

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2017-2018

N° 2018-87

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Rhumatologie

par

Thomas GARRAUD

né le 6 juillet 1989 à Bruges (33)

Présentée et soutenue publiquement le 6 juillet 2018

TOLERANCE ET EFFICACITE DU THIOSULFATE DE SODIUM DANS LES
TENDINOPATHIES CALCIFIANTES DE LA COIFFE DES ROTATEURS

Président : Monsieur le Professeur Yves MAUGARS

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Benoît LE GOFF

REMERCIEMENTS

Merci en premier lieu au Pr Benoit LE GOFF de m'avoir confié ce sujet passionnant. Merci Benoît pour ta gentillesse et ta disponibilité, c'est un vrai bonheur d'être ton interne et de travailler avec toi, tant en clinique qu'en recherche. Je remercie aussi très vivement le Pr MAUGARS de me faire l'honneur d'être président de mon jury de thèse. Merci pour votre enseignement et votre passion que vous savez transmettre, je suis fier d'être interne dans votre service et je vous remercie de votre confiance et de me permettre d'être prochainement chef de clinique à Nantes ce qui me permettra de poursuivre à vos côtés et bénéficier de votre expérience. Merci au Dr Axelle BERTRAND VASSEUR d'avoir accepté de faire partie de mon jury. C'est un plaisir de discuter et de travailler avec vous, c'est d'ailleurs aussi le cas avec toute l'équipe de radiologie ostéo-articulaire. Merci aussi au Dr Marc BAUD'HUIN, je suis ravi de pouvoir t'avoir dans mon jury de thèse, ce qui me permet de faire un gros clin d'œil à mon année de Master 2. Tes qualités de pharmacien et de chercheur sont un vrai plus pour discuter de ce sujet. Merci aussi au Pr PASSUTI et au Dr CAPPELLI qui avaient accepté de faire partie de mon jury et qui malheureusement ne pourront pas être présents du fait d'incompatibilités d'agendas.

Soient remerciés tous les médecins qui ont contribué à ma formation depuis le début de mes études de médecine et plus particulièrement ceux qui m'ont donné envie d'aborder et d'apprendre la rhumatologie. A commencer par le Pr. ALEXANDRE qui par ses visites d'une pédagogie rare m'a donné envie dès la D2 d'être un jour rhumatologue. Merci aussi à toute l'équipe du CHU de Saint-Etienne, en particulier les Pr LAFAGE PROUST, MAROTTE et THOMAS qui m'ont tous apporté un enseignement précieux. Merci en particulier au Pr MAROTTE qui m'a aidé à choisir ma ville d'affectation. Je remercie aussi les autres médecins du service, les Dr PALLOT- PRADES, AMOUZOUGHAN, COLLET et CHOPIN ainsi qu'Elodie qui a été une super interne. Je suis content de vous recroiser à la SFR tous les ans et de prendre ainsi des nouvelles du service.

Merci aussi bien évidemment à toute l'équipe Nantaise (étendue) : Pascale, Joëlle, Jean-Marie, Oriane, Christelle et Marguerite, ainsi que Mélanie, Aurélie, Géraldine et Emeline qui m'avaient déjà beaucoup transmis comme co-internes et ont continué comme cheffes. Je n'oublie pas les Chefs de la Roche : Grégoire, Michel, Stéphane, Céline, Vincent et Mr Tanguy qui m'apprennent beaucoup pour mon dernier stage d'interne, ni tous mes co-internes actuels et passés : Antoine, Sofiane, Benoît, Paul, Alexia, Pauline, Charlotte, Julien, Laurie, Nicolas et Adrien. Merci aussi aux copains des autres villes en particulier les copains de l'ouest et Servane qui a fini par nous rejoindre à Nantes ! (Félicitation pour ton p'tit Augustin). Merci à Bénédicte et Fanny et vos accents du sud rafraichissants.

Toute formation se veut polyvalente et je n'en serais pas là sans la contribution d'autres médecins qui m'ont formé. Merci à l'équipe pédagogique stéphanoise sans qui je n'aurais pas pu accéder à mon rêve de devenir rhumatologue, sans pouvoir tous les citer, que soient mis à l'honneur les Pr POZZETTO et LUCHT dont la bienveillance a été et reste précieuse pour moi. Merci aussi à tous mes internes stéphanois, en particulier Stéphanie. Je n'oublie pas les équipes de MPR neuro, d'hémato et de MPR locomotrice qui m'ont accueilli à Nantes au cours de mon internat, en particulier Pierre KIENY, Thomas GASTINNE, Maud VOLDOIRE, le Pr Steven LE GOUILL, Marc DAUTY, Pierre MENU et sans oublier Alban FOUASSON -CHAILLOUX. Je n'oublie pas qu'avant d'être un ami précieux, tu as été un excellent chef pour moi !!

Merci encore à toutes les équipes soignantes des différents services où j'ai été affecté : le 2^{ème} sud, le conventionnel d'hémato, la rhumato, l'UMA et le 4^{ème} nord. Merci surtout aux équipes de rhumato, les échanges du dimanche matin pendant les astreintes autour d'un café restent de très bons souvenirs !!

Merci aussi à tous mes amis de toujours, merci aux Chnoubis, Alban, Yann, Marian, Thomas, Hubert, Thibaud et Ronan. Merci à toi Ronan de m'avoir fait l'honneur d'être ton témoin de mariage. Une grosse pensée pour les autres amis stéphanois que je ne peux pas tous citer, mais je pense en particulier à Morgane, Clémentine, Laure, Marianne, Côme, Octave, Georges, Paul, Thibault, Alexis, Louis, Vincent, Matthieu, Papou... Je n'ai malheureusement pas pu garder autant de contacts avec vous tous que j'aurais voulu mais je ne vous oublie pas !!!

Un gros merci aussi à tous mes amis co-externes (et pièces rapportées) qui ont joué un rôle capital pour la réussite des études de part la formidable entraide stéphanoise et la bonne humeur ambiante. Nombreux restent des amis proches à jamais, Pierre, Pibi, Marie, Manon, Simon, Florent, Floriane, Josselin, Marie, Reine, Andréa, Fleur, Gareth, Marine, Paul-Benoît. Je ne rentre plus très souvent sur Sainté et les environs mais n'hésitez pas à suivre l'exemple de Pierre et Andréa et venez me voir à Nantes ! J'espère sinon que nos réveillons communs deviendront une tradition pour arriver à se retrouver !!

A tous mes amis Nantais, internes ou autres, grâce à vous je n'ai certainement pas envie de quitter cette ville trop vite !

Merci à mes collocs Saint-Jacquois, la team de choc avec Sophie, Clémence, Hélène, Mathilde, Dimitri, Antoine, Fabien. Le week-end à Barcelone en particulier a m'avait fait un bien fou pendant le stage d'hémato et nos soirées de retrouvailles régulières sont toujours géniales (mais sales ! mais géniales !!). J'aurais bien envie de rajouter là bien que leur arrivée ait été décalée mon p'tit PEG et mon partenaire de guitare Salim.

Merci à tous les co-internes (pas encore cités) que j'ai côtoyés, en particulier Léa et Aurélie, mes co-internes directs hors Rhumato (finalement peu nombreux). Merci à tous les copains internes recrutés lors de soirées ou lors d'avis (donnés ou reçus) : François, Raphael, Dédé, Diala, Marion, Donatienne, Pauline (x2), Oihan, Marc (même si t'es Lyonnais), Bobby, Cindy, Amélie et actuellement Quentin et Lucas.

Merci aux autres médecins que j'ai côtoyés au cours de ma vie et qui ont su me transmettre leur passion, je pense en particulier à papa évidemment en premier lieu mais aussi Pierre, Bruno, oncle Michel. Une grosse pensée évidemment pour oncle Philippe qui m'a toujours parlé de la rhumatologie avec des étoiles dans les yeux. Mon choix a forcément été un peu influencé par cela.

Merci à l'équipe de la 1238 pour cette magnifique année de M2 tant sur le plan scientifique que sur le plan récréatif. Merci à Fred pour la qualité de ton enseignement et pour ta gentillesse, Merci à Kévin, Sarah et Régis, mes partenaires de bureau, à Brice, Sarah, Geoff, Mathilde, Steven, Aurore et tous les autres

thésards, M1, M2, ingénieurs, tech, post -doc et chercheurs pour vos conseils précieux, les soirées labo, les foot en salle, les mots fléchés...

Merci aux copains pas médecins (trop rares) qui arrivent à nous faire changer de conversation ! Thibaut et Simon, parler hélice ou cailloux est très rafraichissant !

Un énorme merci à Alexandre, Aurélie, Violaine, Julien, mes précieux amis et partenaires de soupe (voir le combo soupe ciné ou encore soupe jeux). Merci aussi à mes partenaires de PUMP Benoît et Alban (vous serez les seuls cités 2 fois, j'espère que vous mesurez là l'honneur que je vous fais !!). Je n'oublie pas Youna, Juliette et Aliénor même si elles nous empêchent parfois d'aller boire des coups quand on en a envie !!

Une pensée aussi à tous les gens que je ne peux citer faut de place pas mais qui sont bien sûr dans mes pensées.

Merci à ma Famille au sens large, nombreuse des 2 côtés et précieuse ! Je vous embrasse tous très fort, vous êtes trop nombreux pour être cités mais je mettrai à l'honneur Pernelle qui sera la première (et dernière ?) de notre génération à me rejoindre dans la corporation des médecins ! J'espère que tes études seront aussi passionnantes que les miennes (je n'en doute pas) et surtout que tu pourras choisir la spécialité et la ville qui te plait dans quelques années !!!

Je terminerai par remercier Papa, Maman, Anne-Claire et Marion. Je vous dois tout et personne ne pourrait rêver meilleure famille pour grandir et s'épanouir. Je mesure la chance que j'ai de vous avoir et nos retrouvailles parisiennes ou limousines régulières me font un bien fou ainsi que notre groupe whatsapp et les coups de fil fréquents.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	1
TABLE DES MATIERES.....	6
INTRODUCTION.....	7
1. Anatomie de l'épaule ¹⁻⁶.....	7
1.1. Ostéologie et arthrologie de l'épaule.....	7
1.1. L'espace sous-acromial.....	8
1.2. Les tendons de la coiffe des rotateurs.....	8
1.3. Anatomie fonctionnelle de l'épaule.....	10
2. La pathologie chronique de l'épaule.....	12
1.1. Le conflit sous-acromial ^{17,18}	12
1.2. Les tendinopathies calcifiantes de la coiffe des rotateurs.....	12
1.1.1. Diagnostic clinique.....	12
1.1.2. Données de l'imagerie.....	13
1.1.3. Prise en charge thérapeutique.....	15
3. La genèse des calcifications de la coiffe.....	17
1.1. Composition de la calcification de la coiffe.....	17
1.2. Hypothèses sur leur origine.....	17
1.3. Les facteurs associés à leur résorption.....	18
4. Le thiosulfate de sodium (STS).....	19
1.1. Utilisation du STS en dehors de la médecine.....	19
1.2. Un antidote contre le cyanure.....	20
1.3. Utilisation en oncologie.....	20
1.4. Quelle action sur les calcifications ?.....	20
5. Rationnel et objectif de l'étude.....	21
ARTICLE.....	23
DISCUSSION.....	44
BIBLIOGRAPHIE.....	48
ANNEXES.....	60

INTRODUCTION

1. ANATOMIE DE L'ÉPAULE ¹⁻⁶

1.1. OSTEOLOGIE ET ARTHROLOGIE DE L'ÉPAULE

L'épaule est un ensemble complexe composé de 3 pièces osseuses : l'humérus, la scapula et la clavicule qui s'articulent entre elles ainsi qu'avec la paroi thoracique. Elle est donc composée de 3 articulations :

- L'articulation gléno-humérale ou scapulo-humérale
- L'articulation acromio-claviculaire
- L'articulation acromio-claviculaire

S'y ajoutent 2 espaces de glissements :

- La syssarcose scapulo-thoracique
- L'espace sous-acromial

Leur action conjointe décrit un mouvement circulaire à 3 degrés de liberté appelé circumduction. Ces 5 composantes seront brièvement décrites dans le paragraphe concernant l'anatomie fonctionnelle de l'épaule. Ces pièces osseuses sont stabilisées et mises en mouvement par un ensemble tendineux et ligamentaire complexe qui permet à la fois la grande mobilité de l'épaule tout en conservant une stabilité nécessaire.

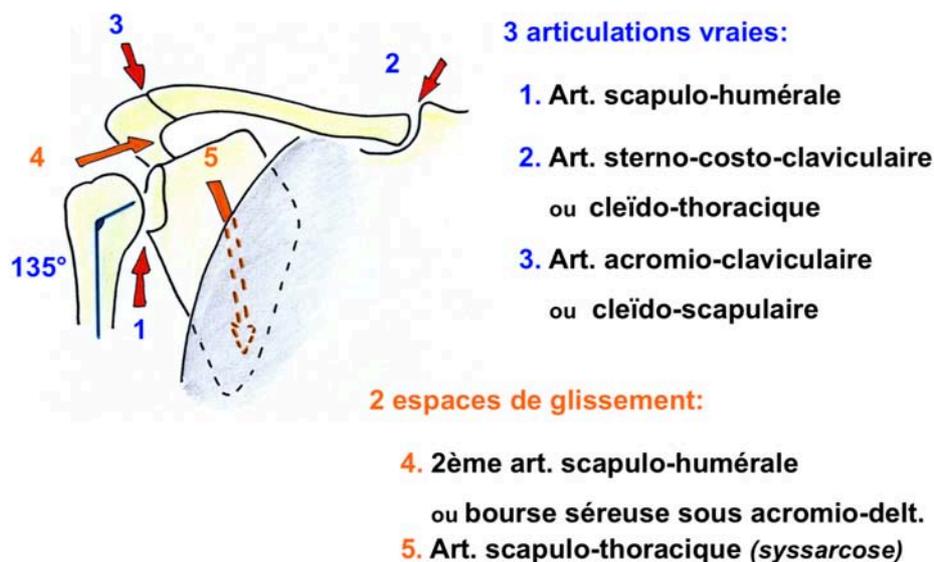


Figure 1. Schéma représentant les différentes articulations et espaces de glissement qui composent l'épaule. (Pr. PASSAGIA Université de Grenoble)

1.1. L'ESPACE SOUS-ACROMIAL

L'espace sous-acromial est considéré comme une des composantes de l'articulation de l'épaule du fait de son rôle de glissement entre la tête humérale et l'arche coraco-acromiale par lesquels il est délimité. Cette dernière est composée de la face inférieure de l'acromion, l'articulation acromio-claviculaire, le ligament acromio-claviculaire et le processus coracoïde. Les tendons de la coiffe des rotateurs glissent lors du déplacement de la tête humérale contre ces structures dont ils sont séparés par la plus volumineuse bourse de glissement de l'organisme, la bourse sous-acromio-deltoïdienne.

On décrit dans la pathologie de l'épaule de nombreux facteurs anatomiques constitutionnels ou acquis responsables du tableau de conflit sous-acromial. Parmi les facteurs osseux constitutionnels, celui qui a été le mieux décrit, est la morphologie acromiale. Historiquement, Bigliani⁷ (dont la classification n'est plus utilisée) décrivait 3 formes d'acromion : plat (12% de la population), courbe (56%) et crochu (29%)⁸. Cette dernière est, dans les séries, fortement associée au conflit sous-acromial et à des tendinopathies de la coiffe des rotateurs. En effet Neer décrivait jusqu'à 70% de lésions de la coiffe des rotateurs chez les patients porteurs d'un acromion crochu⁹.

Cette classification n'est plus utilisée du fait d'une mauvaise reproductibilité à la fois inter- et intra-observateur. Des mesures radiologiques permettent de caractériser de façon plus reproductible les facteurs anatomiques associés au conflit. La hauteur sous-acromiale, classiquement décrite, n'est pas fiable non plus. On dit qu'une hauteur sous-acromiale inférieure à 7mm est un élément en faveur d'une atteinte de la coiffe des rotateurs. Actuellement 3 autres mesures sont utilisées dans les études et sont plus reproductibles. L'index acromial est une mesure qui permet d'objectiver un débord acromial. Un acromion trop long est un facteur de risque de tendinopathie de la coiffe des rotateurs. Un acromion trop court au contraire est un facteur de risque d'arthrose gléno-humérale. L'index de Park¹⁰ et l'angle critique d'épaule¹¹ sont 2 autres mesures qui permettent d'évaluer la morphologie acromiale de façon reproductible¹². Un angle critique d'épaule trop grand constitue un facteur de risque de rupture de la coiffe des rotateurs.

1.2. LES TENDONS DE LA COIFFE DES ROTATEURS

Les tendons de la coiffe des rotateurs sont au nombre de 5. De médial en latéral on décrit le subscapularis, le supraspinatus, l'infraspinatus, le teres minor. On rajoute de manière classique le tendon du chef long du biceps brachii dont la gouttière passe entre le tendon du subscapularis dont l'insertion se situe sur le tubercule mineur et le tendon du supraspinatus dont l'insertion distale se situe sur la facette supérieure du tubercule majeur. Leurs insertions et leur rôle fonctionnel sont

détaillés dans le tableau ci dessous. Sur le plan clinique, le tendon le plus souvent lésé est le tendon du muscle supraspinatus.

	Sub scapularis	Long biceps	Supra spinatus	Infra spinatus	Teres minor
origine	Fosse subscapulaire	Tubercule supra glénoïdal de la scapula et du tubercule supra glénoïdal	<ul style="list-style-type: none"> • 2/3 médiaux fosse supra épineuse • Fascia supra épineux 	<ul style="list-style-type: none"> • ¼ médiaux fosse infra épineuse • Fascia infra épineux 	Fosse infra épineuse
terminaison	Tubercule mineur	Avant bras	Facette supérieure tubercule majeur	Facette moyenne de la face postérieure du tubercule majeur	Facette inférieure du tubercule majeur
mouvement	Rotateur médial	Fléchisseur avant bras supinateur	Abduction Stabilisation GH	Abduction Rotateur latéral	Rotateur latéral Adducteur accessoire
Innervation	Nerf subscapulaire	Nerf musculo cutané	Nerf supra scapulaire	Nerf supra scapulaire	Nerf axillaire

Tableau 1. *Résumé de l'anatomie et de la fonction des tendons de la coiffe des rotateurs. (d'après le Pr Kamina, Précis d'anatomie clinique Tome 1)*

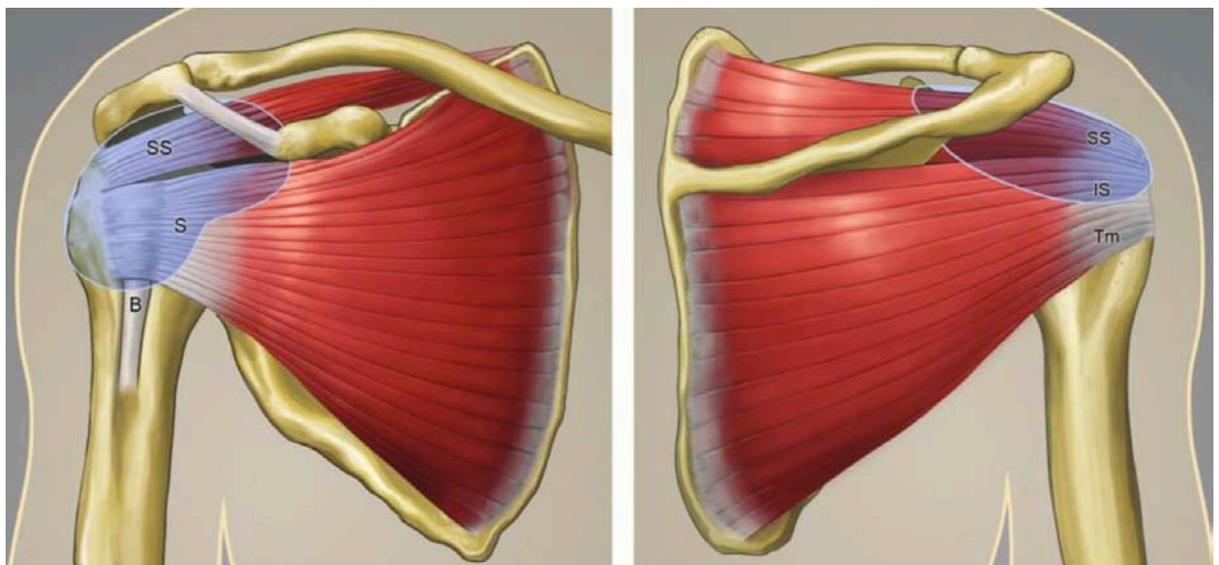


Figure 2. *Schéma d'anatomie centré sur les tendons de la coiffe des rotateurs (vue antérieure à gauche et postérieure à droite). Carolyn Nawak (Ann Arbor Michigan), Radiology vol 260 : Number 1-July 2011*

1.3. ANATOMIE FONCTIONNELLE DE L'ÉPAULE

Afin de mieux comprendre l'anatomie fonctionnelle de l'épaule, nous allons, dans un premier temps, détailler les amplitudes de mouvement de chaque articulation avant de résumer l'ensemble sur un schéma décrivant le mouvement final de circumduction.

L'articulation acromio-claviculaire décrit un mouvement d'élévation et d'abaissement respectivement de 10 et 3cm. Elle présente aussi un mouvement d'antépulsion (30°) et de rétropulsion (10°). Enfin, elle présente un mouvement rotatoire très limité. L'articulation acromio-claviculaire présente, elle, un mouvement de glissement (amortissement).

Les syssarcoses (union mobile de 2 os par l'intermédiaire de muscles) Serrato scapulaire et Serrato-thoracique présentent des mouvements d'abduction et d'adduction de l'ordre de 45° entraînant une ouverture ou une fermeture de l'angle scapulo-claviculaire. Elles présentent aussi un mouvement d'élévation et d'abaissement respectivement de l'ordre de 10 et 12cm ainsi que des mouvements de rotation (45° de rotation latérale et 20° de rotation médiale).

L'articulation scapulo-humérale présente une liberté de 50° en flexion et 25° d'extension. Il s'agit des amplitudes retrouvées lorsque la scapula est bloquée. Si celle-ci est libre, la flexion est de 160°. Lorsqu'on rajoute l'inclinaison thoracique on obtient alors 180° de flexion de l'épaule. L'abduction pure de l'articulation scapulo-humérale est de 90° (pour une adduction entre 10 et 30° combinée avec une rotation). De la même manière en faisant intervenir un mouvement scapulaire et l'inclinaison thoracique, on obtient 180° d'abduction. La rotation latérale est elle limitée autour de 35° (coude au corps) et la rotation médiale (mains dans le dos) est de l'ordre de 95°. Ces données ne sont données qu'à titre indicatif dans la mesure où les études ont aussi montré une grande variabilité dans la cinématique de l'épaule⁶.

Voici présentés pour chaque mouvement les muscles principaux et accessoires :

- Muscles abducteurs :
 - Deltoïde : initiation du mouvement et supraspinatus stabilisateur
 - La rupture complète du supraspinatus entraîne une perte de l'abduction du bras
- Muscles adducteurs :
 - Principaux : latissimus dorsi, pectoralis major, teres major
 - Accessoires : teres minor, subscapularis, coraco-brachii, chef court du biceps brachii, chef long du triceps brachii

- Muscles rotateurs latéraux :
 - Principaux : infraspinatus et teres minor
 - Accessoire: faisceau postérieur du deltoïde
- Muscles Rotateurs médiaux :
 - Principal : subscapularis
 - Accessoires : faisceau antérieur du deltoïde, teres major, pectoralis major et latissimus dorsi
- Muscles fléchisseurs :
 - Principaux: pectoralis major et deltoïde (faisceau antérieur)
 - Accessoires : coraco brachii et biceps brachii
- Muscles extenseurs :
 - Principaux : latissimus dorsi et deltoïde (faisceau postérieur)
 - Accessoires : triceps brachii, teres major

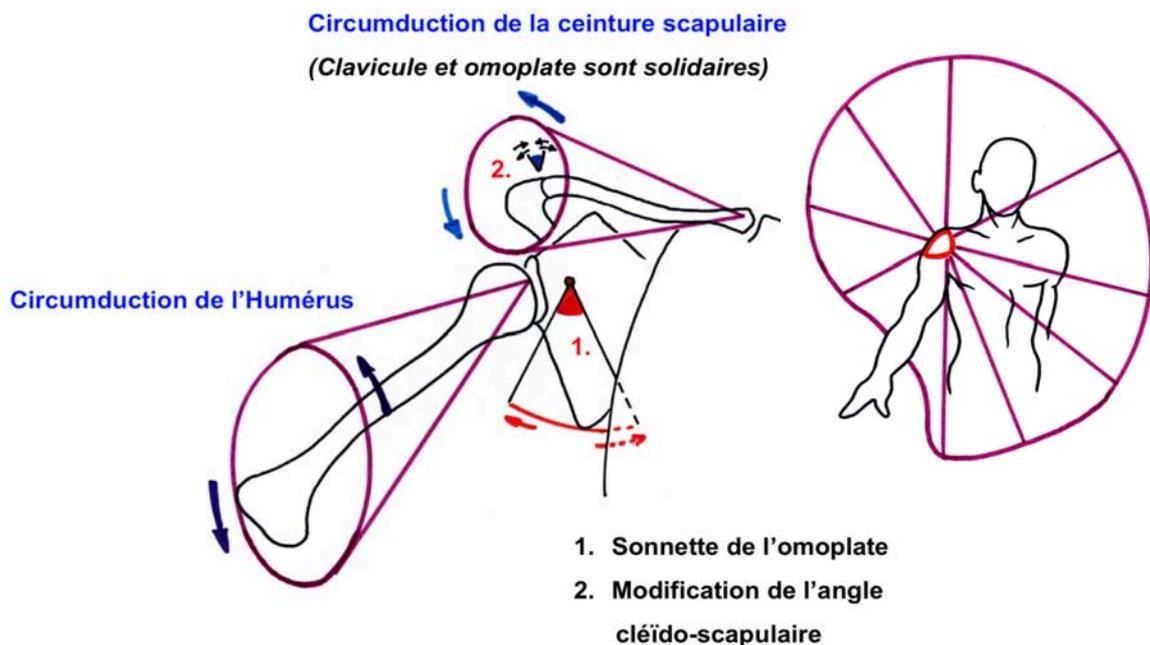


Figure 3. Schéma résumant l'anatomie fonctionnelle de l'épaule combinant des mouvements dans les 3 axes et entraînant (figure de droite) le mouvement de circumduction de l'épaule. (Pr. PASSAGIA, Université de Grenoble)

2. LA PATHOLOGIE CHRONIQUE DE L'ÉPAULE

Les douleurs d'épaule représentent la troisième cause de consultation pour une pathologie musculo-squelettique après le rachis lombaire et le genou^{13,14}. Cela représente entre 10 et 25 consultations sur 1000 chez le médecin généraliste¹⁴ avec un pic entre 45 et 64 ans¹⁵ ce qui correspond à des personnes encore en activité professionnelle avec un réel impact en termes de santé publique. La prévalence des douleurs d'épaules est estimée à 66% au cours de la vie¹⁴. Parmi toutes ces douleurs d'épaules, 75% concernent finalement une pathologie de la coiffe des rotateurs¹⁶.

1.1. LE CONFLIT SOUS-ACROMIAL^{17,18}

Le conflit sous-acromial est défini de façon clinique par un accrochage dynamique et douloureux de l'épaule entre l'espace sous-acromial, principalement le tendon supraspinatus et la bourse sous-acromio-deltoïdienne, et l'arche acromio-claviculaire au-dessus. A l'examen clinique on retrouve des manœuvres visant à reproduire ce conflit dynamique, il s'agit classiquement des manœuvres de Yocum, de Hawkins et de Neer ainsi que le painfull arc test. On complète l'examen clinique par des manœuvres de mise en tension des tendons de la coiffe des rotateurs et la palpation de l'articulation acromio-claviculaire qui peut être douloureuse en cas d'arthrose ainsi que les mobilités d'épaule qui doivent être conservées (au moins à la mobilisation passive). Il faut aussi éliminer une pathologie d'une autre origine, en particulier d'origine cervicale ou neurologique.

1.2. LES TENDINOPATHIES CALCIFIANTES DE LA COIFFE DES ROTATEURS

1.1.1. DIAGNOSTIC CLINIQUE

Les calcifications de la coiffe des rotateurs sont retrouvées dans la population de manière relativement fréquente, chez 3-10% des épaules non douloureuses¹⁹ et aussi chez 10 à 42% des patients présentant une douleur chronique d'épaule²⁰⁻²³. Elles concernent principalement les femmes âgées entre 30 et 60 ans. Leur présence n'est pas nécessairement associée à un travail physique sollicitant les épaules²⁴. La localisation la plus fréquente reste le tendon du supraspinatus, mais peut toucher aussi le tendon subscapulaire ainsi que le tendon infraspinatus. Les facteurs associés, d'une part à l'apparition de ces calcifications et d'autre part à leur résorption, ne sont pas encore parfaitement comprises²⁵. Ces calcifications peuvent être présentes de manière bilatérale et parfois sont multiples au niveau d'une même épaule, pouvant atteindre plusieurs tendons²⁶. Le tableau clinique est celui d'une douleur chronique d'épaule associée à un conflit sous-acromial et un horaire mécanique auquel s'ajoute des douleurs survenant par poussées ainsi que des

douleurs nocturnes. Classiquement lorsque les patients sont adressés en consultation de rhumatologie, celles-ci évoluent depuis plusieurs mois voir années.

Il existe un second tableau clinique qui est celui de l'épaule aiguë hyperalgique avec des douleurs insomniantes, invalidantes, d'installation brutale et une épaule pseudo-gelée. Il s'agit du tableau de résorption spontanée de calcification auquel peut s'associer aussi de la fièvre et un syndrome inflammatoire biologique. Le diagnostic différentiel important à éliminer est alors l'arthrite septique d'épaule. Ce tableau peut succéder au précédent.

1.1.2. DONNEES DE L'IMAGERIE

Le diagnostic étiologique signant la tendinopathie calcifiante est radiologique. Il associe donc un tableau clinique de conflit sous-acromial avec souvent des manœuvres de mise en tension des tendons de la coiffe douloureuses et la présence sur un examen d'imagerie d'une calcification concordante avec le tableau clinique.

Le bilan d'une douleur d'épaule comprendra de manière systématique un examen d'imagerie afin de rechercher une étiologie, qu'elle soit tendineuse avec la présence d'une calcification, osseuse avec un acromion agressif ou un articulaire avec une arthrose acromio-claviculaire par exemple. La radiographie simple et l'échographie de l'épaule sont des examens complémentaires de première intention^{5,12,27}.

La radiographie simple permettra d'évaluer les facteurs favorisants osseux d'un conflit sous-acromial, de dépister une arthrose de l'épaule, de détecter une calcification de la coiffe des rotateurs et de la caractériser. Le bilan standard doit comporter des clichés de face en rotation interne, externe et neutre ainsi qu'un profil de Railhac qui permet de voir l'articulation acromio-claviculaire et un profil de coiffe ou profil de Lamy. La classification de la société française d'arthroscopie²⁸ décrit 4 catégories de calcifications :

- Type A : calcification dense homogène à contour régulier
- Type B : calcification bien limitée mais nodulaire
- Type C : calcification floue mal limitée (résorption en cours)
- Type D : enthésopathies d'insertions

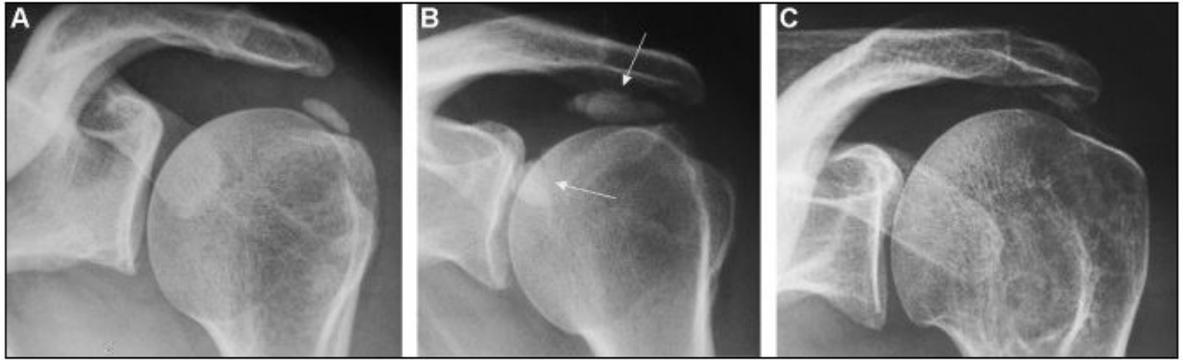


Figure 4. Radiographie d'épaule illustrant respectivement une calcification de Type A, B et C de la classification de Molé. Tiré de Clavert et Sirveaux pour la société française d'arthroscopie, revue de chirurgie orthopédique et réparatrice de l'appareil locomoteur. 2008

La radiographie simple, en plus de décrire ces calcifications, permet de localiser le tendon atteint et permet un suivi de l'évolution dans le temps²⁹.

L'échographie permet aussi de diagnostiquer et de classer les calcifications. Nous avons mené une étude dans le service qui montre une corrélation entre le type de calcifications à la radiographie et leurs caractéristiques échographiques (GARRAUD et al. Communication orale SFR 2016, annexe 1). Par ailleurs, elle permet de déterminer avec précision la zone tendineuse atteinte, d'évaluer l'état des tendons de la coiffe des rotateurs et d'apprécier le caractère inflammatoire lié à cette calcification par l'intermédiaire d'un signal doppler en son sein ainsi que la présence d'une bursite associée de la bourse sous-acromio-deltoïdienne²². L'échographie permet aussi le suivi des calcifications que l'on détecte de façon plus sensible qu'à la radiographie. Elle permet enfin la prise en charge thérapeutique. On décrit des calcifications de type arciforme avec cône d'ombre postérieur correspondant le plus souvent à des calcifications de type A, des calcifications nodulaires avec ou sans cône d'ombre postérieur, correspondant à des calcifications de type B et des calcifications hétérogènes floues, associées à des signes inflammatoires correspondant à des calcifications en voie de résorption. Les calcifications de type C sont des calcifications en cours de résorption^{22,30}.

Comparaison radiographie et échographie (1)

Classification	Arciforme	Nodulaire ou fragmentées
Type A	80%	21%
Type B	20%	79%

- Type arciforme dans 40%
- Type nodulaire dans 6,7%
- Type fragmenté avec cône d'ombre dans 50%

B. Le Goff et al. / Joint Bone Spine 77 (2010) 258–263

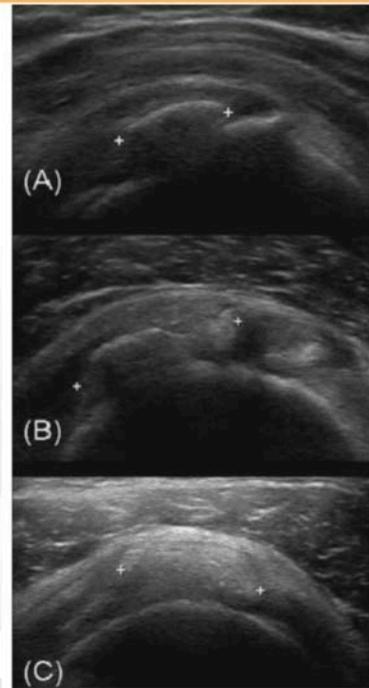


Figure 5. Comparaison et concordance radio et échographique sur les caractéristiques morphologiques des calcifications. D'après GARRAUD et al. Communication orale SFR 2016, annexe 1

1.1.3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique dépend beaucoup de l'évolution naturelle de la calcification. Le sujet de THIOCAL concerne les calcifications chroniques et denses associées à des douleurs mécaniques de conflit sous-acromial. Nous orienterons donc la stratégie de prise en charge sur ce tableau particulier.

Le premier traitement que l'on peut proposer est une prise en charge symptomatique, antalgique et kinésithérapique^{31,32}. En effet l'évolution naturelle des calcifications est favorable bien que cela puisse être très long du fait de la phase de résorption spontanée. Il peut donc être légitime de proposer cette solution à certains patients peu gênés ou vu peu de temps après un tableau très évocateur de résorption de calcification. Cependant ils ne constituent pas la majorité des patients adressés en rhumatologie qui présentent souvent des douleurs chroniques et invalidantes.

Une infiltration de la BSAD permet par ailleurs une amélioration sur le court terme mais l'efficacité ne se maintient généralement pas dans le temps après 3 mois, avec une récurrence des symptômes et la nécessité d'un traitement additionnel^{33,34}. Si l'on voit cependant le problème à l'inverse, une étude du service évaluant l'efficacité de cette infiltration sous contrôle radioscopique avait objectivé que 65% des patients

avaient nécessité une PFL dans les suites, donc un tiers d'entre eux avaient été finalement durablement soulagés par la simple infiltration de la BSAD³³. Cependant, il paraît maintenant assez clair que la disparition des symptômes au long cours est associée à la disparition de la calcification^{22,30,34}. La durée de suivi de l'étude ne permet pas de s'assurer que ces patients soulagés n'aient pas récidivé de leurs douleurs quelques temps après. D'autre part, on considère que les calcifications ne récidivent pas une fois leur disparition, il paraît donc légitime d'avoir cet objectif en vue.

Certaines équipes proposent un traitement par onde de choc qui génère une augmentation locale de pression dans les structures traversées ce qui permet de fragmenter les calcifications et d'activer une résorption spontanée³⁵. Cependant ce traitement est mal codifié avec des protocoles utilisant des intensités différentes et un nombre de séances nécessaires très variable selon les études. Elles ont tout de même montré une efficacité par rapport au placebo avec une disparition des calcifications allant de 21 à 100% selon les séries, surtout sur les protocoles à haute énergie. La tolérance de cette thérapeutique est par ailleurs bonne^{29,36}.

La troisième alternative est la ponction fragmentation lavage ou PFL dont il a été décrit plusieurs techniques. Il peut s'agir d'un simple Needling de la calcification qui permet d'induire une résorption spontanée de la calcification ou alors d'un lavage à une ou deux aiguilles^{37,38}. La technique utilisée dans le service est une technique à une aiguille (PL pédiatrique 18 gauge) avec un lavage par effet piston qui fait remonter du matériel calcique dans la seringue dont le contenu est régulièrement changé. La procédure s'arrête lorsque le liquide sous pression est clair. Les deux techniques (1 versus 2 aiguilles) ont été comparées et ont montré la même efficacité dans les études. La tolérance du geste est bonne. Il n'a pas été décrit de lésions tendineuses après le geste³⁹. Du fait de la possibilité (d'ailleurs souhaitée) de déclencher en plus de cela une résorption de la calcification qui est douloureuse, il est classique de terminer le geste par une infiltration de corticoïdes dans la BSAD. Certains auteurs ont suggéré que celle-ci puisse cependant limiter la possibilité de résorption de la calcification⁴⁰. Une étude est actuellement en cours dans le service pour répondre à cette question. (Protocole CALCECHO)

La prise en charge chirurgicale intervient en dernière intention. Les options envisagées sont l'acromioplastie, l'évacuation de la calcification ou la combinaison des deux. Elle est actuellement principalement réalisée sous arthroscopie^{41,42}. Les études récentes tendent à penser que le geste d'acromioplastie doit être réservé en plus de l'évacuation calcique chez les patients présentant une morphologie acromiale agressive⁴³. De manière intéressante, l'acromioplastie isolée est aussi associée à une disparition sur le long terme des calcifications⁴⁴.

3. LA GENESE DES CALCIFICATIONS DE LA COIFFE

Les calcifications d'apatite au niveau des épaules sont finalement des phénomènes relativement fréquents (cf. paragraphes précédents). Contrairement aux autres pathologies de la coiffe des rotateurs plutôt d'origine dégénérative, les calcifications ne sont pas associées à un travail manuel intense^{24,25}. Ces calcifications sont aussi volontiers bilatérales, dans 10% des cas⁴⁵, et préférentiellement localisées au niveau du tendon supraspinatus. Ces calcifications, contrairement aux calcifications ectopiques de l'insuffisant rénal, malgré une composition assez proche, ne sont pas liées à des troubles du métabolisme phospho calcique a priori. Le sang est saturé en hydroxyapatite entre autre du fait d'un pH supérieur à 7 ainsi que de la présence de calcium et de phosphore libres sanguin. Cependant le processus de cristallisation ne s'effectue normalement que dans des situations spécifiques sous contrôle d'activateurs et d'inhibiteurs. Les personnes présentant des calcifications intra-tendineuses pourraient présenter des déficits en certains inhibiteurs comme le phytate⁴⁶.

1.1. COMPOSITION DE LA CALCIFICATION DE LA COIFFE

Des dépôts calciques provenant de tendinopathies calcifiantes de la coiffe des rotateurs ont pu être analysés. Ils contiennent de l'apatite carbonatée faiblement cristallisée très proche des caractéristiques physico-chimiques de l'hydroxyapatite^{47,48}. L'analyse infrarouge de ces cristaux a permis de détecter des différences structurales entre les calcifications dures, les calcifications nodulaires et les calcifications molles en cours de résorption dans le rapport entre les apatites carbonatées de type A et B. La différence porte sur la localisation de l'ion CO_3^{2-} ^{45,46,49}. Ceci pourrait indiquer un processus de « maturation » de la calcification qui correspond cliniquement à l'histoire naturelle de la calcification depuis sa formation jusqu'à sa résorption^{25,45,50}. Ces dépôts sont aussi riches en protéines, en particulier l'ostéopontine qui est décrite comme un potentiel régulateur (inhibiteur) de la formation des dépôts calciques⁴⁶. Il s'agit actuellement de la seule protéine retrouvée de manière constante à l'analyse des calcifications²⁵.

1.2. HYPOTHESES SUR LEUR ORIGINE

La physiopathologie responsable de la formation de ces calcifications d'apatite au sein du tendon n'est pas encore comprise. Il existe cependant une hypothèse dominante supportée par les données histologiques actuelles. Uthoff pose l'hypothèse en 1975 que le processus de calcification débute par une métaplasie de ténocytes en cellules chondrocytes like au sein du tendon⁵¹. En effet, plusieurs études ont montré la présence de cellules d'allures chondrocytaires à proximité

immédiate des calcifications au sein des tendons atteints⁵¹⁻⁵⁴. Des analyses histologiques complémentaires ont aussi montré que la matrice extra cellulaire bordant ces calcifications était d'allure fibrocartilagineuse bien qu'elle ne contienne pas ou peu de collagène de type II^{52,54}. Il serait logique de penser que ces métaplasies puissent survenir en réponse à un stress physique tel qu'une compression du tendon au sein de l'espace sous-acromial. Ceci pourrait entraîner la modification de la structure tendineuse, un changement de composition de la matrice extra cellulaire et des métaplasies. Cependant ce facteur ne peut pas être le seul impliqué dans cette pathogénèse dans la mesure où ces calcifications ne sont pas associées à un travail manuel et surviennent préférentiellement chez des patientes jeunes²⁴. L'autre hypothèse qui reste à vérifier serait de penser que des cellules souches mésenchymateuses présentes au sein du tendon, sous l'influence de facteurs qui ne sont pas identifiés, pourraient se différencier en cellules cartilagineuses⁵⁵.

Le processus de minéralisation est lui un peu mieux appréhendé à l'heure actuelle. La minéralisation est un processus actif faisant intervenir des vésicules matricielles riches en enzymes telles que la phosphatase alcaline non spécifique de tissu et ainsi que du calcium et du phosphore sous forme ionisée. Le transport de ces vésicules fait intervenir des transporteurs de micro vésicules tel que les annexines pour le calcium et Pit-1/2 pour le phosphore⁵⁶. L'autre élément qui paraît impliqué dans ces calcifications serait la présence de phospholipides relargués provenant de débris cellulaires. En effet des complexes calcium-acidic-phospholipides-phosphates sont retrouvés en forte concentration dans les tissus contenant de l'hydroxyapatite. Il reste à identifier la cause initiale de l'inflammation responsable de la lyse cellulaire qui pourrait simplement être l'accumulation de cristaux d'apatite. Ces complexes phospholipidiques sont capables in vitro comme in vivo d'induire des dépôts d'apatite^{57,58}.

1.3. LES FACTEURS ASSOCIES A LEUR RESORPTION

Le dernier mystère concerne l'apparition de la phase inflammatoire de résorption. Les facteurs déclenchants ne sont actuellement pas connus²⁵. Cette phase de résorption fait cependant intervenir des cellules géantes multi-nucléées d'allure ostéoclastique exprimant TRAP et la cathepsine-K qui sont impliquées dans la résorption osseuse⁵⁹. Ces cellules sont retrouvées à proximité des calcifications lors des analyses histologiques. La libération de cristaux d'apatite, du fait de la résorption, induit par la suite une réaction inflammatoire qui fait intervenir l'inflammasome NLRP3 à l'instar de la goutte ou de la chondrocalcinose. Ceci entraîne le clivage de la pro IL-1b en IL-1b, qui est une des principales cytokines inflammatoires. In vivo comme in vitro, les cristaux d'apatite sont capables d'induire la production de cytokines pro inflammatoires par les monocytes⁶⁰⁻⁶⁴. Cependant il

semble nécessaire que ces cellules soient d'abord pré-stimulées par un agoniste des Toll Like Receptors (TLRs) tel que le LPS^{60,65}.

4. LE THIOSULFATE DE SODIUM (STS)

Le thiosulfate de sodium (STS), aussi appelé hyposulfate de sodium est une molécule dont la formule chimique est $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. Le préfixe thio en chimie indique qu'un atome d'oxygène a été remplacé par un atome de soufre. Son poids moléculaire est de 158.097g/mol. Il possède des propriétés de chélation, d'oxydoréduction, des propriétés acido-basiques et des propriétés de ligand. Il est utilisé dans des domaines variés comme agent fixateur⁶⁶.

A l'heure actuelle, 29 études portant sur le STS sont référencées sur clinical trial. Onze sont complétées, 5 ont été arrêtées et 2 ont été retirées. Sur ces 29 études, 11 portent sur la prise en charge des calcifications (principalement dans le contexte des calcinoses sous cutanées), 13 portent sur la prévention d'effets indésirables induits par la chimiothérapie dont la majeure partie sur la prévention de l'ototoxicité liée au cisplatine mais aussi sur la prévention de la thrombopénie et de l'aplasie (une étude pour chaque). Deux études portent sur la prévention de l'insuffisance cardiaque au cours de l'infarctus. Une dernière étude porte sur le profil pharmacologique du STS chez les insuffisants rénaux comparé à des volontaires sains.

1.1. UTILISATION DU STS EN DEHORS DE LA MEDECINE

Outre ses applications connues en médecine, c'est un agent utilisé dans des domaines très variés. Il entre notamment dans la composition du bain de fixation pour le développement des photographies argentiques. De façon plus triviale, il est aussi couramment utilisé par les boulistes pour vernir les boules de pétanques en leur conférant une couleur noire ou encore plus diminuer la concentration de chlore dans les piscines.

Cette dernière propriété a un intérêt historique majeur. En effet, en 1915 lors de la 2^{ème} bataille d'Ypres, l'armée allemande emploie pour la première fois des gaz de combats à grande échelle. Il s'agit de dichlore aussi connu sous le nom de Bertholite. La première mesure utilisée fut de mettre des sacs sur la tête couverts d'urine, l'ammoniac contenu dans l'urine servant à neutraliser en partie l'effet de ce gaz corrosif et irritant. Les Alliés ont rapidement développé des masques plus efficaces qui étaient recouverts de thiosulfate de sodium qui servait à neutraliser le gaz toxique⁶⁷.

Une autre utilisation intéressante du STS concerne l'extraction de l'or. Depuis la fin du 19^{ème} siècle, une des techniques les plus utilisées s'appelle la lixiviation. La

roche aurifère est pulvérisée et mélangée à une solution aqueuse contenant un agent qui peut dissoudre l'or qui sera ensuite récolté. Le STS est actuellement employé de plus en plus à la place du cyanure utilisé historiquement dont les métabolites sont beaucoup plus toxiques et polluantes (sources internet).

1.2. UN ANTIDOTE CONTRE LE CYANURE

L'utilisation la plus ancienne rapportée dans la littérature concernant le STS est son action d'antidote dans les empoisonnements au cyanure. Il continue d'être utilisé à l'heure actuelle dans le cocktail d'antidotes, associé à d'autres principes actifs. Le STS permet ainsi de transformer les métabolites du cyanure en thiocyanates beaucoup moins toxiques⁶⁸⁻⁷⁰.

1.3. UTILISATION EN ONCOLOGIE

Le STS est utilisé depuis les années 1990 dans la prévention de l'ototoxicité induite par le cisplatine dans la prise en charge de certains cancers. Le mécanisme d'action passe par la modification des métabolites du cisplatine en présence de STS pour des métabolites moins toxiques pour l'organisme. Une grande étude publiée récemment dans le Lancet a confirmé l'intérêt du STS dans cette indication^{71,72}.

1.4. QUELLE ACTION SUR LES CALCIFICATIONS ?

La première utilisation du STS dans la prise en charge des calcifications remonte aux années 1980. Le STS a d'abord été utilisé dans la prise en charge prophylactique des calculs d'oxalate de calcium récurrents. Le rationnel était de modifier la solubilisation des sels calciques en favorisant le thiosulfate de calcium qui est beaucoup plus soluble que les autres sels calciques (en particulier l'oxalate de calcium) et donc beaucoup moins pourvoyeur de calcifications. Le STS a d'ailleurs montré, dans cette indication, une nette diminution de la formation de cristaux d'oxalate de calcium⁷³. Devant ces constatations, le STS a été essayé dans les dépôts calciques associés à l'insuffisance rénale chronique terminale, en particulier dans la population dialysée^{74,75}. Depuis les années 2000, plusieurs séries de cas rapportent des améliorations cliniques avec des perfusions itératives de STS pendant de longues périodes dans le cadre de calciphylaxie ou de calcinose tumorales viscérales ou sous cutanées⁷⁶⁻⁸¹. Par ailleurs le STS a été aussi testé par injections locale⁸²⁻⁸⁵ ou en topique^{86,87}, plus ou moins associé à un traitement parentéral chez des patients porteurs de calcinose tumorale soit dans des contextes d'insuffisance rénale, soit dans des contextes de maladies inflammatoires notamment des calcinose associées à des dermatomyosites. Ils rapportent par ailleurs une bonne efficacité tant sur les douleurs que sur la régression des calcifications. Cependant toutes ces études restent des séries de cas avec des protocoles qui varient beaucoup parfois au sein d'une même série. Il n'existe à notre connaissance aucune étude prospective bien conduite ayant évalué l'efficacité du

STS et donc il n'y a pas de protocole encore clairement établi. Cependant ces études donnent aussi des données précieuses et concordantes sur la bonne tolérance du STS. Les effets indésirables principaux notés sont des troubles digestifs et des nausées. Il n'a pas été décrit dans les grandes séries de troubles ioniques majeurs ou de complications graves notamment infectieuses^{88,89}.

L'autre interrogation reste le mode d'action du STS. Il était supposé initialement que le STS se liait avec le calcium pour former le thiosulfate de calcium beaucoup plus soluble que les autres sels calciques et donc moins sujet à précipiter⁹⁰. Cependant O'Neill et al. ne retrouvent qu'une faible interaction entre les ions calcium Ca^{2+} et le STS⁸⁸. Dans leur étude, ils n'observent qu'une diminution de 4% de la calcémie ionisée ce qui correspond à une augmentation de 5% de la solubilité des sels calciques qu'ils interprètent comme insuffisante pour expliquer l'effet du thiosulfate sur les calcifications. De façon intéressante, ils ont aussi montré l'absence d'effet du thiosulfate pour inhiber la formation des cristaux d'hydroxyapatite ou pour dissoudre les calcifications vasculaires *in vitro*⁹¹. L'effet du STS dans cette étude n'était pas lié à ses propriétés anti oxydantes car le sulfate de sodium mis en culture prévient de manière similaire au STS la formation de calcifications dans leur modèle de cellules aortiques de rat. Enfin, 2 études rapportent bien une efficacité du STS indépendante de modifications du pH *in vitro* et *in vivo*^{91,92}. L'alcalose est cependant un phénomène favorisant les calcifications et l'acidose permet de diminuer la formation des calcifications dans des modèles animaux urémiques⁹³. Les dernières données sur les modifications du pH sont contradictoires dans les études, en effet Pasch retrouve quand même une acidose métabolique transitoire directement après l'administration de STS.

Au final, la physiopathologie du STS dans la modification ou la prévention des dépôts d'apatite n'est clairement pas établie et reste à explorer. Malgré l'absence de preuve fondamentale et d'explications sur son mécanisme d'action, les données cliniques expérimentales ainsi que des données de minéralisation *in vivo* comme *in vitro* confirment bien un effet du STS sur la prévention des calcifications. L'utilisation du STS reste intéressante dans les calcifications du patient dialysé ou dans les calcinoses tumorales par le simple fait que le traitement, en plus d'être bien toléré, ne souffre à l'heure actuelle que de très peu d'alternatives prometteuses.

5. RATIONNEL ET OBJECTIF DE L'ETUDE

A l'heure actuelle, le traitement qui paraît le plus adapté pour la prise en charge des douleurs chroniques liées à une calcification au sein d'un tendon de la coiffe des rotateurs est la PFL que l'on réalise le plus souvent sous contrôle échographique. Par ailleurs, il a maintenant été bien démontré que la disparition complète de la calcification est le principal facteur associé à l'amélioration des

patients. Il a aussi été montré que le principal facteur prédictif de l'échec d'une PFL est la dureté de la calcification (Type A de Molé), ceci pouvant être en lien avec la difficulté à extraire du matériel calcique. Il y a donc de la place dans l'arsenal thérapeutique pour de nouvelles alternatives dans la prise en charge de ces calcifications denses, d'autant qu'il est aussi bien montré que ces calcifications denses présentent souvent une évolution naturelle plus longue et ne se résorbent pas toujours complètement³⁸.

Le thiosulfate de sodium est une molécule utilisée avec succès malgré l'absence d'informations claires sur son mode d'action dans la prise en charge des calcifications ectopiques d'apatite. Il est déjà utilisé en néphrologie par voie intraveineuse pour la prise en charge des calciphylaxies avec un effet parfois spectaculaire et il a aussi été utilisé avec succès lors d'injections intra-lésionnelles dans des contextes de calcinose sous-cutanée. Il n'a pas non plus été décrit d'effets indésirables notables lors de l'utilisation de ce produit dans les études. Dans la mesure où l'on peut penser que la PFL est plus efficace lorsqu'on parvient à extraire du matériel calcique et que le thiosulfate permet de dissoudre des calcifications sous-cutanées par injection intra-lésionnelles. **Nous avons voulu évaluer la tolérance et l'efficacité de l'association de la PFL à l'injection de thiosulfate de sodium chez des patients présentant des calcifications de Type A,** classiquement plus difficiles à prendre en charge, en observant l'efficacité à 1 mois du traitement sur la diminution de la taille de la calcification à la radiographie standard. L'objectif de cette étude de phase 2 était aussi d'évaluer la tolérance de cette intervention et d'évaluer l'évolution sur le plan de la gêne fonctionnelle et des douleurs à J7, 1 et 3 mois de l'intervention.

ARTICLE

Tolerance and effect of Sodium Thiosulfate in Calcific Tendinitis of the Rotator Cuff

Darrieurtort-Laffite C^{1,2}, Bertrand-Vasseur A³, Garraud T¹, Planche L⁴, Le Goff B^{1,2}

1. Rheumatology Departement, Hôtel-Dieu, Nantes France
2. INSERM UMR1238, Bone Sarcoma and remodeling of calcified tissue, Nantes, France
3. Radiology Departement, Hôtel-Dieu, Nantes France
4. Biometrics and statistic Platform, Hôtel-Dieu, France

E-mail:

benoit.legoff@chu-nantes.fr

Christelle.darrieurtort@chu-nantes.fr

Axelle.bertrand@chu-nantes.fr

thomas.garraud@me.com

lucie.planche@chu-nantes.fr

Word count: 3447

Corresponding author: Benoit Le Goff, Service de Rhumatologie, Hôtel-Dieu, Nantes.

Tel: +33 2 40 08 48 21

Fax: +33 2 40 08 48 30

ABSTRACT

Background: Calcific tendinitis of the rotator cuff is one of the most common causes of shoulder pain. Ultrasound guided percutaneous lavage of calcific tendinopathy is performed when conservative treatments have failed. Sodium thiosulfate (STS) has recently been used with success in the treatment of tumoral calcinosis. The goal of this phase II study was to assess the tolerance and the feasibility of STS lavage of calcific tendinopathy. We also studied its effect on the radiographic evolution of the calcium deposit.

Methods: We included only patient with type A (hard) calcifications. Patients were treated with puncture and lavage followed by injection of STS in the calcification. VAS pain at rest and during activities (0-100; mm), ultrasound and X-ray were evaluated at 1 week, 1 and 3 months. Based on the literature, we expected than more than 60% of the patients would have more than 50% of decrease in their calcification size at 1 month.

Results: A total of 17 patients were included. Baseline VAS at rest and during daily activities was a mean 40.2 +/-25.9 and 65.5 +/-21.6 respectively. All patients underwent the entire procedure with no adverse event. Calcium backflow could be obtained in 15 patients (88.2%). Five patients (30%) had more than 50% decrease of their calcific deposit at 1 month and 8 (47%) patients at 3 months. VAS pain during activities and at rest decreased significantly at 3 month r ($p=0.0004$; $p=0.001$).

Conclusion: Overall, STS was well tolerated with no side effect occurring during the procedure and the follow-up. However, in this preliminary work, no significant effect on calcium disappearance could be demonstrated. New studies using larger volume and repeated injections of STS are needed to explore this interest of STS in the treatment of calcific tendinopathy.

Clinical trial registration number: NCT02538939

Keywords: Rotator cuff; Calcific tendinitis; Open label study; Ultrasound guided percutaneous lavage; Sodium Thiosulfate.

INTRODUCTION

Calcific tendinitis of the rotator cuff is one of the most common causes of shoulder conditions, affecting about 10 to 42% of patients referred for a painful shoulder (1-4). It is characterized by calcium phosphate crystal deposition in the rotator cuff. Its pathogenesis and etiology remains unclear and the mechanisms leading to this pathological mineralization are still largely unknown (5). This disorder can lead to a chronic pain during daily or professional activities and to a restriction of range of motion. During the disease, spontaneous resorption can occur with migration of apatite crystals into the subacromial bursa causing severe pain and restriction of movement. Factors associated with the development of symptoms are still unclear although the size and presence of a bursitis on imaging have been shown to be associated with pain (6).

Ultrasound guided percutaneous lavage (UGPL or barbotage or irrigation) of calcific tendinopathy is indicated when conservative treatments (physiotherapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs) have failed (7). At this stage, extracorporeal shock wave therapy (ESWT) or subacromial corticosteroid injection can also be discussed (8). However, a recent network meta-analysis has shown that UGPL could be the treatment of choice compared to the other nonsurgical options such as ESWT or SAI (9). Arthroscopic removal of the calcific deposit is considered as a second line therapy after failure of UGPL or ESWT (10,11).

Efficacy of UGPL depends on the type of calcification. Calcific deposits can be differentiated in hard calcifications, usually dense on X-Ray with an acoustic shadow on US, and soft calcifications, with more heterogeneous or faint contours without acoustic shadowing (1). Yoo et al. observed failure only in patients presenting with a dense and homogeneous calcification type A according to the Molé Classification (12). Krasny et al. also showed that outcome after needling and/or ESWT was worse in case of dense calcifications, with only 30% of success compared to 61% in patients with soft calcification (13). These failures are most of the time explained by the persistence of the calcific deposit. In line with this, Del Castillo et al. found a positive correlation between the decrease of the size of the calcification and the pain score over time; as the calcification became smaller, the pain became less intense (14).

Several approaches are currently used to facilitate the extraction of the calcification. It has been shown that lavage with warm saline heated at 42°C reduced the procedure duration and improved calcification dissolution (15). Another randomized controlled study recently reported that lavage with a 2 needle approach also shortened the procedure in hard calcification (16). However, none of these studies showed an impact on the rate of calcification elimination. Other strategies are therefore needed to treat hard calcification of the rotator cuff.

Sodium thiosulfate (STS) ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) is primarily used to prevent and treat cyanide poisoning (17). Intravenous STS is also used off-label to treat calciphylaxis leading to a significant decrease of soft-tissue and vascular calcifications (18,19). However, its systemic use may be limited by adverse effects, such as gastrointestinal upset, metabolic acidosis, and sodium overload. Thus, alternative local approaches have been developed. Recent reports have shown the interest of topical STS in the treatment of calciphylaxis (20), tumoral calcinosis associated with connective tissue disease, pseudohypoparathyroidism or hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis (21,22). For instance, a daily application of topical STS on the calcific lesions of patients with hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis led to their decrease after 5 months of treatment. Topical application of STS has also showed an anti-inflammatory effect in patients with calcinosis cutis secondary to connective tissue disease and radiodermatitis (23-25). Because deeper calcific deposits are unlikely to be reached by topical therapeutic agents, some authors performed intralesional STS injections in patients with localized cutaneous calciphylaxis (26). They observed a complete healing of ulcers and remission of disease with only transient localized discomfort during injection. Despite these promising results, the exact mechanisms by which STS is able to dissolve ectopic calcifications remain still unclear (27).

These preliminary results prompted us to study the interest of STS in the treatment of calcific tendinitis. As dense calcifications are associated with higher risk of failure of UGPL, we selected these patients to perform a lavage followed by an intralesional injection of STS. The objective of our study was to evaluate the tolerance and the feasibility of sodium thiosulfate lavage in the treatment of calcific tendinitis. We also assessed its effect on clinical symptoms and radiographic evolution of the calcific

deposit. We hypothesized that sodium thiosulfate would be well-tolerated and fastened the elimination of the calcific deposit in patients with dense calcifications.

METHODS

The current study was a prospective, monocentric, phase II, single group, open label study conducted at the Nantes University hospital, France (NCT02538939; Registration date: September 2, 2015). The protocol was approved by institutional medical and ethics review boards, and all participating patients signed informed consent forms.

Study population

We included patients referred to the rheumatology department for the treatment of a calcific tendinitis. Inclusion criteria were the following: age over 18 years old; pain for more than 3 months; worsening of symptoms with activities above shoulder level; minimum one the 3 following impingement positive clinical tests (Yocum, Hawkins, Neer); calcification > 5 mm in size on the standard anteroposterior (AP) radiographs. We included only type A calcification according the Molé Classification (28). We excluded patients on the following criteria: allergy to sodium metabisulfite, asthma, chronic renal disease (creatinine clearance <30 ml/min), Type B or C calcification according the Molé Classification, other shoulder disease (glenohumeral or acromioclavicular osteoarthritis, rotator cuff tear, rheumatoid arthritis); previous percutaneous irrigation of the same calcification.

Baseline clinical, radiological and ultrasonographic evaluation

We recorded the main demographic characteristics: medical history, occupation, dominant hand, presence of nocturnal pain, and day off-work because of the shoulder pain. VAS pain at rest and during activities, shoulder range of motion, DASH score, and EQ5D quality of life VAS score was also recorded (29,30). X-Ray of the affected shoulder was performed (anteroposterior view in neutral, internal and external rotation and lateral scapula view). Calcifications types were classified according to Molé et al (A: dense, well defined and circumscribed; B: dense, well-defined and segmented; C: transparent and nonhomogeneous). Surface of the calcification was measured on the view where the calcification appears the largest. The same view was used for all measurements during follow-up. Density of the

deposit was evaluated on the same view. All the measurements were made by an experienced musculoskeletal radiologist blinded from the clinical status (ABV). We used the Picture Archiving and Communication System (PACS) with automated distance, surface and density calculation.

US evaluation of the affected shoulder was performed using a Toshiba Applio 500 using a 5-14 MHz linear probe (14L5). We recorded the maximum size of the calcic deposit in axial and longitudinal view. Calcific shoulder plaques were classified into 4 types based on their morphology, as previously described (31,6): 1. Arc-shaped (an echogenic arc with clear shadowing); 2. Fragmented or punctate (at least 2 separated echogenic spots or plaques) with shadowing); 3. Fragmented or punctate without shadowing; 4. Nodular (an echogenic nodule without shadowing). Presence of a bursitis (>2 mm thickening of the SAB (32)) and power Doppler signal in and around the calcification was recorded. For power Doppler imaging, the pulse repetition frequency was set at 2.4 cm/s and the color gain at the most sensitive level before the appearance of noise. The color flow signal intensity was graded on a scale of 0 to 3, where 0 represents no signal, 1 = mild (weak, spot-like color flow signal), 2 = moderate (a few rod-like color flow signals), and 3 = severe (multiple rod-like or linear color flow signals).

Intervention

All patients underwent a baseline clinical, X-Ray and US evaluation by rheumatologists with 11 years (BLG) and 5 years (CDL) experience in US and US-guided interventions. Patients were treated with a US-guided single needle technic. After sterile preparation, local anesthesia was performed under US guidance. A total of 10 mL of lidocaine 1% was injected in the subcutaneous tissues, the subacromial bursa and over the surface of the calcific deposit. A 21 G pediatric spinal needle was used for the procedure to prevent needle clogging by calcific debris (33). Indeed, introduction of the needle with the stylet prevents the needle to be clogged. Once the needle tip was inside the calcification, the stylet was removed and the lavage could start. When backflow of calcific material could be identified in the syringe, lavage of the deposit was performed using sodium thiosulfate 25 % (Dr Franz Köhler Chemie): a volume of 1 mL of sodium thiosulfate was prepared in a syringe and successive propulsion and aspiration was performed. The procedure was repeated until the backflow becomes clear. At the end of the procedure 1 mL (250 mg) of thiosulfate

was injected inside the calcific deposit. Finally, 1.5 mL of cortivazol (ALTIM®, Sanofi-Aventis) was injected in the SAB. X-Ray of the shoulder was performed just after the procedure.

Patients were treated with diclofenac (75 mg LP twice daily) and paracetamol (1000 mg, 4 times a day) for 48 hours then only if needed. Routine use of the shoulder was allowed without restrictions and all patients had one week off-work.

Follow-up

All patients had follow-up visits at 1 week, 1 month and 3 months after intervention. At each time point, VAS pain at rest and during activities, shoulder range of motion, and DASH score was recorded. EQ5D quality of life VAS score was also recorded. X-Ray of the affected shoulder was performed at each time point and evaluated as previously described. Care was taken to use the exact same settings (mAs;kV) to allow a proper comparison of the calcific deposit between each evaluation. The evolution of the calcific deposit was evaluated using a semi-quantitative score as followed: 0: no change or minimal changes; 1: decrease size of the calcification less than 50%; 2: decrease of the calcification between 50 and 90%; 3: more than 90% decrease size or disappearance of the calcification. Surface of the calcification was measured on the same view than at baseline. US of the affected shoulder was performed as previously described.

Sample size calculation

Our hypothesis was that lavage followed by intra-calcic injection of STS could fasten the dissolution of the calcific deposit. In view of the short half-life of this molecule we hypothesized that this would happen within the first month after the procedure. Therefore, we chose to assess our primary objective at 1 month. Few studies have evaluated the short term radiographic evolution after lavage. For sample size calculation, we used the results of a randomized controlled study previously performed in our department that compared lavage versus surgery and control (34). All patients underwent an X-Ray evaluation at 1 month. In the lavage group, 9/25 calcifications (36%) had more than 50% decrease of their surface at 1 month. We hypothesized that sodium thiosulfate would increase this percentage to 60%. We used A'Hern plan to calculate the sample size. With a minimal efficacy percentage (p_1) of 60% and a maximal inefficacy percentage (p_0) of 30%, using a one-way

analysis, an alpha risk of 5% and a power of 80%, we calculated that 17 patients would be necessary. Efficacy of the treatment would be demonstrated if 9 out of 17 patients had more than 50% decrease size of their calcification.

Statistical Analysis

Continuous data were presented using means and standard deviations or medians and ranges, where appropriate. Qualitative data are presented as number in percentage. Graphs are presented with the mean and 95% intervals estimate. Comparison of the evolution of the scores during the different time points was performed using a mixed linear model.

RESULTS

Baseline clinical characteristics

A total of 17 patients were included. Mean age was 50 +/-11 years. There were 9 female (52.9%). Eleven (64.7%) had previous SAB steroid injections but more than one month before inclusion in the study. Height (47.1%) had a physical occupation with repetitive movements of the upper arm. Two patients (14.3%) were off-work because of their shoulder pain. Clinical tests for subacromial impingement were positive in 17 (100%), 16 (94%) and 14 (82.4%) for the Yocum, Hawkins and Neer tests respectively. The other baseline characteristics are summarized in table 1.

Baseline radiographic and US evaluation

All patients had a type A type calcification according to Molé classification. Two patients (11.8%) had more than one calcification in the affected shoulder. Mean surface on radiography was 80.7 mm² +/-52.4 and the calcification longest size was 18.8+/-7.1 mm. Mean size of the calcification in axial and longitudinal view using ultrasound was 14.3 +/-6 mm and 17.9+/-7.1 mm respectively. The other radiological and ultrasonographic characteristics are summarized in table 2.

Procedure

All patients underwent the entire procedure. Calcium backflow could be obtained in 15 patients (88.2%) allowing lavage with sodium thiosulfate. A small amount of calcium could be aspirated in 8 cases (53.3%) whereas a large quantity could be extracted in 7 cases (46.7%). Ease of calcium dissolution was not changed with

sodium thiosulfate lavage compared to our experience with saline solution. At the end of the procedure all patients received an intra-calcific injection of 1 mL of sodium thiosulfate followed by 1.5 mL of cortivazol injection in the SAB. One patient had a mild and transient vasovagal reaction. No adverse effect (allergy, pain) was recorded during the procedure or the follow-up. There were no cases of frozen shoulder.

Radiological and ultrasonographic follow-up

Our primary outcome was the percentage of patients with more than 50% decrease of their calcification at 1 month (Table 3). Only one patient had a significant radiological change of its calcification just after the procedure. At day 7, 6 patients had significant changes with only one with more than 50% decrease in calcification surface. At 1 month, we found that 5 patients (30%) had more than 50% decrease of their calcific deposit. Finally, 8 (47%) patients had more than 50% decrease of their calcific deposit at 3 months.

The surface of the calcification decreased during the follow-up, from 80.7 ± 52.4 at baseline to 53.1 ± 25.5 at 3 months but this result was not statistically significant ($p=NS$) (Figure 1). The number of patients with bursitis decreased from 6 patients (35.2%) at baseline to 3 patients (17.6%) at day 7, and months 1 and 3. Doppler signal was present in 7 patients at baseline (41.1%) and in 4 (23.5%), 10 (58.8%) and 8 patients (47%) at day 7, 1 and 3 months respectively.

Clinical follow-up

The course of clinical scores is displayed in figure 2. VAS pain during activities and at rest decreased significantly from 65 ± 22 and 40.2 ± 26 at baseline to 37.8 ± 31 and 24.1 ± 24 at 3 months respectively ($p=0.0004$; $p=0.001$) (figure 2). However, this improvement was higher at 1 month with a relative recurrence of the symptoms at 3 months. The DAS score improved during time from 45.5 ± 17 at baseline to 22.7 ± 19 and 22.1 ± 18 at 1 and 3 months respectively ($p=0.0004$). Finally, the EQ5D VAS remained stable between inclusion and 3 months (76 ± 19 and 75.5 ± 20 respectively) after a transient improvement at 1 month (82.9 ± 12) ($p=NS$).

DISCUSSION

In this phase II study, we demonstrated that lavage with STS was feasible and well tolerated in the short as in the long term. However, we did not observe a significant effect of STS nor on the ease of calcific deposit dissolution or on the short and mid-term radiographic evolution of the calcification. We found that 29.4% (IC95%: 12.4%-52.2%) of the patient had more than 50% decrease of the calcification size at 1 month. This result is comparable to the one expected with a lavage using a saline solution.

Local or systemic treatments with STS have shown their efficacy in several calcific deposit disorders (calciphylaxis, calcinosis associated with connective tissue disease, hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis)(21,22,35). In view of the deep location of the calcifications in the rotator cuff, we chose to inject STS directly inside the calcific deposit under real-time US guidance. Indeed, local delivery of sodium thiosulfate prevents the potential adverse effects of IV administration, such as hypotension, metabolic acidosis, or gastrointestinal upset. On the other hand, topical application would not allow the diffusion of the molecule to the calcification. To our knowledge, only one study has used intralesional injection of STS in patients with refractory cutaneous calciphylaxis (35). In a series of 4 patients, repeated injections (3 to 14, every week or every other week) of 1 to 4 mL of STS (250 mg/mL) led to a healing of the ulcers in all patients. The injections were well tolerated. A main difference with our study is that the injections were repeated. In view of these results, we can hypothesize that several STS injections might be necessary to induce a decrease in the calcification size and induce its dissolution. However, US-guided lavage is more invasive than a simple sub-cutaneous injection with potential iatrogenic risks (36). Therefore, we chose in this preliminary study to test a single injection and lavage that appeared to be the safer option.

We chose to include only type A calcifications. Indeed, this type of calcification is known to be associated with an increased risk of treatment failure and of a second procedure due to the persistence of the calcific deposit (37). Interestingly, despite their dense aspect on X-Ray, we could still obtain a large amount of calcium in almost half of the cases, with only 2 patients for which no extraction of calcium has been possible at all. Some calcifications dense on X-Ray were in fact already partly fragmented on US but still presented with an acoustic shadowing artifact. The

dissociation between US and X-Ray appearance of the calcific deposit has already reported, the most predictive factor for a good clinical evolution being the absence of acoustic shadowing (1). However, despite this good rate and quantity of calcium backflow during the lavage, the radiographic evaluation at 1 month was not different from the one expected with saline solution.

Despite the lack of efficacy of STS on the radiographic evolution of the calcification, we observed an overall significant clinical improvement as shown by the improvement of the patients VAS scores (at rest and during activities) and in the DASH score. However, a mild recurrence of the pain occurred in our study at 3 months as already observed by other authors (6,37). This recurrence can occur after a mean 15 week (5-28 weeks) and last a mean 6 weeks (2-20 weeks)(37). It is thought to be associated with the resorption of the calcification and occur when the steroid injection effect vanished. One of the interests of a faster removal of the calcific deposit with STS would have been to prevent or shorten this recurrence phase.

Finally, our main objectives was to evaluate the tolerance of local injections of STS in the rotator cuff tendons. Intravenous use of this molecule in patients with calciphylaxis was associated with secondary effects such as self-limiting nausea, vomiting, headache, blood pressure variation and asthma (21). We did not observe any of these systemic effects during or after the lavage/injection. Moreover, follow-up of US imaging did not reveal any local change such as an increased rate of bursitis or Doppler Signaling that remained stable during time. Our results are in accordance with other studies reporting a good tolerance of topical application or sub-cutaneous injection of thiosulfate (21,22,35).

Our study has several limitations. First, as mentioned earlier, we performed only one lavage with STS per patient. It is not excluded that multiple injections would be needed to observe a significant change in the size of the calcification. Second, this was a feasibility phase II study with no control group. Our main hypothesis was based on our experience and on the rate of radiographic disappearance of the calcific deposit reported in the literature. A controlled study comparing STS and serum would be needed to definitely conclude on the absence of effect of STS. Third, we used a single needle technic with a 21 G needle as performed routinely in our department and described by Aina et al (38). It has been suggested that the use of a

two-needle procedure might be more suitable for dense calcifications. However, a recent study has shown that this type of procedure did not change the ease of calcium dissolution or the clinical evolution despite a shorter duration of the procedure in case of dense calcification (16).

CONCLUSION

Overall, our study is the first to evaluate the tolerance and efficacy of sodium thiosulfate for the treatment of the calcifications of the rotator cuff. This treatment was well tolerated with no side effect occurring during the procedure and the follow-up. We could not demonstrate a significant effect of one STS lavage and injection in patients with dense calcification. New studies using larger volume and repeated injections of STS will be needed to definitely conclude on the interest of this molecule in the treatment of calcific tendinitis.

Abbreviations:

STS: Sodium thiosulfate

VAS: Visual Analogue Scale

UGPL: Ultrasound guided percutaneous lavage

ESWT: extracorporeal shock wave therapy

Ethics approval and consent to participate

The protocol was approved by our local medical comity, the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM; ref 141584A-32) and ethics review boards (Comité de Protection des Personnes (CPP); ref 09/15), and all participating patients signed informed consent forms.

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and material

The datasets generated and/or analysed during the current study are not publicly available but are available from the corresponding author (GH) on reasonable request

Competing interests

The authors declare that they have no competing interest

Funding

This work has been supported by a grant from the Nantes University Hospital (AOI2014)

Authors' contributions

CDL, LP, TG, BLG designed the study and interpreted data. ABV interpreted the X-Ray. CDL, TG and BLG performed the procedure. LP made the statistical analyses. CDL, LP and BLG wrote the manuscript. All authors critically revised different versions of the manuscript, and all authors read and approve the final version of the manuscript. BLG is the corresponding author.

Acknowledgements

We would like to acknowledge Karine Fajoles and Peggy Ageneau for their help in the follow-up of the patients

REFERENCES

1. Farin PU, Jaroma H. Sonographic findings of rotator cuff calcifications. *J Ultrasound Med.* 1995;14:7–14.
2. Friedman MS. Calcified tendinitis of the shoulder. *Am J Surg.* 1957;94:56–61.
3. Harmon PH. Methods and results in the treatment of 2580 painful shoulders, with special reference to calcific tendinitis and the frozen shoulder. *Am J Surg.* 1958;95:527–44.
4. Louwerens JK, Sierevelt IN, van Hove RP, et al. Prevalence of calcific deposits within the rotator cuff tendons in adults with and without subacromial pain syndrome: clinical and radiologic analysis of 1219 patients. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015;24:1588–93.
5. Darrieutort-Laffite C, Blanchard F, Le Goff B. Calcific tendonitis of the rotator cuff: From formation to resorption. *Joint Bone Spine.* 2017 Nov 28. (Epub ahead of print) PMID: 29195923; doi: 10.1016/j.jbspin.2017.10.004
6. Le Goff B, Berthelot JM, Guillot P, et al. Assessment of calcific tendonitis of rotator cuff by ultrasonography: comparison between symptomatic and asymptomatic shoulders. *Joint Bone Spine.* 2010;77:258-63
7. de Witte PB, Selten JW, Navas A, et al. Calcific tendinitis of the rotator cuff: a randomized controlled trial of ultrasound-guided needling and lavage versus subacromial corticosteroids. *Am J Sports Med.* 2013;41:1665-73.
8. Wang CJ, Yang KD, Wang FS, Chen HH, Wang JW. Shock wave therapy for calcific tendinitis of the shoulder: a prospective clinical study with two-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2003;31:425-30.
9. Balke M, Bielefeld R, Schmidt C, Dedy N, Liem D. Calcifying tendinitis of the shoulder: midterm results after arthroscopic treatment. *Am J Sports Med.* 2012;40:657-61.
10. Louwerens JK, Veltman ES, van Noort A, van den Bekerom MP. The Effectiveness of High-Energy Extracorporeal Shockwave Therapy Versus Ultrasound-Guided Needling Versus Arthroscopic Surgery in the Management of Chronic Calcific Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review. *Arthroscopy.* 2016;32:165-75.
11. Arirachakaran A, Boonard M, Yamaphai S, Prommahachai A, Kesprayura S, Kongtharvonskul J. Extracorporeal shock wave therapy, ultrasound-guided percutaneous lavage, corticosteroid injection and combined treatment for the treatment of rotator cuff calcific tendinopathy: a network meta-analysis of RCTs. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2017;27:381-390.

12. Yoo JC, Koh KH, Park WH, et al. The outcome of ultrasound-guided needle decompression and steroid injection in calcific tendinitis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010;19:596-600.
13. Krasny C, Enenkel M, Aigner N, et al. Ultrasound-guided needling combined with shock-wave therapy for the treatment of calcifying tendonitis of the shoulder. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87:501-7.
14. Del Castillo-González F, Ramos-Alvarez JJ, Rodríguez-Fabián G, González-Pérez J, Jiménez-Herranz E, Varela E. Extracorporeal shockwaves versus ultrasound-guided percutaneous lavage for the treatment of rotator cuff calcific tendinopathy: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016;52(2):145-51.
15. Sconfienza LM, Bandirali M, Serafini G, et al. Rotator cuff calcific tendinitis: does warm saline solution improve the short-term outcome of double-needle US-guided treatment? *Radiology.* 2012;262:560-6.
16. Orlandi D, Mauri G, Lacelli F, et al. Rotator Cuff Calcific Tendinopathy: Randomized Comparison of US-guided Percutaneous Treatments by Using One or Two Needles. *Radiology.* 2017;285:518-527.
17. Reade MC, Davies SR, Morley PT, Dennett J, Jacobs IC, Australian Resuscitation Council. Review article: management of cyanide poisoning. *Emerg Med Australas.* 2012;24:225–238.
18. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:1104–1108.
19. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, Wang W, Hymes J, Lacson E Jr. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1162-70.
20. Ossorio-García L, Jiménez-Gallo D, Arjona-Aguilera C, Linares-Barrios M. Intralesional Sodium Thiosulfate to Treat Calciphylaxis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:359-62.
21. Jost J, Bahans C, Courbebaisse M, Tran TA, Linglart A, Benistan K, et al. Topical Sodium Thiosulfate: A Treatment for Calcifications in Hyperphosphatemic Familial Tumoral Calcinosis? *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2810-5.
22. Guignonis V, Bahans C, Ea K, et al. Treatment of heterotopic ossifications secondary to pseudohypoparathyroid. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76:183-4.
23. Del Barrio-Díaz P, Moll-Manzur C, Álvarez-Veliz S, Vera-Kellet C. Topical sodium metabisulfite for the treatment of calcinosis cutis: a promising new therapy. *Br J Dermatol.* 2016;175:608-11.

24. Ratsimbazafy V, Bahans C, Guignon V. Dramatic diminution of a large calcification treated with topical sodium thiosulfate. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3826.
25. Smith GP. Intradermal sodium thiosulfate for exophytic calcinosis cutis of connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:e146–7.
26. Strazzula L, Nigwekar SU, Steele D, et al. Intralesional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *JAMA Dermatol.* 2013;149:946-9.
27. O'Neill WC. Sodium thiosulfate: mythical treatment for a mysterious disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1068-9.
28. Mole D, Kempf JF, Gleyze P, la Societe Francaise d'Arthroscopie. Resultats du traitement arthroscopique des tendinopathies non rompues de la coiffe des rotateurs. 2e partie: les calcifications de la coiffe des rotateurs. *Rev Chir Orthop.* 1993;79:532e41.
29. Fayad F, Lefevre-Colau MM, Macé Y, et al. Validation of the French version of the Disability of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire (F-DASH). *Joint Bone Spine.* 2008;75:195-200.
30. Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C. Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand). The Upper Extremity Collaborative Group (UECG). *Am J Ind Med.* 1996;29:602-8.
31. Chiou HJ, Chou YH, Wu JJ, et al. The role of high-resolution ultrasonography in management of calcific tendonitis of the rotator cuff. *Ultrasound Med Biol.* 2001;27:735-43.
32. van Holsbeeck M, Strouse PJ. Sonography of the shoulder: evaluation of the subacromial-subdeltoid bursa. *Am J Roentgenol* 1993;160:561-4
33. Jelsing EJ, Maida E, Smith J. A simple technique to restore needle patency during percutaneous lavage and aspiration of calcific rotator cuff tendinopathy. *PM R.* 2013;5:242-4.
34. Maugars Y, Varin S, Gouin F, et al. Treatment of shoulder calcifications of the cuff: a controlled study. *Joint Bone Spine.* 2009;76:369-77.
35. Arakaki R, Kroshinsky D. Treatment of cutaneous dystrophic calcification with intralesional sodium thiosulfate. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:AB73.
36. Sconfienza LM, Randelli F, Sdao S, Sardanelli F, Randelli P. Septic bursitis after ultrasound-guided percutaneous treatment of rotator cuff calcific tendinopathy. *PM R.* 2014;6:746-8.
37. del Cura JL, Torre I, Zabala R, et al. Sonographically guided percutaneous needle lavage in calcific tendinitis of the shoulder: short- and long-term results. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:W128-34.

38. Aina R, Cardinal E, Bureau NJ, Aubin B, Brassard P. Calcific shoulder tendinitis: treatment with modified US-guided fine-needle technique. *Radiology*. 2001;221:455-61.

Tables:**Table 1.** Demographics and baseline clinical characteristics

Baseline characteristics	All patients (n=17)
Age (years)	50 +/- 11
Sex, male/female	8/9
Affected side, right/left, n	11/6
Dominant side, right/left, n	15/2
Nocturnal pain, yes/no, n	12/5
VAS at rest (0-100), mean +/- SD, (min-max)	40.2 +/-25.9 (3-78)
VAS during activities (0-100), mean +/- SD, (min-max)	65.5 +/-21.6 (27-91)
DASH Score, mean +/-SD, (min-max)	45.5 +/-16.7 (10.8-65)
VAS EQ5D (0-100), mean +/-, (min-max)	76.1 +/-18.7 (30-98)

Table 2. Baseline findings with radiographic and US evaluation

Baseline characteristics	All patients (n=17)
<i>Radiographic characteristics</i>	
Affected tendon	
Supraspinatus, n , (%)	12 (70.6%)
Infraspinatus, n, (%)	5 (29.4%)
Calcification longest size, mm +/- SD (min-max)	18.8+/-7.1 (12.1-35.8)
Calcification area (mm ²), mean +/-SD (min-max)	80.7 +/-52.4 (10.7-222.4)
<i>US characteristics</i>	
Homogeneous with acoustic shadow n, %	11 (64.7%)
Fragmented with acoustic shadow n, %	6 (35.3%)
Maximal length in axial view (mm), mean +/-SD (min-max)	14.3 +/-6 (6.8-27.8)
Maximal length in longitudinal view (mm), mean +/-SD (min-max)	17.9+/-7.1 (9.1-35.9)
Bursitis, Yes/no, n	6/11
Doppler signal	
Grade 0	10 (58.8%)
Grade 1	5 (29.4%)
Grade 2	2 (11.7%)

Table 3. Radiological evolution after lavage with sodium thiosulfate assessed by a semi-quantitative score

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%)	5 (29.4%)	8 (47%)

Figure 1. Evolution of the calcification surface during the follow-up

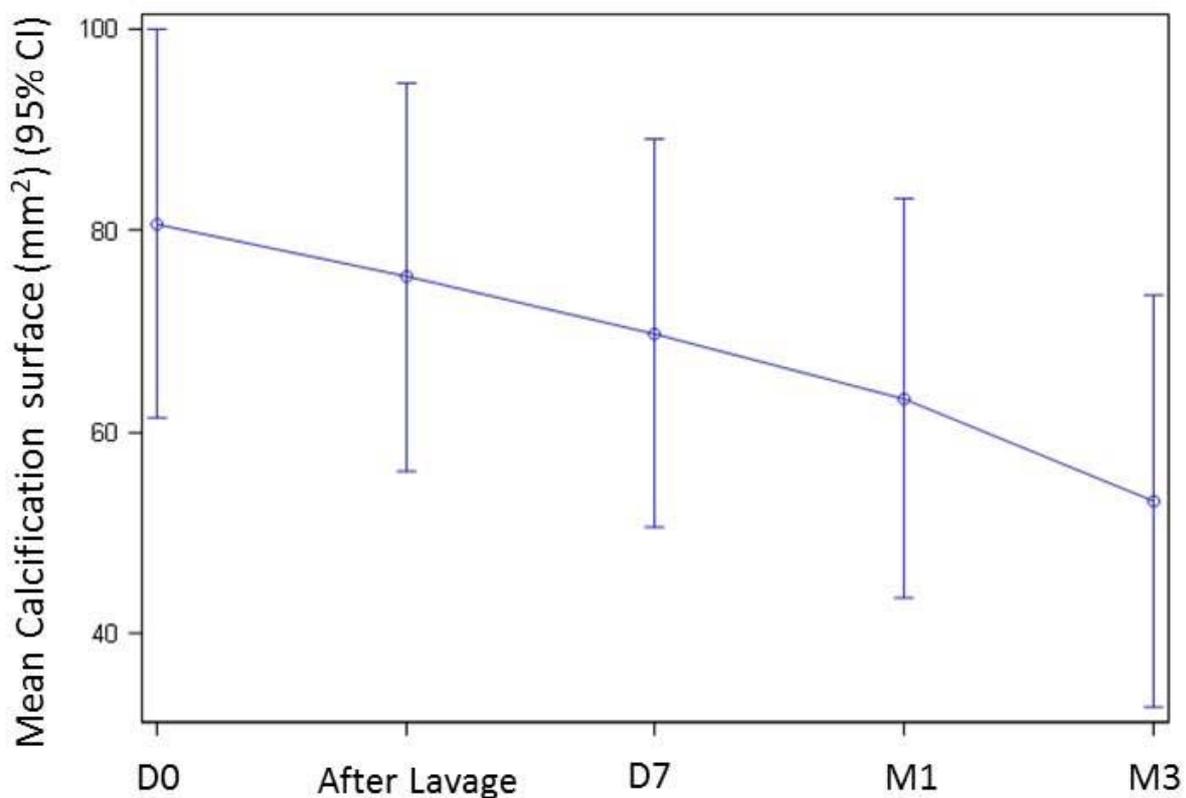
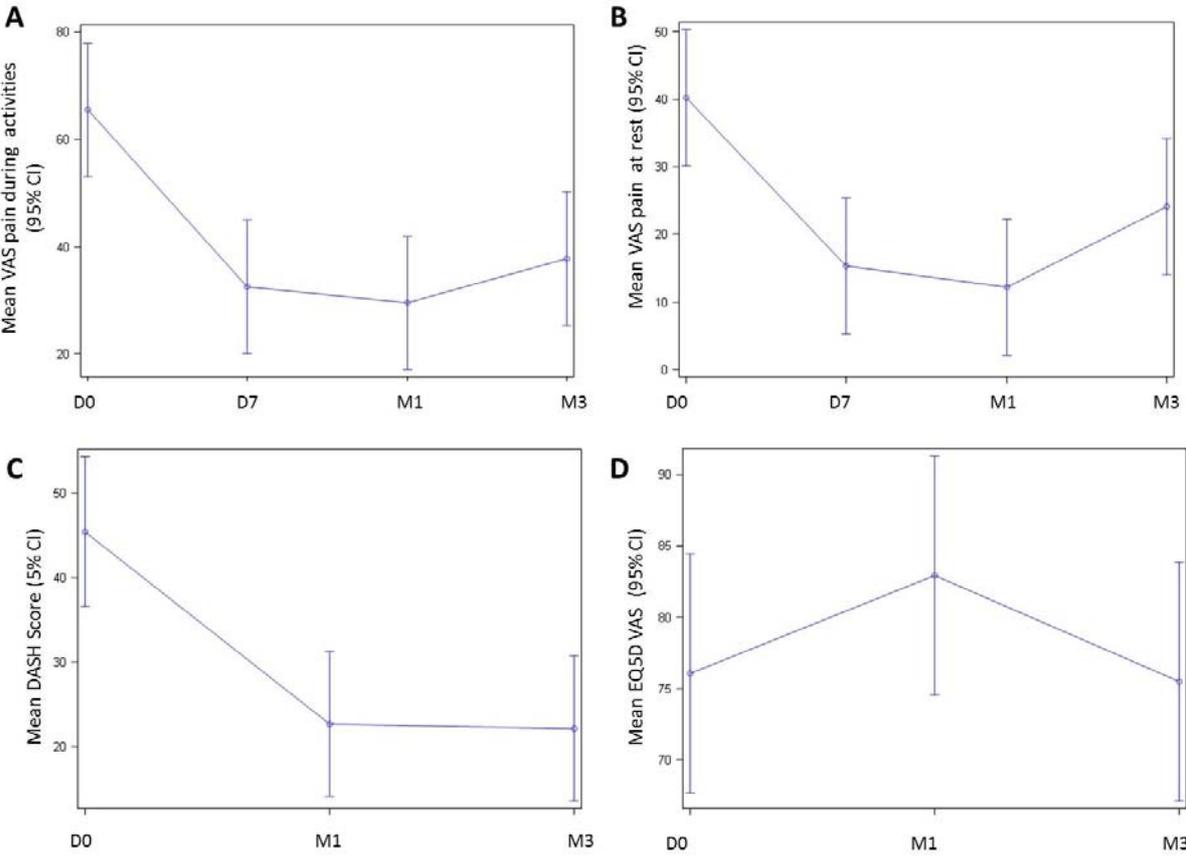


Figure 2. Clinical outcome after lavage of the calcification with sodium thiosulfate. (A) VAS at rest, (B) VAS during activities, (C) DASH score and (D) EQ5D VAS. Follow-up: (D0) day 0, (D7) day 7, (M1) 1 month, (M3) 3 months. Results are presented as the mean and 95% intervals estimate.



DISCUSSION

Le but de cette étude de phase 2 était donc d'évaluer l'intérêt du STS dans la prise en charge des tendinopathies calcifiantes de l'épaule. L'objectif principal n'est donc pas atteint. En effet, seuls 29,4% (IC95% : 12,4%-52,2%) des patients présentent une diminution de plus de 50% de la taille de leur calcification traitée à 1 mois. Ces résultats sont comparables à ceux attendus pour une PFL classique^{33,94}. A 3 mois, 47% des calcifications ont diminué d'au moins 50%, ce qui traduit le fait que la PFL induit comme cela a déjà été décrit une résorption des calcifications. Ces résultats sont aussi similaires à ceux de la littérature⁹⁵. L'adjonction de STS n'a pas permis de faciliter la réalisation du geste de PFL. Malgré le caractère très dense attendu des calcifications sélectionnées sur des critères radiographiques, il a été possible dans tous les cas sauf 2 d'extraire du matériel calcique pendant le geste. Ceci signifie bien qu'il faut tout de même proposer un geste de PFL aux patients qui présentent une calcification dense à la radiographie simple.

Concernant les autres résultats, on constate une amélioration significative de l'EVA, activité comme repos, à M1 et M3 ainsi qu'une amélioration des scores fonctionnels DASH et EQ5D à M1. Comme observé dans la littérature, l'amélioration de ces patients est maximale à 1 mois et une récurrence des symptômes est observée à M3^{34,95}. L'hypothèse la plus probable est que l'effet antalgique induit par l'injection de corticoïdes lors du geste disparaît alors que la résorption de la calcification est toujours en cours. Ceci signifie que cette phase de résorption peut être très longue et qu'il faudrait pouvoir l'accélérer. Le fait d'utiliser le STS dans cette indication laissait espérer, en permettant d'enlever plus de calcium lors de la PFL, d'accélérer cette phase de résorption et donc de limiter la réapparition des douleurs à M3.

Une étude réalisée dans le service a montré une bonne corrélation à M3 entre l'amélioration significative du score DASH et la disparition des calcifications à la radiographie simple (GARRAUD et al. Communication orale SFR 2017, annexe 2). L'amélioration transitoire du DASH est probablement due à l'effet antalgique des corticoïdes chez les patients pour qui la taille de la calcification n'a pas suffisamment diminué. Par ailleurs le score DASH est bien corrélé à la gêne fonctionnelle au quotidien. L'amélioration au-delà du seuil de 40 points permet de prédire que le retour au travail est possible chez les patients. L'amélioration en dessous du seuil de 15 points permet de prédire que la gêne n'a plus aucun impact fonctionnel chez le patient⁹⁶. Dans notre étude, la totalité des patients ont un DASH inférieur à 40 à M3.

L'autre objectif de cette étude de phase 2 était d'évaluer la tolérance du STS dans cette indication. L'utilisation du STS par voie intraveineuse est globalement bien tolérée dans les séries de cas. On rapporte cependant des effets indésirables à surveiller, en particulier des troubles digestifs avec des nausées, des vomissements, des céphalées, voir des crises d'asthme⁹⁷. L'autre effet classiquement décrit bien que rarement observé est l'acidose métabolique. Chez nos 17 patients, aucun effet secondaire n'a été rapporté pendant le geste ou pendant le suivi des patients. Ceci est en accord avec les données rapportées par d'autres équipes concernant l'utilisation du STS en topique ou en injection intra-lésionnelle^{86,98}. Il n'y a à notre connaissance pas de cas d'allergie rapporté au STS.

Nous avons donc choisi dans cette étude de n'inclure que des patients présentant des calcifications de type A de la classification de Molé. Ceci est justifié par le fait qu'il s'agit d'un des principaux facteurs prédictifs d'échec de la PFL⁹⁵. Nous avons observé que des calcifications denses en radio pouvaient apparaître comme déjà fragmentées à l'échographie (6 patients). Cependant les 17 patients présentaient un cône d'ombre postérieur. Or l'absence de cône d'ombre postérieur apparaît dans l'étude de Farin et al. comme le principal critère de bon pronostic²². On peut donc se poser la question de savoir si le score de Molé est le score le plus pertinent pour classer les calcifications de la coiffe des rotateurs en vue de faire des études cliniques thérapeutiques. Une étude réalisée dans le service avait tout de même trouvé une bonne corrélation entre le score de Molé et la description échographique des calcifications, en effet les calcifications de Type A de Molé étaient dans 80% des cas des calcifications arciformes en échographie. L'évolution de ces calcifications est aussi bien corrélée au cours du suivi entre les 2 imageries. On retrouve cependant encore fréquemment un petit infiltrat calcique en échographie lorsque la calcification a disparu sur la radiographie simple. (GARRAUD et al. Communication orale SFR 2016, annexe 1).

Le choix du STS était séduisant pour la prise en charge de ces calcifications difficiles à traiter pour plusieurs raisons. Premièrement, les calcifications ectopiques du patient dialysé et les calcinoses tumorales de certaines maladies systémiques sont d'une composition proche des calcifications tendineuses : elles sont aussi composées d'hydroxyapatite^{57,99}. Le STS est, depuis les années 2000, largement employé chez ces patients pour qui il n'existe pas ou peu d'alternatives thérapeutiques à l'heure actuelle, bien que le mécanisme d'action ne soit pas bien compris^{88,89,91}. L'autre avantage c'est qu'il a été décrit des cas utilisant avec succès en plus de la forme IV des formes en injection locale voir en topique, permettant de s'affranchir des effets systémiques^{82-86,98,100}. Cependant malgré leur utilisation bien décrite par de nombreux cas rapportés, il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude

prospective rigoureuse validant le traitement dans aucune de ces indications. Nous avons réalisé une injection unique de STS lors du geste de PFL alors que celui-ci est utilisé de façon itérative, plusieurs fois par semaine et pendant plusieurs mois jusqu'à plusieurs années dans la plupart des études^{98,100}. De plus, l'amélioration des patients dans les cases reports n'est pas systématiquement jugée sur la diminution de la taille des calcifications mais aussi (et parfois seulement) sur la diminution des douleurs¹⁰¹. Enfin, en dehors de la phase de résorption, la gêne des patients est liée à un conflit mécanique dans l'espace sous acromial directement impacté par la présence et surtout la taille des calcifications.

L'hypothèse initiale est que le STS permet de dissoudre les calcifications, cependant les données de la littérature sur le sujet restent très controversées. L'utilisation du STS dans les lithiases d'oxalate de calcium, en tant que chélateur de calcium, permettrait plutôt d'empêcher la précipitation de nouveaux calculs du fait d'une solubilité beaucoup plus importante du thiosulfate de calcium par rapport aux autres sels calciques⁷³. D'autre part la physiopathologie bien qu'encore mal comprise de l'apparition des calcifications ectopiques de l'insuffisant rénal ou des calcinoses tumorales de diverses origines n'est probablement pas la même que la calcification d'hydroxyapatite de la coiffe des rotateurs. En effet, il s'agit d'une pathologie qui n'est pas nécessairement associées à d'autres comorbidités et qui ne revêt par un caractère systémique et diffus comme c'est le cas chez l'insuffisant rénal et dans certaines formes de calcinoses tumorales^{25,46,88}. Il n'est pas décrit de phase de résorption spontanée des autres calcifications susnommées, pourtant les case reports décrivent souvent des diminutions parfois drastiques des calcifications après administration de STS^{74,76,98}.

Au total, compte tenu des faibles connaissances pour expliquer le rôle du STS dans la diminution des douleurs et la régression des calcifications d'hydroxyapatite, il n'est pas possible de tirer des conclusions sur le mécanisme d'action potentiel du STS dans ce contexte. Or, s'il agit principalement sur la prévention de la formation de ces calcifications, ce produit pourrait n'être donc finalement pas adapté dans le contexte particulier des calcifications de la coiffe des rotateurs.

Notre étude a plusieurs limites. Il s'agit d'une étude ouverte qui ne présente pas de groupe contrôle. Or nous avons sélectionné volontairement des patients qui, a priori, présentent des facteurs prédictifs de moins bonne efficacité de la PFL. Il est donc possible que nous sous-estimions l'efficacité de cette thérapeutique dans cette population très sélectionnée. Cependant en l'absence d'une efficacité satisfaisante sur la disparition des calcifications à M1 et à M3, même si l'effet de la PFL adjointe de STS était supérieur à celle d'une PFL simple, ce schéma thérapeutique resterait décevant en termes de pertinence clinique. Concernant le protocole, il paraît difficile de justifier pour ces patients des PFL adjointes de STS comme cela ce fait pour les

calcinoses tumorales. Il s'agit d'un geste plus long et complexe qu'une simple infiltration avec un risque de lésion tendineuse et un risque infectieux accru. La balance bénéfique risque paraît donc défavorable pour réaliser ce type de gestes de façon trop répétée. Le score de Molé n'a pas non plus été développé pour évaluer les changements d'aspect des calcifications. Nous allons prochainement construire une étude permettant d'évaluer les scores d'évaluation des calcifications de la coiffe des rotateurs déjà référencés. L'objectif est d'évaluer leur qualité, à classer les patients au diagnostic et discuter l'intérêt qu'ils peuvent avoir dans le suivi du traitement. Par ailleurs l'échographie semble actuellement être le meilleur examen morphologique pour le diagnostic et le suivi de ces patients du fait des compléments d'informations qu'il apporte par rapport à la radiographie simple : présence de signes inflammatoires, état des tendons de la coiffe des rotateurs, gestes thérapeutiques écho-guidés. L'intérêt de la radiographie réside cependant toujours dans le diagnostic différentiel face à une douleur chronique de l'épaule. L'autre objectif de l'étude sera donc de confirmer que l'échographie est aussi performante que la radiographie pour le diagnostic et le suivi de ces patients (GARRAUD et al. Communication orale SFR 2016, annexe 1).

Au final malgré des résultats équivalents à ceux des PFL sans thiosulfate, on retient quand même de cette étude la bonne tolérance du produit en injection locale. En l'absence de nouvelles thérapeutiques prometteuses, il paraît donc légitime de proposer des PFL à ces patients porteurs de calcifications denses. Cette étude soulève donc de nouvelles questions et propositions concernant la prise en charge de ces patients. Si le STS doit avoir une place, il faudra évaluer l'intérêt de volumes plus importants. Des injections répétées pourraient être envisagées peut être en amont d'une PFL afin de faciliter sa réalisation.

BIBLIOGRAPHIE

1. PASSAGIA, J.-G. Ensemble fonctionnel de l'épaule.
2. Hansen, J. T., Netter, F. H., Kamina, P. & Richer, J.-P. *Mémofiches anatomie Netter*,. (Elsevier Masson, 2015).
3. Kamina, P. & Martinet, C. *Anatomie clinique. Tome 1, Tome 1*,. (Maloine, 2009).
4. GOSSELIN, O. Résultats à long terme de la chirurgie décompressive de l'espace sous acromial sous arthroscopie. (Université de Lorraine, 2003).
5. *L'épaule: du classique à l'inédit*. (Sauramps médical, 2016).
6. Culham, E. & Peat, M. Functional anatomy of the shoulder complex. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* **18**, 342–350 (1993).
7. Bigliani, L. U. & Levine, W. N. Subacromial impingement syndrome. *J. Bone Joint Surg. Am.* **79**, 1854–1868 (1997).
8. Mulyadi, E., Harish, S., O'Neill, J. & Rebello, R. MRI of impingement syndromes of the shoulder. *Clin. Radiol.* **64**, 307–318 (2009).
9. Neer, C. S. Impingement lesions. *Clin. Orthop.* 70–77 (1983).
10. Park, T. S., Park, D. W., Kim, S. I. & Kweon, T. H. Roentgenographic assessment of acromial morphology using supraspinatus outlet radiographs. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Off. Publ. Arthrosc. Assoc. N. Am. Int. Arthrosc. Assoc.* **17**, 496–501 (2001).
11. Moor, B. K., Bouaicha, S., Rothenfluh, D. A., Sukthankar, A. & Gerber, C. Is there an association between the individual anatomy of the scapula and the development of rotator cuff tears or osteoarthritis of the glenohumeral joint?: A radiological study of the critical shoulder angle. *Bone Jt. J.* **95–B**, 935–941 (2013).

12. Pesquer, L. *et al.* Multimodality imaging of subacromial impingement syndrome. *Skeletal Radiol.* (2018). doi:10.1007/s00256-018-2875-y
13. Srour, F., Dumontier, C., Loubière, M. & Barette, G. Evaluation clinique et fonctionnelle de l'épaule douloureuse. *EMC* (2013).
14. Luime, J. J. *et al.* Prevalence and incidence of shoulder pain in the general population; a systematic review. *Scand. J. Rheumatol.* **33**, 73–81 (2004).
15. van der Windt, D. A., Koes, B. W., de Jong, B. A. & Bouter, L. M. Shoulder disorders in general practice: incidence, patient characteristics, and management. *Ann. Rheum. Dis.* **54**, 959–964 (1995).
16. Dias, D., Matos, M., Daltro, C. & Guimarães, A. Clinical and functional profile of patients with the Painful Shoulder Syndrome (PSS). *Ortop. Traumatol. Rehabil.* **10**, 547–553 (2008).
17. Collège français des enseignants en rhumatologie & Marcelli, C. *Rhumatologie.* (Elsevier Masson, 2015).
18. Tagg, C. E., Campbell, A. S. & McNally, E. G. Shoulder impingement. *Semin. Musculoskelet. Radiol.* **17**, 3–11 (2013).
19. McLAUGHLIN, H. L. Lesions of the musculotendinous cuff of the shoulder; observations on the pathology, course and treatment of calcific deposits. *Ann. Surg.* **124**, 354–362 (1946).
20. Friedman, M. S. Calcified tendinitis of the shoulder. *Am. J. Surg.* **94**, 56–61 (1957).
21. Harmon, P. H. Methods and results in the treatment of 2,580 painful shoulders. *Am. J. Surg.* **95**, 527–544 (1958).
22. Farin, P. U. & Jaroma, H. Sonographic findings of rotator cuff calcifications. *J. Ultrasound Med.* **14**, 7–14 (1995).

23. Louwerens, J. K. G., Sierevelt, I. N., van Hove, R. P., van den Bekerom, M. P. J. & van Noort, A. Prevalence of calcific deposits within the rotator cuff tendons in adults with and without subacromial pain syndrome: clinical and radiologic analysis of 1219 patients. *J. Shoulder Elbow Surg.* **24**, 1588–1593 (2015).
24. Speed, C. A. & Hazleman, B. L. Calcific Tendinitis of the Shoulder. *N. Engl. J. Med.* **340**, 1582–1584 (1999).
25. Darrieutort-Laffite, C., Blanchard, F. & Le Goff, B. Calcific tendonitis of the rotator cuff: From formation to resorption. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* (2017). doi:10.1016/j.jbspin.2017.10.004
26. Clavert, P., Sirveaux, F. & Société française d'arthroscopie. [Shoulder calcifying tendinitis]. *Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot.* **94**, 336–355 (2008).
27. Denis, A. *et al.* [Shoulder radiography: useful radiographic views in current practice]. *J. Radiol.* **89**, 620-633–632 (2008).
28. Molé, D. *et al.* [Results of endoscopic treatment of non-broken tendinopathies of the rotator cuff. 2. Calcifications of the rotator cuff]. *Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot.* **79**, 532–541 (1993).
29. Del Castillo-González, F. *et al.* Extracorporeal shockwaves versus ultrasound-guided percutaneous lavage for the treatment of rotator cuff calcific tendinopathy: a randomized controlled trial. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* **52**, 145–151 (2016).
30. Le Goff, B., Berthelot, J.-M., Guillot, P., Glémarec, J. & Maugars, Y. Assessment of calcific tendonitis of rotator cuff by ultrasonography: comparison between symptomatic and asymptomatic shoulders. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* **77**, 258–263 (2010).

31. Cho, N. S., Lee, B. G. & Rhee, Y. G. Radiologic course of the calcific deposits in calcific tendinitis of the shoulder: does the initial radiologic aspect affect the final results? *J. Shoulder Elbow Surg.* **19**, 267–272 (2010).
32. Amstutz, H. C., Sew Hoy, A. L. & Clarke, I. C. UCLA anatomic total shoulder arthroplasty. *Clin. Orthop.* 7–20 (1981).
33. Maugars, Y. *et al.* Treatment of shoulder calcifications of the cuff: a controlled study. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* **76**, 369–377 (2009).
34. de Witte, P. B. *et al.* Calcific tendinitis of the rotator cuff: a randomized controlled trial of ultrasound-guided needling and lavage versus subacromial corticosteroids. *Am. J. Sports Med.* **41**, 1665–1673 (2013).
35. Bannuru, R. R., Flavin, N. E., Vaysbrot, E., Harvey, W. & McAlindon, T. High-energy extracorporeal shock-wave therapy for treating chronic calcific tendinitis of the shoulder: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* **160**, 542–549 (2014).
36. Albert, J.-D. *et al.* High-energy extracorporeal shock-wave therapy for calcifying tendinitis of the rotator cuff: a randomised trial. *J. Bone Joint Surg. Br.* **89**, 335–341 (2007).
37. Kim, Y.-S., Lee, H.-J., Kim, Y. & Kong, C.-G. Which method is more effective in treatment of calcific tendinitis in the shoulder? Prospective randomized comparison between ultrasound-guided needling and extracorporeal shock wave therapy. *J. Shoulder Elbow Surg.* **23**, 1640–1646 (2014).
38. Krasny, C., Enenkel, M., Aigner, N., Wilk, M. & Landsiedl, F. Ultrasound-guided needling combined with shock-wave therapy for the treatment of calcifying tendonitis of the shoulder. *J. Bone Joint Surg. Br.* **87**, 501–507 (2005).

39. Orlandi, D. *et al.* Rotator Cuff Calcific Tendinopathy: Randomized Comparison of US-guided Percutaneous Treatments by Using One or Two Needles. *Radiology* **285**, 518–527 (2017).
40. Re, L. P. & Karzel, R. P. Management of rotator cuff calcifications. *Orthop. Clin. North Am.* **24**, 125–132 (1993).
41. Sachs, R. A., Stone, M. L. & Devine, S. Open vs. arthroscopic acromioplasty: a prospective, randomized study. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Off. Publ. Arthrosc. Assoc. N. Am. Int. Arthrosc. Assoc.* **10**, 248–254 (1994).
42. Rubenthaler, F., Ludwig, J., Wiese, M. & Wittenberg, R. H. Prospective randomized surgical treatments for calcifying tendinopathy. *Clin. Orthop.* 278–284 (2003). doi:10.1097/01.blo.0000063786.32430.22
43. Verstraelen, F. U., Fievez, E., Janssen, L. & Morrenhof, W. Surgery for calcifying tendinitis of the shoulder: A systematic review. *World J. Orthop.* **8**, 424–430 (2017).
44. Tillander, B. M. & Norlin, R. O. Change of calcifications after arthroscopic subacromial decompression. *J. Shoulder Elbow Surg.* **7**, 213–217 (1998).
45. Oliva, F., Via, A. G. & Maffulli, N. Physiopathology of intratendinous calcific deposition. *BMC Med.* **10**, 95 (2012).
46. Grases, F. *et al.* Characterization of deposits in patients with calcific tendinopathy of the supraspinatus. Role of phytate and osteopontin: CALCIFIC TENDINOPATHY MORPHOLOGICAL CHARACTERIZATION. *J. Orthop. Res.* **33**, 475–482 (2015).
47. Hamada, J. 'ichiro, Tamai, K., Ono, W. & Saotome, K. Does the nature of deposited basic calcium phosphate crystals determine clinical course in calcific peri-arthritis of the shoulder? *J. Rheumatol.* **33**, 326–332 (2006).

48. Gärtner, J. & Simons, B. Analysis of calcific deposits in calcifying tendinitis. *Clin. Orthop.* 111–120 (1990).
49. Penel, G., Leroy, G., Rey, C. & Bres, E. MicroRaman spectral study of the PO₄ and CO₃ vibrational modes in synthetic and biological apatites. *Calcif. Tissue Int.* **63**, 475–481 (1998).
50. Chiou, H.-J., Hung, S.-C., Lin, S.-Y., Wei, Y.-S. & Li, M.-J. Correlations among mineral components, progressive calcification process and clinical symptoms of calcific tendonitis. *Rheumatology* **49**, 548–555 (2010).
51. Uthoff, H. K. Calcifying tendinitis, an active cell-mediated calcification. *Virchows Arch.* **366**, 51–58 (1975).
52. Uthoff, null & Loehr, null. Calcific Tendinopathy of the Rotator Cuff: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* **5**, 183–191 (1997).
53. McKendry, R. J., Uthoff, H. K., Sarkar, K. & Hyslop, P. S. Calcifying tendinitis of the shoulder: prognostic value of clinical, histologic, and radiologic features in 57 surgically treated cases. *J. Rheumatol.* **9**, 75–80 (1982).
54. Archer, R. S., Bayley, J. I., Archer, C. W. & Ali, S. Y. Cell and matrix changes associated with pathological calcification of the human rotator cuff tendons. *J. Anat.* **182 (Pt 1)**, 1–11 (1993).
55. Bi, Y. *et al.* Identification of tendon stem/progenitor cells and the role of the extracellular matrix in their niche. *Nat. Med.* **13**, 1219–1227 (2007).
56. Golub, E. E. Biomineralization and matrix vesicles in biology and pathology. *Semin. Immunopathol.* **33**, 409–417 (2011).

57. Boskey, A. L., Bullough, P. G., Vigorita, V. & Di Carlo, E. Calcium-acidic phospholipid-phosphate complexes in human hydroxyapatite-containing pathologic deposits. *Am. J. Pathol.* **133**, 22–29 (1988).
58. Raggio, C. L., Boyan, B. D. & Boskey, A. L. In vivo hydroxyapatite formation induced by lipids. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* **1**, 409–415 (1986).
59. Nakase, T. *et al.* Involvement of multinucleated giant cells synthesizing cathepsin K in calcified tendinitis of the rotator cuff tendons. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **39**, 1074–1077 (2000).
60. Jin, C. *et al.* NLRP3 inflammasome plays a critical role in the pathogenesis of hydroxyapatite-associated arthropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **108**, 14867–14872 (2011).
61. Dayer, J.-M. *et al.* Effect of synthetic calcium pyrophosphate and hydroxyapatite crystals on the interaction of human blood mononuclear cells with chondrocytes, synovial cells, and fibroblasts. *Arthritis Rheum.* **30**, 1372–1381 (1987).
62. Guerne, P.-A., Terkeltaub, R., Zuraw, B. & Lotz, M. Inflammatory microcrystals stimulate interleukin-6 production and secretion by human monocytes and synoviocytes. *Arthritis Rheum.* **32**, 1443–1452 (1989).
63. Di Giovine, F. S., Malawista, S. E., Nuki, G. & Duff, G. W. Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL 1. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **138**, 3213–3218 (1987).
64. Pazar, B. *et al.* Basic Calcium Phosphate Crystals Induce Monocyte/Macrophage IL-1 Secretion through the NLRP3 Inflammasome In Vitro. *J. Immunol.* **186**, 2495–2502 (2011).

65. Cunningham, C. C. *et al.* Osteoarthritis-associated basic calcium phosphate crystals induce pro-inflammatory cytokines and damage-associated molecules via activation of Syk and PI3 kinase. *Clin. Immunol.* **144**, 228–236 (2012).
66. Sodium thiosulfate. *Pubchem*
67. Buffetaut, Y. *La première attaque aux gaz: Ypres, 22 novembre [i.e. avril] 1915: Bretons, coloniaux et Normands dans l'enfer des gaz.* (Ysec, 2003).
68. Brenner, M. *et al.* Oral Glycine and Sodium Thiosulfate for Lethal Cyanide Ingestion. *J. Clin. Toxicol.* **7**, (2017).
69. Parker-Cote, J. L., Rizer, J., Vakkalanka, J. P., Rege, S. V. & Holstege, C. P. Challenges in the diagnosis of acute cyanide poisoning. *Clin. Toxicol. Phila. Pa* 1–9 (2018). doi:10.1080/15563650.2018.1435886
70. Reade, M. C. *et al.* Review article: management of cyanide poisoning. *Emerg. Med. Australas. EMA* **24**, 225–238 (2012).
71. Freyer, D. R. *et al.* Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **18**, 63–74 (2017).
72. Sooriyaarachchi, M., Gailer, J., Dolgova, N. V., Pickering, I. J. & George, G. N. Chemical basis for the detoxification of cisplatin-derived hydrolysis products by sodium thiosulfate. *J. Inorg. Biochem.* **162**, 96–101 (2016).
73. Yatzidis, H. Successful sodium thiosulphate treatment for recurrent calcium urolithiasis. *Clin. Nephrol.* **23**, 63–67 (1985).
74. Papadakis, J. T. *et al.* Sodium thiosulfate in the treatment of tumoral calcifications in a hemodialysis patient without hyperparathyroidism. *Nephron* **72**, 308–312 (1996).

75. Kyriakopoulos, G. & Kontogianni, K. Sodium thiosulfate treatment of tumoral calcinosis in patients with end-stage renal disease. *Ren. Fail.* **12**, 213–219 (1990).
76. Cicone, J. S., Petronis, J. B., Embert, C. D. & Spector, D. A. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **43**, 1104–1108 (2004).
77. Adirekkiat, S. *et al.* Sodium thiosulfate delays the progression of coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **25**, 1923–1929 (2010).
78. AlBugami, M. M., Wilson, J.-A., Clarke, J. R. & Soroka, S. D. Oral sodium thiosulfate as maintenance therapy for calcific uremic arteriopathy: a case series. *Am. J. Nephrol.* **37**, 104–109 (2013).
79. Arrestier, R. *et al.* Successful Treatment of Lung Calciphylaxis With Sodium Thiosulfate in a Patient With Sickle Cell Disease: A Case Report. *Medicine (Baltimore)* **95**, e2768 (2016).
80. Bourgeois, P. & De Haes, P. Sodium thiosulfate as a treatment for calciphylaxis: A case series. *J. Dermatol. Treat.* **27**, 520–524 (2016).
81. Hayden, M. R. & Goldsmith, D. J. A. Sodium thiosulfate: new hope for the treatment of calciphylaxis. *Semin. Dial.* **23**, 258–262 (2010).
82. Gunasekera, N. S., Maniar, L. E. G., Lezcano, C., Laga, A. C. & Merola, J. F. Intralesional Sodium Thiosulfate Treatment for Calcinosis Cutis in the Setting of Lupus Panniculitis. *JAMA Dermatol.* **153**, 944–945 (2017).
83. Smith, G. P. Intradermal sodium thiosulfate for exophytic calcinosis cutis of connective tissue disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* **69**, e146-147 (2013).

84. Ossorio-García, L., Jiménez-Gallo, D., Arjona-Aguilera, C. & Linares-Barrios, M. Intralesional Sodium Thiosulfate to Treat Calciphylaxis. *Actas Dermosifiliogr.* **107**, 359–362 (2016).
85. Strazzula, L. *et al.* Intralesional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *JAMA Dermatol.* **149**, 946–949 (2013).
86. Jost, J. *et al.* Topical Sodium Thiosulfate: A Treatment for Calcifications in Hyperphosphatemic Familial Tumoral Calcinosis? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **101**, 2810–2815 (2016).
87. Del Barrio-Díaz, P., Moll-Manzur, C., Álvarez-Veliz, S. & Vera-Kellet, C. Topical sodium metabisulfite for the treatment of calcinosis cutis: a promising new therapy. *Br. J. Dermatol.* **175**, 608–611 (2016).
88. O'Neill, W. C. Sodium thiosulfate: mythical treatment for a mysterious disease? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **8**, 1068–1069 (2013).
89. McCarthy, J. T. *et al.* Survival, Risk Factors, and Effect of Treatment in 101 Patients With Calciphylaxis. *Mayo Clin. Proc.* **91**, 1384–1394 (2016).
90. Vaitheeswari, S., Sriram, R., Brindha, P. & Kurian, G. A. Studying inhibition of calcium oxalate stone formation: an in vitro approach for screening hydrogen sulfide and its metabolites. *Int. Braz J Urol Off. J. Braz. Soc. Urol.* **41**, 503–510 (2015).
91. O'Neill, W. C. & Hardcastle, K. I. The chemistry of thiosulfate and vascular calcification. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **27**, 521–526 (2012).
92. Pasch, A. *et al.* Sodium thiosulfate prevents vascular calcifications in uremic rats. *Kidney Int.* **74**, 1444–1453 (2008).

93. Mendoza, F. J. *et al.* Metabolic acidosis inhibits soft tissue calcification in uremic rats. *Kidney Int.* **73**, 407–414 (2008).
94. Aina, R., Cardinal, E., Bureau, N. J., Aubin, B. & Brassard, P. Calcific shoulder tendinitis: treatment with modified US-guided fine-needle technique. *Radiology* **221**, 455–461 (2001).
95. del Cura, J. L., Torre, I., Zabala, R. & Legórburu, A. Sonographically guided percutaneous needle lavage in calcific tendinitis of the shoulder: short- and long-term results. *AJR Am. J. Roentgenol.* **189**, W128-134 (2007).
96. Angst, F., Schwyzer, H.-K., Aeschlimann, A., Simmen, B. R. & Goldhahn, J. Measures of adult shoulder function: Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire (DASH) and its short version (QuickDASH), Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Society standardized shoulder assessment form, Constant (Murley) Score (CS), Simple Shoulder Test (SST), Oxford Shoulder Score (OSS), Shoulder Disability Questionnaire (SDQ), and Western Ontario Shoulder Instability Index (WOSI). *Arthritis Care Res.* **63 Suppl 11**, S174-188 (2011).
97. Nigwekar, S. U. *et al.* Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriolopathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **8**, 1162–1170 (2013).
98. Goossens, J. *et al.* Efficacy of intralesional sodium thiosulfate injections for disabling tumoral calcinosis: Two cases. *Semin. Arthritis Rheum.* **47**, 451–455 (2017).
99. Vaskå, V. & Vaskå, J. The development of the pathophysiological concept of calciphylaxis in experiment and clinic. *Pathophysiol. Off. J. Int. Soc. Pathophysiol.* **7**, 231–244 (2001).

100. Baumgartner-Nielsen, J. & Olesen, A. B. Treatment of Skin Calcifications with Intra-lesional Injection of Sodium Thiosulphate: A Case Series. *Acta Derm. Venereol.* **96**, 257–258 (2016).
101. Malbos, S. *et al.* Sodium thiosulphate treatment of uraemic tumoral calcinosis. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **53**, 547–551 (2014).

Q.71

Arthrodistension première VS arthrodistension au milieu de la rééducation fonctionnelle dans le traitement de la capsulite rétractile : étude contrôlée randomisée

W. May* (1) ; A. Jellad (2) ; Z. Ahmed (3) ; S. Boudokhane (2) ; W. Jguirim (4) ; SFZ. Ben (2)

(1) Rhumatologie, Institut Kassab d'orthopédie, tunis, Tunisie ;

(2) Médecine Physique et de Réadaptation, CHU F. B. de Monastir, Monastir, Tunisie ; (3) Service de radiologie, CHU F. B. de Monastir, Monastir, Tunisie ; (4) Service de rhumatologie, hopital fattouma bourguiba monastir, Monastir, Tunisie

*Auteur correspondant : wafamay86@gmail.com (W. May)

Introduction. – La capsulite rétractile de l'épaule (CR) ou épaule gelée est une pathologie fréquente avec une prévalence de 2 % à 5 %. Elle est caractérisée par des douleurs de l'épaule avec une limitation globale de la mobilité articulaire. Plusieurs thérapeutiques ont été proposées dans le traitement de la CR dont l'arthrodistension (AD). Cette dernière reste un sujet de controverse concernant son efficacité.

Nous nous sommes proposé d'étudier l'impact d'une AD première versus une AD au milieu de la rééducation fonctionnelle (RF) dans le traitement de la CR de l'épaule.

Patients et Méthodes. – Notre étude est une étude prospective contrôlée randomisée menée au service de médecine physique et réadaptation fonctionnelle du CHU Monastir. Nous avons inclus les patients ayant une CR primitive de l'épaule. Nous les avons réparti au hasard en 3 groupes : un groupe où on a pratiqué une AD première suivie de RF (A), un groupe où on a pratiqué une AD au milieu de la RF (B) et un groupe de RF seule (C). Nous avons précisé pour chaque patient les données épidémiologiques, l'EVA douleur, la mobilité articulaire et la capacité fonctionnelle (Disabilities of Arm Shoulder and Hand Questionnaire DASH). Tous les patients ont été évalués au début du protocole, à 6 semaines et à 12 semaines.

Résultats. – Nous avons colligé 122 patients répartis en 3 groupes : groupe A (34 patients), B (46 patients) et C (42 patients). L'âge moyen de nos patients était de $52,2 \pm 9$ ans (34-77 ans). Il y avait 48 hommes et 74 femmes (sex-ratio = 0,64). Cinquante neuf pour cent de nos patients étaient diabétiques. Nous avons noté une amélioration significative de la douleur, de la mobilité articulaire et de la fonction du membre supérieur (DASH) dans les trois groupes à 6 et à 12 semaines par rapport au début du protocole. Nous avons observé que l'amélioration de la douleur était attribuable au facteur temps quelque soit le protocole proposé. Nous avons noté que pratiquer une AD première suivie d'un protocole de RF donne de meilleurs résultats en termes de gain fonctionnel du membre supérieur (DASH) comparé à l'AD pratiquée au milieu de la RF et à la RF seule. Dans ces deux derniers cas, le résultat était comparable.

Conclusion. – Notre étude a montré que l'AD première ou au cours de la RF n'a pas d'impact significatif sur la douleur. Quelque soit le protocole proposé, la douleur était améliorée avec le temps. Par contre, pratiquer une AD première suivie d'un protocole de RF donne de meilleurs résultats en termes de gain fonctionnel du membre supérieur.

Conflit d'intérêt. – aucun

Q.72

Intérêt de l'échographie dans le suivi dans les tendinopathies calcifiantes

T. Garraud* (1) ; S. Varin (2) ; G. Cormier (2) ; J.D. Albert (4) ; C. Coiffier (4) ; C. Darrieutort-Laffite (5) ; B. Le Goff (5)

(1) Service de rhumatologie du CHU de Nantes, Nantes ; (2)

Rhumatologie, Centre Hospitalier Départemental, La Roche-sur-Yon ;

(4) Rhumatologie, Hôpital Sud, Rennes ; (5) Rhumatologie, C.H.U. Hôtel Dieu, Nantes

*Auteur correspondant : thomas.garraud@me.com (T. Garraud)

Introduction. – Les tendinopathies calcifiantes sont une cause fréquente de douleur d'épaule. La ponction lavage des calcifications est le traitement de référence après échec des AINS et de la kinésithérapie. La radiographie simple est actuellement l'examen de référence pour le diagnostic et le suivi après traitement. L'échographie a montré un intérêt pour le diagnostic et pour guider une ponction lavage et permet d'évaluer la taille et l'aspect de la calcification. Il s'agit d'un examen non irradiant et facile d'accès qui pourrait permettre également de suivre l'évolution de la calcification après traitement. L'objectif de cette étude était de déterminer la valeur de l'échographie dans ce contexte.

Patients et Méthodes. – Les patients adressés pour ponction lavage d'une tendinopathie calcifiante d'épaule ont été inclus et suivis de façon prospective (étude CACLECHO). La taille de la calcification et son aspect ont été évalués par une radiographie standard selon la classification de l'association française d'arthroscopie (Type A : denses, arrondies, bien limitées ; Type B : polylobées à contours nets, Type C : calcification floue). Les mesures étaient également réalisées en échographie et l'aspect classé selon leur échogénicité (arciforme, fragmentées avec ou sans cône d'ombre postérieur, nodulaire). Ces caractéristiques ont été évaluées à J0 et 3 mois après le geste.

Résultats. – Nous avons inclus 30 patients dont 20 femmes (66 %). L'âge moyen était de 50 ans (+/- 11 ans). En radiographie, 11 patients présentaient des calcifications de type A (36 %) et 19 patients de type B (64 %). Les calcifications étaient au dépend du tendon du supraspinatus dans 96 % des cas. À l'inclusion, les mesures moyennes longueur, largeur et hauteur étaient respectivement de 15 mm (+/-6), 12 mm (+/-5,7), 5,2 mm (+/-1,9). En échographie, les calcifications étaient arciformes chez 12 patients (40 %), fragmenté avec cône d'ombre postérieur dans 15 cas (50 %) et nodulaire dans 2 cas (6,7 %). Les calcifications de Type A en radiographie étaient arciformes en échographie dans 80 % des cas et les calcifications de Type B étaient fragmentées ou nodulaires dans 79 % des cas. Une bursite était associée chez 12 patients (40 %). Une corrélation statistiquement significative a été retrouvée pour les mesures entre l'échographie et la radiographie (longueur ($r = 0,78$), largeur ($r = 0,65$), hauteur ($r = 0,59$) ; $p < 0,01$). À 3 mois, 12 calcifications avaient totalement disparues à la radiographie (40 %), 3 (10 %) avaient diminuée de taille entre 50 et 90 %, 9 (30 %) de moins de 50 % et 3 (10 %) ne s'étaient pas modifiées. En échographie, seules 2 calcifications n'étaient plus visibles. Lorsqu'elles étaient visibles, les calcifications étaient toujours fragmentées avec (9 patients, 30 %) ou sans (12 patients, 40 %) cône d'ombre postérieur. Seul deux patients présentaient toujours des calcifications de type arciforme [LGB1] [GT2].

[LGB1] Est-ce que c'étaient aussi ceux qui avaient des calcifications tj présentes à la radio ?

[GT2] En fait 3 dont deux ont bien encore une calcif à la radio

Conclusion. – L'échographie paraît être un examen adapté pour le suivi des tendinopathies calcifiantes d'épaule. En effet, il existe une bonne corrélation entre les mesures effectuées par échographies et par radiographie simple à l'inclusion. Il en est de même pour leur aspect. À 3 mois de la ponction lavage, l'échographie semble plus sensible car détecte des calcifications persistantes chez des patients à radiographie normale. Les patient n'ayant pas eu de modification radiographiques gardaient également un aspect arciforme à l'échographie. L'échographie est un examen non irradiant et représente une alternative intéressante non seulement pour le diagnostic mais également le suivi de ces patients après traitement.

Conflit d'intérêt. – aucun

Les troubles musculosquelettiques au cours du diabète : étude sur 376 patients

A. Majjad* (1) ; S. Maataoui (2) ; A. El Maghraoui (1)
 (1) Service de rhumatologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Rabat, Maroc ; (2) Service endocrinologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Rabat, Maroc
 *Auteur correspondant : drmajjad@gmail.com (A. Majjad)

Introduction. – Les troubles musculosquelettiques (TMS) au cours du diabète sucré, sont fréquents et divers, tous en rapport direct ou indirect avec l'hyperglycémie chronique. L'objectif de ce travail est d'étudier la prévalence et les caractéristiques des TMS dans une large série de patients diabétiques.

Patients et Méthodes. – Il s'agit d'une étude transversale, descriptive portant sur 376 patients diabétiques (type 1 et 2) recrutés à partir des consultations d'endocrinologie. Les données démographiques, cliniques et paracliniques des patients ont été collectées avec un dépistage systématique des complications dégénératives du diabète.

Résultats. – L'âge moyen des patients était de 52,5 ± 13,9 ans [17-88 ans]. Il y avait autant d'hommes que de femmes parmi les participants (n = 188, sex-ratio = 1). 318 patients (84,6 %) avaient un diabète de type 2 tandis que 58 (15,4 %) avaient un diabète de type 1. La durée moyenne du diabète était de 9,5 ± 7 ans [1 à 37 ans], 16 % de nos patients avaient plus de 10 ans de diabète et 50,7 % sont traités par insuline ± hypoglycémifiants oraux. La valeur moyenne de HbA1c était de 8,5 ± 2 %. Un mauvais contrôle glycémique (HbA1c ≥ 7) a été noté chez 74,4 %. L'IMC moyen était de 26,4 ± 3,6 kg/m². La moitié de nos patients étaient en surpoids, tandis que 10,3 % étaient obèses. Dans cette étude, 149 patients (39,6 %) souffraient d'une dyslipidémie. Par ailleurs, 155 (41 %) des patients avaient au moins une complication micro-vasculaire du diabète ; rétinopathie chez 28,2 %, néphropathie chez 16,1 % et neuropathie chez 12,8 %. La prévalence des TMS était de 34,25 %. Il s'agit de l'arthrose chez 19,4 % des patients, la capsulite rétractile chez 12,5 %, le syndrome du canal carpien chez 8,8 %, le doigt à ressort chez 5,9 %, la chéiropathie diabétique chez 2,9 %, la maladie de Dupuytren chez 0,5 % et le pied de Charcot chez 0,3 %. Une association statistiquement significative entre la prévalence des TMS et l'âge, le sexe, l'équilibre du diabète et la présence de la dyslipidémie a été notée. À l'analyse multivariée, l'arthrose est significativement associée à l'âge, le sexe et le surpoids. La capsulite rétractile est associée à l'âge et la présence des complications macro-vasculaires du diabète. Enfin, le syndrome du canal carpien est significativement associé au sexe féminin.

Conclusion. – Les TMS au cours du diabète sont fréquentes et associées à plusieurs facteurs, entre autres, l'équilibre glycémique. En revanche, notre étude ne trouve pas d'association significative avec les complications dégénératives du diabète.

Conflit d'intérêt. – aucun

0.67

Calcifications de la coiffe des rotateurs : faites les disparaître

T. Garraud* (1) ; S. Varin (2) ; G. Cormier (2) ; JD. Albert (3) ; G. Coiffier (3) ; C. Darrieutort-Laffite (4) ; B. Le Goff (1)
 (1) Rhumatologie, C.H.U. Hôtel Dieu, Nantes ; (2) Rhumatologie, Centre Hospitalier Départemental - site de La Roche-sur-Yon, La Roche-sur-Yon ; (3) Rhumatologie, Hôpital Sud, Rennes ; (4) Service de Rhumatologie, C.H.U. de Nantes, Nantes
 *Auteur correspondant : thomas.garraud@me.com (T. Garraud)

Introduction. – Les tendinopathies calcifiantes sont une cause fréquente de douleur d'épaule. La ponction fragmentation lavage (PFL) des calcifications est un traitement de référence après échec des AINS et de la kinésithérapie. L'objectif de cette analyse intermédiaire était d'évaluer la gêne fonctionnelle résiduelle des

patients à 3 mois du geste et de son association avec la disparition radiologique de la calcification.

Patients et Méthodes. – Les patients ont été inclus de façon prospective et multicentrique dans le cadre de l'étude CALCECHO. La fonction de l'épaule a été évaluée grâce au questionnaire DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire) à l'inclusion puis à 3 mois. Le seuil d'amélioration significative retenu (MCID) de ce score est de 15 (score de 0 à 100) et le seuil de gêne résiduelle significative > 15 (1). L'EVA à l'activité et au repos a été mesurée aux mêmes temps. Les radiographies ont été comparées entre J0 et 3 mois avec évaluation semi-quantitative de l'évolution de la taille de la calcification (Disparition complète ou > 90 %, entre 50 % et 90 % de réduction, moins de 50 % de réduction, pas de modification).

Résultats. – Au total 136 patients, 91 femmes (67 %) et 45 hommes (33 %) ont été inclus. L'âge moyen des patients était de 50 ans (± 9,7 ans). Les scores médians du DASH diminuaient significativement entre J0 et M3 de 45,69 (IQR 15) à 36,44 (IQR 21,47), p < 0,001. À M3, 40 % des patients avaient une amélioration de leur DASH de plus de 15 points (MCID) et 26,7 % un score < 15 contre 0,8 % à J0, p < 0,001. L'EVA au repos comme à l'activité diminuait significativement entre J0 et M3, les médianes passant de 30 à 10 (IQR 40) et de 71 (IQR 20) à 47 (IQR 47) respectivement, (p < 0,01). À 3 mois 46 % des patients présentaient une EVA activité < 3 contre aucun à l'inclusion (p < 0,001). Sur le plan radiographique, sur les 101 patients pour qui les données étaient disponibles, 14 (13,9 %) présentaient une calcification de taille inchangée, 21 (20,8 %) présentaient une diminution de moins de 50 %, 19 (18,8 %) présentaient une diminution entre 50 et 90 % et 47 (46,5 %) présentaient une disparition complète ou > 90 %. De manière intéressante, le DASH médian des patients pour lesquels la calcification avait disparu était significativement plus bas à M3 (26 (IQR 32) contre 43 (IQR 32), p < 0,0001). De même l'EVA médiane à l'activité dans le groupe calcification disparue était de 40 (IQR 52) versus 56,5 (IQR 33,75) (p = 0,004).

Conclusion. – Plusieurs messages importants ressortent de cette analyse intermédiaire. Tout d'abord seuls 45 % des patients ont une disparition complète ou quasi-complète de leur calcification à 3 mois et 18 % n'ont aucune modification de sa taille. Ensuite, même si on note une amélioration de la fonction et de la douleur à 3 mois, 3/4 des patients environ gardent une gêne fonctionnelle significative au quotidien (DASH > 15) et la moitié une EVA > 3 à l'activité. Enfin, la disparition complète ou quasi-complète de la calcification est un élément significativement associée à l'amélioration fonctionnelle et douloureuse. Il paraît donc important d'informer le patient de l'amélioration souvent lente des symptômes après PFL et de trouver de nouvelles techniques ou stratégies permettant d'accélérer la disparition de la calcification.

Conflit d'intérêt. – aucun

Références

[1] Kennedy CA, Beaton DE, Solway S, McConnell S, Bombardier C. The DASH outcome measure user's manual. 3rd ed. Toronto : Institute for Work & Health ; 2011

0.68

Évolution de l'hypertrophie neurogène musculaire liée aux radiculopathies : à propos de 3 cas et revue systématique de la littérature

A. Steelandt* (1) ; JH. Salmon (1) ; I. Lambrecht (1) ; P. Brochot (1) ; JP. Eschard (1)
 (1) Rhumatologie, CHU de Reims - Hôpital Maison Blanche, Reims ; (1)
 *Auteur correspondant : alexia.steelandt@hotmail.fr (A. Steelandt)

Introduction. – L'hypertrophie neurogène musculaire est une entité peu connue dans le cadre des radiculopathies. Le but de cette étude est de réaliser une revue de la littérature sur le traitement et l'évolution de l'hypertrophie neurogène musculaire secondaire.

Patients et Méthodes. – Une revue systématique de la littérature a été effectuée dans Medline et Scopus en Aout 2017. Les papiers sans

ceux qui ont été exclus. Résultats ont été âgés et entrainés survenant à l'issue de la mobilisation entrainant des régressions neurologiques (n = 2) sion r Conclusion muscu cette Conflit

0.69

Apothérapie

M. Fes P. Orc (1) Se *Aute

Introde vante, déformé névropratiq tant q nels à L'obje de l'a malad Patien Dupu et tra d'une La déu de juu tionna chirur princ été op Résul diabét d'apot par pe effract digital l'aiguil p < 0, 0-35) patien intent traites

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIE

NOM : GARRAUD

PRENOM : Thomas

**Titre de Thèse : TOLERANCE ET EFFICACITE DU THIOSULFATE DE SODIUM DANS LES
TENDINOPATHIES CALCIFIANTES DE LA COIFFE DES ROTATEURS**

RESUME (10 lignes)

-CONTEXTE : La ponction fragmentation lavage (PFL) écho-guidée est une option thérapeutique fréquemment dans la prise en charge des tendinopathies calcifiantes de la coiffe des rotateurs réalisée après échec d'un traitement conservateur. Le thiosulfate de sodium (STS) est utilisé dans la prise en charge des calcinose tumorales. Nous avons voulu étudier son intérêt pour la prise en charge de calcifications denses de la coiffe des rotateurs.

-METHODE : Nous avons inclus dans une étude de phase 2 des patients porteurs d'une calcification de type A selon la classification de Molé. Les patients ont bénéficié d'une PFL. Le lavage était réalisé à l'aide de STS et le geste était terminé par l'injection intra-calciqie d'1mL de STS. L'EVA, des scores fonctionnels et la diminution de la taille des calcification ont été évalués à une semaine, un mois et trois mois. Nous avons émis l'hypothèse que 60% des patients verraient leur calcification diminuer de plus de 50% à un mois.

-RESULTATS : 17 patients ont été inclus. Les caractéristiques sont celles attendues pour la pathologie concernée. Tous les patients ont bénéficié de la PFL, du matériel calcique a été obtenu pour 15 d'entre eux (88,2%). Il n'a pas été observé d'effet indésirable. L'objectif de diminution de plus de 50% de la taille des calcifications a été atteint pour 5 patients (30%) à un mois. Les paramètres cliniques sont améliorés à 3 mois de façon significative.

-CONCLUSION : Nous n'avons pas pu démonter la supériorité d'un lavage au STS pour ces calcifications denses. Le traitement a été bien toléré et de nouvelles études utilisant de plus grands volumes et/ou des injections répétées sont nécessaires pour conclure d'après l'analyse de la littérature.

MOTS-CLES

COIFFE DES ROTATEURS

TENDINOPATHIES CALCIFIANTES

PONCTION FRAGMENTATION LAVAGE ECHO GUIDEE

THIOSULFATE DE SODIUM