

De la physiopathologie au traitement en passant par l'épidémiologie, les manifestations cliniques et le diagnostic

Chondrocalcinose et arthropathies à dépôts de cristaux de pyrophosphate de calcium

La chondrocalcinose peut être asymptomatique ou prendre plusieurs formes d'arthropathies, notamment inflammatoires aiguës récurrentes, inflammatoires chroniques, ou arthrosiques. Plusieurs conditions, dont l'hémochromatose, l'hyperparathyroïdie et l'hypomagnésémie, et traitements (tacrolimus, IPPs et diurétiques) peuvent prédisposer à la chondrocalcinose. Au plan diagnostique, la mise en évidence de cristaux dans le liquide synovial reste essentielle quand elle est possible. La sensibilité de l'échographie paraît meilleure que celle de la radiographie et le scanner est utile dans les formes rachidiennes. Les AINS et/ou les glucocorticoïdes sont souvent suffisants pour contrôler les symptômes quand ils sont tolérés, et la colchicine parfois efficace pour diminuer les récurrences; le méthotrexate (10-20 mg/sem) ou les inhibiteurs de l'IL-1 paraissent parfois utiles dans les formes réfractaires.

Nosologie - physiopathologie

La chondrocalcinose articulaire est définie par la présence de dépôts de cristaux de pyrophosphate de calcium (CPP, pour *calcium pyrophosphate*) dans les articulations. Elle reste très souvent asymptomatique mais peut être associée à plusieurs formes d'arthropathies (cf. manifestations cliniques), globalement définies comme arthropathies à CPPD (*calcium pyrophosphate deposition*).

TAB. 1	Facteurs et pathologies favorisant la déposition de cristaux de CPP
	Vieillesse
	Arthrose (relation avec dépôts de CPP probablement bidirectionnelle, cf. texte)
	Traumatismes articulaires
	Facteurs familiaux – génétiques ▶ Principaux loci identifiés : CCAL1, CCAL2 (ANKH), TNFRSF11B (osteoprotégérin)
	Hémochromatose
	Hyperparathyroïdie primaire
	Hypomagnésémie ▶ Néphropathies • Syndrome de Gitelman (hypomagnésémie-hypokaliémie tubulaire avec hypocalciurie) • (Syndrome de Bartter – en fait très rarement associé à une hypomagnésémie significative) ▶ Malabsorptions • Résections intestinales grêles étendues
	Médicaments (par le biais d'une hypomagnésémie) ▶ Tacrolimus ▶ Diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse (cf. texte) ▶ Inhibiteurs de la pompe à protons
	Hypercalcémie hypocalciurique familiale
	Hypophosphatasie



Pr Pierre-André Guerne
Genève

La pathogénie de ces arthropathies comprend deux phases: a) la formation et la déposition de cristaux dans les tissus articulaires et périarticulaires; b) l'induction de réactions inflammatoires et/ou destructrices par ces cristaux.

Formation et déposition des cristaux de CPPD dans les tissus

Il est maintenant bien démontré que l'élément déterminant pour la formation et la déposition des cristaux de CPPD est l'augmentation de la production intra-articulaire de pyrophosphates inorganiques (PPi) extracellulaires. Cette augmentation survient avec le vieillissement des structures articulaires, et notamment du cartilage, surtout quand il est associé à de l'arthrose. Ces processus sont en outre augmentés par l'un ou plusieurs pathologies et facteurs favorisants (tab. 1) et dans des formes génétiques de chondrocalcinoses sévères à début précoce.

Induction de la réaction inflammatoire et/ou catabolique-destructrice

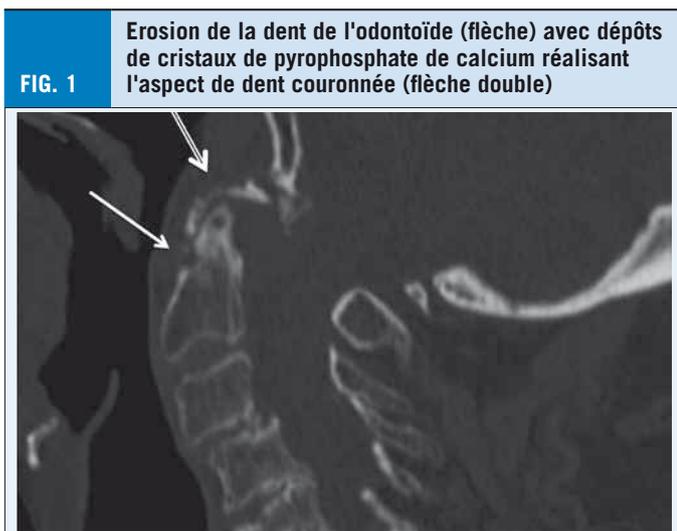
Les cristaux de CPP peuvent induire l'activation et le recrutement de nombreuses cellules intra- et périarticulaires, avec l'induction de plusieurs cytokines, dont l'IL-1 β qui paraît jouer un rôle clé dans toutes les arthropathies à dépôts de cristaux (1). L'IL-1 β agit notamment en activant le recrutement des PMNs et joue un rôle primordial dans le développement des lésions structurales.

Manifestations cliniques

La clinique de ces arthropathies est largement déterminée par le fait que les cristaux de CPP se déposent surtout dans les cartilages fibreux, et dans une moindre mesure hyalins (2); ils se déposent aussi dans les tendons, les enthèses (insertions des ligaments et tendons) et les bourses. La chondrocalcinose touche donc particulièrement les articulations qui contiennent des structures méniscales constituées de fibrocartilage, comme les genoux, les poignets et la symphyse pubienne (2). Les atteintes des MCPs, surtout 2 et 3, des épaules, des hanches et du rachis sont fréquentes aussi, mais les tendinites, enthésites et bursites plus rares.

Formes classiques d'arthropathies à CPPD

On reconnaît maintenant trois, éventuellement cinq, formes principales d'arthropathies à CPPD (tab. 2). La nature exacte de l'association entre arthrose et dépôts de CPP apparaît cependant



complexe, et l'on propose généralement de ne retenir qu'un terme descriptif pour les dépôts de CPP associés à de l'arthrose.

Les arthropathies à CPPD peuvent par ailleurs mimer plusieurs autres rhumatismes ou arthropathies qui sont souvent difficiles à distinguer (tab. 3).

Diagnostic

La radiographie standard, montre classiquement un liseré calcique dans l'épaisseur du cartilage, mais seulement si la taille des dépôts est suffisante; sa sensibilité est donc relativement mauvaise (40 à 50%) (3).

L'échographie articulaire permet aussi de visualiser les dépôts de cristaux et paraît plus sensible que la radiologie conventionnelle (4), mais est très dépendante de l'expérience de l'opérateur (5).

Radiographie et échographie permettent aussi de visualiser des dépôts de CPP au niveau des tendons et de leurs insertions (3).

Le scanner est le meilleur outil pour visualiser de la chondrocalcinose dans le rachis, notamment sur le ligament cruciforme de l'atlas et dans les disques intervertébraux (3).

L'analyse du liquide synovial montre un liquide généralement inflammatoire avec des cristaux en principe, mais pas toujours, positivement biréfringents (3). La sensibilité de l'examen microscopique varie fortement en fonction de l'expérience de l'examinateur (de 12 à 95%).

Epidémiologie

La prévalence de la chondrocalcinose est incertaine en raison de la mauvaise sensibilités des tests diagnostics couramment utilisés (6). Elle se situe, selon la radiologie conventionnelle aux environs de 4% entre 50 et 59 ans, et 20% entre 80 et 84 ans (6).

La prévalence des différentes formes d'arthropathies est encore plus incertaine mais, globalement, ces pathologies, bien que nettement plus rares que la chondrocalcinose, sont fréquentes chez les personnes âgées (6).

Traitement – prise en charge

Avant le traitement pharmacologique, il est primordial, surtout chez les patients relativement jeunes (≤ 55 ans), de rechercher des facteurs favorisant (tab. 1). Le traitement de ces conditions ne fait en général pas régresser une arthropathie à CPPD une fois constituée, mais freine vraisemblablement son évolution.

TAB. 2 Différentes formes d'expression de la chondrocalcinose	
Formes principales	Caractéristiques - commentaires
1. Asymptomatique	Découverte radiologique fortuite
2. Inflammatoire aiguë récurrente	Parfois appelée pseudo-goutte: épisodes mono-oligoarticulaires qui se développent rapidement, s'accompagnent de douleurs très sévères qui atteignent leur maximum en 6 à 24h, et d'un érythème, durent quelques jours à semaines, et touchent surtout les genoux et poignets.
3. Inflammatoire chronique	Atteinte fréquente des MCPs en plus six des poignets et genoux.
4. Arthrose avec dépôts de chondrocalcinose	Arthralgies chroniques de caractère mécanique avec modifications arthrosiques de siège souvent inhabituel. La causalité des cristaux de CPP est probable mais mal établie (15), et la relation va probablement dans les 2 sens (cf. texte).
Autres formes décrites	Caractéristiques - commentaires
5. Destructrice rapide	Parfois appelée pseudo neuro-arthropathie
6. Rhizomélique	Tableau similaire à celui de la polymyalgia rheumatica

TAB. 3 Diagnostic différentiel: pathologies parfois mimées par les arthropathies à CPP	
	Particularités des arthropathies à CPP*
Arthrite septique	Par rapport à l'arthrite septique, installation beaucoup plus rapide (moins de 24h) ; réponse aux AINS, corticostéroïdes ou colchicine qu'on ne peut pas se permettre d'attendre sans ponction (en principe toujours nécessaire)
Arthrose	Par rapport à l'arthrose, localisations inhabituelles (radiocarpienne, médiocarpienne, MCPs, coudes, glénohumérale)
Goutte	Par rapport à la goutte, atteintes plus fréquentes des genoux et poignets, plus rares des MTPs 1. Réponse moins bonne à la colchicine
Neuro-arthropathie	Par rapport à l'arthropathie neurogène, absence de signes neurologiques ; distinction radiologique difficile avec la présence de déformations et destructions progressives semblables
Polyarthrite rhumatoïde	Par rapport à la polyarthrite rhumatoïde, absence de facteur rhumatoïde et anticorps anti-CCP. Peu d'ostéopénie locale mais sclérose et ostéophytes à la radiographie, notamment sur les MCPs
Polymyalgia rheumatica	Par rapport à la polymyalgia, atteinte plus fréquente des MCPs, IPPs, IPDs, genoux et MTPs. Calcifications tendineuses fréquentes
Spondylodiscite	Par rapport à la spondylodiscite, calcifications du ligament transverse de l'atlas (dent couronnée) pour le rachis cervical ; distinction plus difficile pour le rachis dorso-lombaire : calcifications rarement visibles, signes possibles de spondylodiscite avec pincement et érosions, mais en général sans signes d'abcès (collection). Réponse aux AINS.

* En dehors de la présence de cristaux de CPP dans le liquide synovial et les dépôts de CPP articulaires souvent visibles radiologiquement. CCP, cyclic citrullinated peptides ; IPP, interphalangienne proximale ; MCP, métacarpo-phalangienne ; MTP, métatarso-phalangienne

TAB. 4 Traitements dirigés contre l'inflammation et les mécanismes destructeurs induits par les cristaux	
	Particularités
Colchicine	Utile surtout dans la forme aiguë récurrente, à faibles doses (0.5 -1, éventuellement 2 mg/j); moins efficace sur l'inflammation établie fourchette efficacité - intolérance étroite.
AINS	Efficaces si tolérés
Corticostéroïdes intra-articulaires	Très efficaces quand utilisables. Indications limitées dans les atteintes polyarticulaires
Corticostéroïdes p.o. ou i.m.	Souvent efficace en cas de crise de pseudo-goutte. Faibles doses souvent efficaces pour la prévention des poussées, parfois utiles dans les formes chroniques avec amélioration partielle
Méthotrexate	Efficace dans une petite série de cas, non contrôlée (diminution de la fréquence des poussées et amélioration des atteintes chroniques)
Inhibiteurs biologiques de l'IL-1	Très efficaces dans de nombreux cas rapportés; peuvent être utilisés en cas d'insuffisance rénale, même dialysée. Chers; une garantie de remboursement par l'assurance doit être préalablement obtenue.

Traitements dirigés contre la formation et dépôt des cristaux

Des traitements clairement efficaces ne sont malheureusement pas disponibles mais le magnésium, qui est potentiellement utile même en l'absence d'hypomagnésémie, est recommandé en routine par de nombreux spécialistes.

Traitements dirigés contre l'inflammation et les mécanismes destructeurs

Tous les traitements anti-inflammatoires peuvent être efficaces dans les arthropathies à CPPD (tab. 4) (7). Dans la pratique, ils sont malheureusement souvent mal tolérés et insuffisants aux doses utilisables.

La colchicine, qui diminue l'afflux des PMNs dans l'articulation, est aussi capable de diminuer la formation d'IL-1β. Elle paraît diminuer la fréquence des attaques de pseudo-goutte, mais avoir des effets moins significatifs sur les attaques établies.

De nombreux cas rapportés montrent que les inhibiteurs biologiques de l'IL-1 comme l'anakinra peuvent avoir d'excellents effets dans les cas réfractaires (8). Ils ne sont pas enregistrés par Swissmedic pour les arthropathies à CPPD, mais en cas d'atteinte sévère et réfractaire, une demande de remboursement d'un traitement d'épreuve, avec prolongation en cas de succès, peut être adressée à l'assurance.

Le méthotrexate, à des doses entre 10 et 20 mg par semaine qui paraissent plus anti-inflammatoires qu'immunosuppressives, semble avoir de bons effets (9), mais chez certains patients seulement (10).

Les inhibiteurs de l'IL-1, et peut être le méthotrexate et la colchicine, ont en outre le potentiel de diminuer les processus destructeurs liés aux arthropathies à CPPD.

Toutes ces molécules peuvent être utilisées seules ou en associations diverses, en fonction de la clinique et du profil du patient.

Abréviations

CPP, calcium pyrophosphate (pyrophosphate de calcium); CPPD, calcium pyrophosphate deposition (pyrophosphate de calcium); IPP, inhibiteurs de la pompe à protons; PMNs, leucocytes polymorphonucléaires

Pr Pierre-André Guerne

Service de Rhumatologie
 Département de Médecine Interne des spécialités
 Hôpitaux Universitaires de Genève
 26, avenue de Beau-Séjour, 1211 Genève 14
 pierre-andre.guerne@hcuge.ch

Références:

- Chang CC et al. Calcium-containing crystals enhance receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/macrophage colony-stimulating factor-mediated osteoclastogenesis via extracellular-signal-regulated kinase and p38 pathways. *Rheumatology (Oxford)* 2015 May 20. pii: kev107. [Epub ahead of print]
- Liote F, Ea HK. Clinical implications of pathogenic calcium crystals. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(2):192-6
- Filippucci E et al. Tips and tricks to recognize microcrystalline arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51 Suppl 7:vii18-21
- Barskova VG et al. Comparison of three imaging techniques in diagnosis of chondrocalcinosis of the knees in calcium pyrophosphate deposition disease. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(6):1090-4
- Grassi W et al. Use of ultrasound for diagnosis and monitoring of outcomes in crystal arthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27(2):147-55
- Abhishek A, Doherty M. Epidemiology of calcium pyrophosphate crystal arthritis and basic calcium phosphate crystal arthropathy. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40(2):177-91
- Rosenthal AK, Ryan LM. Nonpharmacologic and pharmacologic management of CPP crystal arthritis and BCP arthropathy and periarticular syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40(2):343-56
- Announ N et al. Anakinra is a possible alternative in the treatment and prevention of acute attacks of pseudogout in end-stage renal failure. *Joint Bone Spine* 2009;76(4):424-6
- Chollet-Janin A et al. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56(2): 688-92
- Finckh A et al. Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Res Ther* 2014;16(5):458

Messages à retenir

- ◆ La chondrocalcinose, généralement idiopathique, peut être favorisée par l'hémochromatose, l'hyperparathyroïdie, l'hypomagnésémie, l'hypercalcémie hypocalcémique familiale, la prise de tacrolimus, d'IPP et probablement de diurétiques thiazidiques et de l'anse. Devant un cas précoce (<55 ans), la recherche d'un de ces facteurs ou traitement est impérative
- ◆ La chondrocalcinose peut être asymptomatique ou revêtir trois formes classiques d'arthropathies à cristaux de CPP (inflammatoire aiguë récurrente, inflammatoire chronique et une forme associée à l'arthrose)
- ◆ Les arthropathies à cristaux de CPP peuvent aussi mimer plusieurs rhumatismes dont la goutte, l'arthrite septique, la polyarthrite rhumatoïde, la polymyalgia rheumatica, la spondylodiscite et les neuroarthropathies
- ◆ La sensibilité diagnostique de la radiographie est relativement mauvaise (~40%), et celle de l'échographie meilleure. Le scanner est utile dans les formes rachidiennes, surtout cervicales. L'examen de choix en clinique est la mise en évidence de cristaux dans le liquide synovial
- ◆ Le traitement est pour le moment essentiellement symptomatique
- ◆ Les AINS et les glucocorticoïdes intra-articulaires ou systémiques sont efficaces
- ◆ La colchicine peut être utile pour la prévention des poussées
- ◆ Le magnésium peut être essayé à titre préventif
- ◆ Le méthotrexate à des doses anti-inflammatoires (10-20 mg/sem, si possible sous-cutané) peut être efficace dans les formes réfractaires
- ◆ Toutes ces molécules peuvent être utilisées en associations