine, mg/dl; mean (SD)	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)
Hypertension, %	78.0	74.8	76.4
Diabetes, %	35.0	31.6	33.3
Cardiovascular disease, %	30.1	23.5	26.8
Body mass index, (SD)	33.6 (6.6)	33.7 (6.6)	33.7 (6.6)
Gout Related Factors			
Serum urate, mg/dl; mean (SD)	8.6 (1.4)	8.5 (1.3)	8.5 (1.4)
Serum urate ≥ 9 mg/dl, %	34.2	31.4	32.8
Allopurinol use (300 mg/d or less), %	38.0	35.4	36.7
Gout duration, years; mean (SD)	9.7 (10.6)	10.2 (11.4)	10.0 (11.0)
Presence of Tophi, %	17.3	15.0	16.2
C-reactive protein, mg/L; mean (SD)	9.6 (18.7)	8.2 (15.4)	8.9 (17.1)

Values shown as mean (standard deviation) or %; Cardiovascular disease = history of coronary artery disease, myocardial infarction, or heart failure, Stage 3 chronic kidney disease defined by estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 30-60 ml/min at enrollment; patients excluded if prior febuxostat use or eGFR <30 ml/min

fébuxostat ou l'allopurinol

- Résultats : allopurinol et le fébuxostat aussi efficaces selon le protocole de l'étude
- Chez les patients qui ont un DFG entre 30 et 60, tolérance équivalente
- Il y avait peu d'asiatiques et le génotypage de HLA-B-5801 pour dépister le risque de toxidermie était possible.

Table 2. Results

	Allopurinol	Febuxostat	Total	P Value
Primary Endpoint¹				
≥ 1 Gout flare in Phase 3, %	34.7	42.2	38.5	< 0.001
Secondary Endpoints²				
<i>All study Participants</i>				
Serum Urate < 6.0 mg/dl in phase 2 ² , %	81.1	78.4	79.8	0.34
Serious Adverse Event, %	26.7	26.1	26.4	0.60
Cardiovascular event ³ , %	8.1	6.8	7.5	0.82
Early study termination, %	20.5	19.7	20.1	0.82
C Reactive Protein, mg/L; mean (SD)	7.1 (11.0)	7.2 (20.8)	7.1 (16.7)	0.97
Serum Creatinine, mg/dl; mean (SD)	1.3 (0.4)	1.3 (0.6)	1.3 (0.5)	0.42
<i>Participants with CKD 3</i>				
≥ 1 Gout flare in Phase 3, %	29.9	43.8	36.8	< 0.001
Serious Adverse Events, %	38.1	35.9	37.0	0.66

¹ Primary endpoint assessed on 780 patients entering phase 3 (p-value represents test of non-inferiority); phase 2 serum urate measures assessed in 785 patients completing phase 2; serious adverse events assessed on all patients taking at least one dose of study drug (n=940); proportion with CKD3 and flare in phase 3 assessed in 291 patients (351 CKD patients assessed for serious adverse events)

² Definition of serum urate in Phase 2 = mean concentration at weeks 36, 42, and 48; 46 (5.9%) at week 36, 144 (18.5%) at week 42, and 33 (4.2%) serum urate measurements are missing

³ Adjudicated cardiovascular events

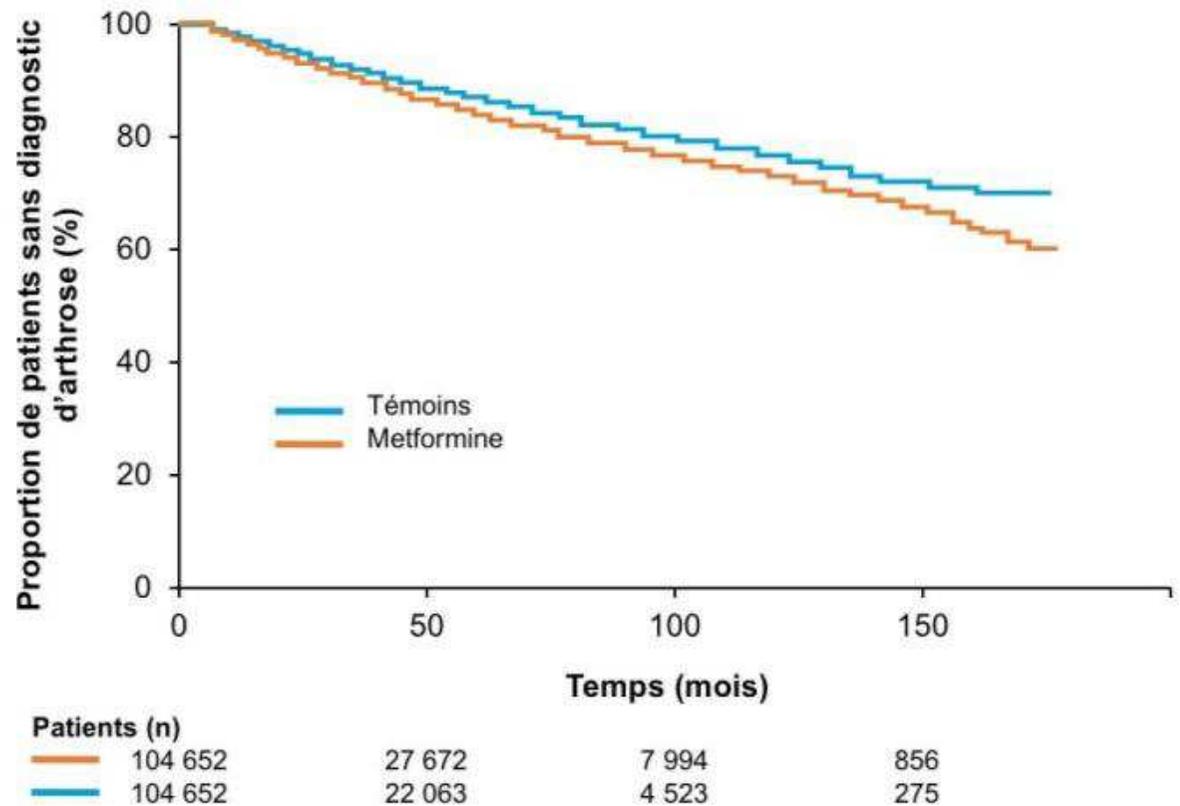
Arthrose

METFORMINE

- Base de données anonymisée d'un assureur américain.
- Patients de plus de 40 ans et diabétiques de type 2
 - DT1 exclu
 - qui avaient un diagnostic antérieur d'arthrose, d'arthrite ou de chirurgie prothétique.
- 384 146 patients répondaient aux critères de l'étude, dont 104 652 étaient traités par la metformine.

Sheth ACR 2021 N°0482,

- Appariement avec score de propension
- Risque de développer une arthrose réduit de 21 %
- A confirmer par étude d'intervention?



Sheth ACR 2021 N°0482,

Efficacité des injections intra-articulaires de PRP comparativement au placebo

- Bennell JAMA 2021
- Symptômes et l'évolution structurale de la gonarthrose modérée à sévère. RCP placebo BD : Essai RESTORE (deux centres Australiens)
- Adultes de plus de 50 ans. Gonarthrose symptomatique (EVA douleur > 4/10). Stade II ou III selon Kellgren-Lawrence.
- IRM du genou à l'inclusion puis à 12 mois. AINS et analgésiques (sauf PARACETAMOL) interrompus 2 semaines avant la première visite et pendant les 12 mois de l'étude.
- Diminution de l'EVA douleur (0 à 10) à 12 mois? Changement du volume du cartilage tibial médial (IRM)
- 288 patients randomisés 1:1. Trois injections intra articulaires hebdomadaires de 5 mL de PRP ou de placebo (sérum salé). Sous écho (FP médial)
- Age : 61,9 ans. 59 % étaient des femmes. 93 % (n = 269) ont terminé l'étude.

Efficacité des injections intra-articulaires de PRP comparativement au placebo

- Bennell JAMA 2021
- EVA douleur passe de 5,7/10 à 3,5/10 à 12 mois chez les 144 patients PRP (diminution moyenne: -2,1).
- EVA douleur passe de 5,7/10 à 3,9/10 chez les 144 patients placebo (diminution moyenne de -1,8).
- Amélioration moyenne de la douleur dans les 2 groupes est « pertinente » mais pas différente
- Pas de différence significative entre les 2 groupes sur les critères structuraux IRM.
- Les effets indésirables sont mineurs et transitoires.
- Hétérogénéité et absence de standardisation des préparations de PRP...
Donc preuve limitée

Coxarthrose destructrice rapide (CDR) après injection de Corticoïdes

- J Bone Joint Surg Am. 2021 Nov K Okike (HAWAII)
- Deux parties.
 - Evaluer une association potentielle entre injection de corticostéroïdes dans la hanche et la CDR : analyse cas-témoin. Les patients qui ont développé un CDR entre 2013 et 2016 (cas). Témoins : arthroplastie totale de la hanche pour des diagnostics autres (même période). L'exposition à une injection intra-articulaire antérieure de corticostéroïdes à la hanche est examinée.
 - Puis analyse de cohorte rétrospective : tous les patients ayant reçu une injection intra-articulaire de corticostéroïdes à la hanche guidée par fluoroscopie dans l'établissement de 2013 à 2016. Taux de CDR post-injection déterminée : régression logistique pour chercher des facteurs de risque.

Coxarthrose destructrice rapide (CDR) après injection de Corticoïdes

- J Bone Joint Surg Am. 2021 Nov K Okike
- Résultats :
 - Analyse cas-témoins, l'injection de corticostéroïdes dans la hanche était associée au développement d'une CDR (OR ajusté : 8,56 [IC : 95 %, 3,29 - 22,3], $p < 0,0001$).
 - augmentant avec la dose d'injection ainsi qu'avec le nombre d'injections reçues.
- Dans l'analyse de cohorte rétrospective
 - le taux de CDR post-injection était de 5,4 % (37 sur 688).
 - CDR diagnostiqués en moyenne 5,1 mois après l'injection (rétrécissement de l'interligne rapidement progressif, ostéolyse, affaissement de la tête fémorale)
- Conclusions :
 - Le risque de CDR suite à une injection unique de triamcinolone à faible dose (≤ 40 mg) est faible
 - Le risque est plus élevé après une injection à forte dose (≥ 80 mg) et des injections multiples