

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

RHUMATOLOGIE

par

Nicolas DUMOULIN

né 11/06/1993 à Lille (59)

Présentée et soutenue publiquement le 07/10/2020

Facteurs associés à la bonne réponse clinique et radiographique après ponction-fragmentation-lavage échoguidée 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

A Monsieur le Professeur Benoît LE GOFF, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse. Vous avez été disponible et à l'écoute tout au long de ce travail et je vous en suis très reconnaissant. Je vous remercie également pour votre pédagogie et pour la formation que vous dispensez aux internes de rhumatologie.

A Monsieur le Professeur Yves MAUGARS, de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre bienveillance et vos enseignements dans le service de rhumatologie.

A Madame le Docteur Christelle DARRIEUTORT-LAFFITE. C'est après une après-midi de consultation avec toi que j'ai été conforté dans mon choix de spécialité. Merci pour tes conseils apportés à ce travail, dont tu es aussi à l'origine, en tant qu'investigatrice de CALCECHO.

A Monsieur le Professeur Christophe NICH. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury.

A tous ceux que j'ai côtoyés depuis le début de mon internat et qui contribuent à ma formation. Aux médecins du service de rhumatologie du CHU de Nantes : Docteur BERTHELOT, Docteur GUILLOT, Docteur GLEMAREC, Docteur BART, Docteur NAJM, Docteur GARRAUD, Docteur ARNOLFO, Docteur METAYER. Aux médecins de médecine physique et réadaptation du CHU de Nantes : Docteur FOUASSON-CHAILLOUX, Docteur MENU, Docteur DAUTY, Docteur LEFEVRE, Docteur KIENY. A l'équipe du service du Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur : Professeur NIZARD, Docteur KUHN, Docteur LEVESQUE, Docteur ABAD, Docteur BILLARD, Docteur LEJCZAK, Docteur LEGER et Madame COSSET.

A mes co-internes, cela a été un plaisir de partager stages et after-works avec vous: Julien, Charlotte, Laurie, Thomas, Adrien, Jérôme, Emeline, Benoit, Tanguy, Pauline et Jean-Baptiste.

A tous les internes rencontrés depuis le début de l'internat, merci pour les bons moments partagés.

A mes amis de toujours, avec qui je partage de si bons moments depuis des années. Votre regard extérieur à la médecine m'apporte beaucoup : Alexandre, Quentin, Thomas, Andréa, Sarah, Gautier, Asia, Fabien, Thibaut, Antoine, Thomas, Jérôme et Anne. A mes amis d'externat, c'est grâce à notre soutien mutuel que nous en sommes là aujourd'hui : Thibaud, Antoine et Guillaume.

A ma famille, et plus particulièrement à mes parents, qui m'ont toujours fait confiance et soutenu tout au long de ce parcours. Vos conseils sont précieux. A mes sœurs, Chloé et Eden, à mon frère Victor, je suis heureux de vous avoir. A ma famille élargie, d'Allemagne et du Nord : Pour le plaisir toujours renouvelé de se retrouver dans la bonne humeur.

A Johannes, qui nous a quittés trop tôt. Tu partageais avec tant d'enthousiasme ta passion pour la médecine.

A Susanne. Pour ton amour et ton soutien au quotidien. Depuis 4 ans, tu remplis ma vie de bonheur. Le meilleur reste à venir.

Table des matières

Remerciements	2
Introduction	4
1) Epidémiologie	4
2) Physiopathologie	5
3) Présentation clinique	7
4) Evaluation radiographique	8
a. <i>Incidences</i>	8
b. <i>Classification radiographique</i>	8
5) Evaluation échographique	10
6) Prise en charge	11
a. <i>Traitement non invasif</i>	11
b. <i>Traitements mini-invasifs, non chirurgicaux</i>	11
i. Infiltration de la bourse sous acromio-deltoïdienne	11
ii. Ondes de choc extracorporelles	12
iii. Traitement percutané à l'aiguille	13
c. <i>Traitement chirurgical</i>	14
7) CALCECHO	15
8) Rationnel et objectif de l'analyse post-hoc de CALCECHO.....	15
Article.....	17
Supplementary tables	37
Discussion	41
Bibliographie.....	44

Introduction

Les pathologies de l'épaule sont fréquentes avec une prévalence vie entière en population générale estimée entre 6,7 et 66,7% (1). Elles sont responsables d'un retentissement socio-professionnel et personnel important (1). Après les lombalgies et les gonalgies, la douleur de l'épaule est la troisième pathologie musculo-squelettique la plus fréquemment responsable de consultation en médecine de soin primaire (2).

La tendinopathie calcifiante de l'épaule

La tendinopathie calcifiante est une pathologie qui affecte les tendons des muscles de la coiffe des rotateurs de l'épaule et se caractérise par la présence de dépôts de cristaux d'apatite au sein de ces tendons. Cette pathologie a été décrite pour la première fois sur des radiographies standards en 1907 par Painter, qui avait émis l'hypothèse que la calcification était au sein de la bourse sous acromio-deltôïdienne (BSAD) (3). Ce sont les travaux de Codman en 1934 qui ont permis de montrer qu'il s'agit d'une calcification intra tendineuse et non de la bourse.

1) Epidémiologie

La tendinopathie calcifiante de la coiffe des rotateurs est une pathologie fréquente de l'épaule. On estime qu'elle est responsable de 10 à 42 % des douleurs chroniques de l'épaule (4–6). Plusieurs études ont évalué la prévalence des calcifications au niveau la coiffe des rotateurs. Chez des patients symptomatiques qui présentent un tableau de douleur de l'épaule, la prévalence de la tendinopathie calcifiante de l'épaule est estimée entre 6,8 et 40% (4,5,7). Ces études épidémiologiques ont également permis de montrer qu'il existe des calcifications tendineuses asymptomatiques, dont la prévalence est estimée entre 7,5 et 20% (8).

La tendinopathie calcifiante de l'épaule touche préférentiellement des patients âgés entre 30 et 60 ans. Il existe une légère prédominance féminine. Les calcifications sont fréquemment multiples, touchant plusieurs tendons d'une même épaule. L'atteinte bilatérale n'est pas rare, retrouvée chez 13 à 24% des patients (9,10).

La supraspinatus est le tendon le plus fréquemment atteint, jusqu'à 80% des cas en fonction des séries. Les calcifications de l'infraspinatus sont moins fréquentes et sont retrouvées dans environ 15% des cas. Enfin, celles du subscapularis sont plus rares, estimées à 5% des cas (4,9).

2) Physiopathologie

L'origine exacte de la tendinopathie calcifiante de la coiffe des rotateurs n'est pas parfaitement connue. Elle ne semble pas associée à l'activité physique ni à des troubles du métabolisme phosphocalcique (4). Les travaux d'Uthoff (11) ont permis de décrire différents stades de la maladie à partir d'observations histologiques. Aujourd'hui, il s'agit de l'hypothèse la plus communément admise. On observe d'abord une phase pré-calcification, puis une phase de formation de la calcification suivi après une période plus ou moins longue d'une phase de résorption de la calcification et enfin une phase post-calcification.

Le stade pré-calcification débute par une métaplasie de ténocytes en chondrocytes. Différents travaux ont permis d'observer des cellules chondrocytes-like autour des calcifications intra tendineuses (12–14). Le facteur déclenchant la transformation de ténocytes en chondrocytes est inconnu. Une des hypothèses est l'hypoxie tissulaire qui maximale dans cette zone critique du tendon où se développe préférentiellement les calcifications (15). Cette hypoxie pourrait avoir un rôle dans l'initiation de la métaplasie tendineuse (11). Une autre hypothèse est que ces chondrocytes dérivent de cellules souches mésenchymateuses intra-tendineuses. La présence de telles cellules dans les tendons a été montrée (16), tout comme leur capacité à se différencier en chondrocytes in vivo (17). Ces cellules chondrocytes-like sont entourées d'une matrice fibrocartilagineuse, formée de protéoglycanes et mucopolysaccharides, qui diffère des autres fibrocartilages du fait de l'absence de collagène de type II (13,14).

Il y a ensuite une phase de formation de la calcification qui débute par une minéralisation du fibrocartilage. Il y a un rôle primordial des vésicules matricielles qui vont permettre la minéralisation. Ces vésicules sont riches en calcium et phosphore, ainsi qu'en différentes enzymes telles que la TNAP (Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase). Il semble que les cellules chondrocytes-like participent activement ce phénomène de minéralisation (12,18). Uthoff et al, ont trouvé une activité intracellulaire de phosphatase alcaline au sein des cellules chondrocytes-like, évoquant un phénomène d'ossification endochondral incomplet (12). Archer et al ont remis en cause cette hypothèse en ne retrouvant pas la présence d'activité phosphatase alcaline autour des cellules chondrocytes-like, ni la présence de collagène de type II habituellement présent dans les fibrocartilages (13). Finalement, une étude récente a mis en évidence la présence de cellules chondrocytes-like dans la matrice fibrocartilagineuse qui entoure la calcification, qui expriment une phosphatase alcaline, la TNAP, ainsi que l'enzyme ENPP1 (14). Ces résultats soulignent l'implication des cellules chondrocytes-like dans le phénomène de minéralisation responsable de l'apparition de calcifications tendineuses.

Pour mieux appréhender leur origine, la composition des dépôts calciques a été étudiée. Les calcifications sont constituées d'apatites carbonatées faiblement cristallisées, proches de l'hydroxyapatite. La composition phosphocalcique de cette apatite est proche de celle de l'hydroxyapatite avec un ratio molaire de Ca:P de 1.7 versus 1.67 pour l'hydroxyapatite (18). Il existe deux types d'apatites, type A et type B, selon la position de l'ion CO_3^{2-} . De manière intéressante, il n'y a pas de différence dans la composition des calcifications à la phase chronique ou à la phase de résorption, ce qui suggère le rôle d'autres éléments dans l'évolution clinique de la pathologie (19). La calcification va se former à partir d'une matrice protéique. L'étude de cette matrice a montré la présence d'ostéopontine qui est une protéine associée à la minéralisation et à l'ossification (20).

Après une période de latence de durée variable, il apparaît une phase de résorption de la calcification qui peut être responsable d'une douleur intense. Les facteurs responsables de l'initiation de la résorption ne sont pas connus (18). Sur le plan histologique, des vaisseaux sanguins ont été mis en évidence en périphérie de la calcification (12–14). Il y a un afflux de cellules géantes multinuclées et de macrophages qui vont réaliser une phagocytose de la calcification (11). Il a été observé la présence de macrophages avec du contenu calcique (13). Le déversement du contenu de la calcification dans la BSAD est responsable d'un afflux de leucocytes et d'une réaction inflammatoire importante. Les cristaux d'apatites ont un effet pro inflammatoire, qui a pu être mis en évidence in vitro et in vivo (18). Le rôle de l'inflammasome semble important dans la réaction inflammatoire en lien avec la résorption de la calcification. Il a également été observé une sécrétion de différentes molécules pro-inflammatoires comme l'IL-1B, IL-6 et IL-18.

Après résorption de la calcification, un comblement de l'espace de la calcification par un tissu de granulation est observé (11). Ce tissu de granulation va se transformer en une cicatrice intra-tendineuse qui aura tendance à reprendre un aspect histologique de tendon normal.

3) Présentation clinique (21)

Lorsqu'elle est symptomatique, la tendinopathie calcifiante de l'épaule est responsable de deux tableaux cliniques différents en fonction du stade de la pathologie.

Le premier tableau est celui d'une douleur chronique de l'épaule. Dans ce cas, il existe des douleurs d'horaire mécanique de l'épaule, associées à un conflit sous-acromial. Il existe également fréquemment des douleurs nocturnes (22). Les douleurs sont localisées le plus souvent en regard du deltoïde avec une irradiation au bras ne dépassant habituellement pas le coude (2). L'examen clinique retrouve des mobilités actives et passives d'épaule conservées. Les manœuvres de Neer, Hawkins et Yocum à la recherche d'un conflit sous-acromial peuvent déclencher une douleur de l'épaule. Un arc douloureux peut également être observé entre 70 et 110° et les douleurs sont aggravées lorsque les bras dépassent le plan des épaules. Les manœuvres de mise en tension du tendon concerné provoquent une douleur.

Il peut survenir un second tableau clinique, de douleur aiguë de l'épaule avec une épaule hyperalgique (23). Ce tableau est en lien avec une résorption spontanée de la calcification avec l'effraction du contenu de la calcification dans la bourse sous-acromio-deltoïdienne. Elle peut survenir chez un patient sans douleur au préalable ou bien chez un patient présentant auparavant des douleurs chroniques de l'épaule. La douleur apparaît brutalement, elle est volontiers insomnante et associée à une impotence fonctionnelle totale de l'épaule où la moindre mobilisation active ou passive est très douloureuse. Ce tableau peut s'accompagner d'une fébricule et sur le plan biologique d'un syndrome inflammatoire. Une amélioration spontanée en quelques jours est observée. Devant un tel tableau, les principaux diagnostics différentiels sont celui d'une arthrite septique de l'épaule ou d'une arthrite microcristalline.

Comme vu précédemment, il n'est pas rare que la présence d'une calcification au niveau des tendons de la coiffe des rotateurs soit asymptomatique. Certains facteurs, sont associés avec le caractère symptomatique des calcifications comme l'âge et l'atteinte du tendon du supraspinatus (24). Les volumineuses calcifications de plus de 1,5 cm (8,25), la présence d'un épaissement de la BSAD >2mm en échographie (25) et la présence d'un signal doppler autour de la calcification en échographie (25) sont également associés au caractère symptomatique d'une calcification d'un tendon de la coiffe des rotateurs.

4) Evaluation radiographique

Malgré l'essor de nombreuses techniques d'imagerie, la réalisation de radiographies standards reste indispensable devant une douleur d'épaule et permet fréquemment d'établir un diagnostic précis (26). La radiographie standard est un examen paraclinique facilement accessible et peu invasif qui apporte des informations importantes dans le cadre de l'évaluation d'une douleur d'épaule.

Après l'interrogatoire et l'examen clinique du patient, le diagnostic de tendinopathie calcifiante de la coiffe des rotateurs est confirmé par la réalisation de radiographies standards. Elle se traduit par la présence d'une opacité de densité calcique des tissus mous autour de la tête humérale. Pour rappel, la présence de calcifications tendineuses non symptomatiques n'est pas rare et peut donc être retrouvée de manière fortuite. Il est donc primordial de rechercher et d'éliminer les diagnostics différentiels de douleur d'épaule. Les radiographies standards seront également utiles lors du suivi notamment après réalisation d'un traitement mini-invasif ou chirurgical.

a) Incidences (26)

Des clichés de face en rotation neutre, rotation interne et rotation externe seront réalisés afin d'apprécier correctement la localisation de la calcification en fonction du tendon atteint. En effet, les calcifications du supraspinatus sont principalement mises en évidence sur l'incidence en rotation neutre. La rotation interne permet de mieux découvrir les calcifications de l'infraspinatus et du teres minor. Enfin la rotation externe facilite la mise en évidence des calcifications du subscapularis. Ces 3 clichés seront complétés par la réalisation d'un cliché de profil de Lamy qui peut permettre de mieux apprécier le tendon atteint en fonction de la localisation de la calcification. Les calcifications du subscapularis seront antérieures, celles du supraspinatus en avant de l'épine scapulaire et celles de l'infraspinatus et du teres minor en arrière de l'épine scapulaire.

b) Classifications radiographiques

Différents aspects morphologiques de calcification sont constatés et différentes classifications radiographiques ont été développées. Ces classifications sont utilisées dans les études cliniques et en pratique clinique. Nous décrivons ci-dessous les deux classifications les plus utilisées aujourd'hui.

- Classification radiographique de Molé (27)

C'est cette classification qui a été utilisée dans l'essai CALCECHO (28). Elle est validée par la Société Française d'Arthroscopie (SFA). Elle propose 4 types de calcifications :

- Type A : calcification dense, homogène avec des contours nets.
- Type B : calcification dense, cloisonnée, polylobée avec des contours nets.
- Type C : calcification floue, inhomogène avec des contours festonnés.
- Type D : calcification d'insertion, dense, en continuité avec le trochiter.



Figure 1. Classification radiologique de Molé. De gauche à droite : (A) calcification de type A ; (B) calcification de type B ; (C) calcification de type C.

D'après Les tendinopathies calcifiantes de l'épaule ; P. Clavert, F. Sirveaux, la Société française d'arthroscopie ; Revue de chirurgie orthopédique et réparatrice de l'appareil locomoteur (2008)

- Classification radiographique de Gärtner et Simons (29)
 - Type I : calcification bien délimitée, dense
 - Type II : calcification avec contours flous et contenu dense ou contours nets avec contenu transparent
 - Type III : calcification avec contours flous et contenu transparent



Figure 2. Classification radiologique de Gärtner. De gauche à droite : (a) calcification de type I ; (b) calcification de type II ; (c) calcification de type III.

D'après Radiological and clinical predictors of long-term outcome in rotator cuff calcific tendinitis; P. De Witte; Eur Radiol (2016).

L'existence de nombreuses classifications montrent l'absence de classification parfaite pour corréler les symptômes aux constatations radiographiques. De plus, il est important de noter que, quelle que soit la classification choisie, la reproductibilité intra-observateur et inter-observateur est médiocre (30).

Il est intéressant de noter que les calcifications floues de type C de la classification de Molé et type III de la classification de Gärtner sont des calcifications en cours de résorption et ont une propension plus importante à disparaître spontanément (31–33). Les volumineuses calcifications de plus de 1,5 cm de grand axe sont également associées à la présence de douleur (8,25).

5) Evaluation échographique

Depuis plus d'une vingtaine d'année, le développement de l'échographie ostéo-articulaire avec notamment le développement des sondes à hautes fréquences, lui a permis de prendre une place importante dans la prise en charge des pathologies de l'épaule (34,35). L'échographie est un examen simple, accessible, en temps réel, dynamique et non irradiant qui permet à la fois d'aider au diagnostic mais également de guider certains gestes thérapeutiques comme les infiltrations de la BSAD ou les traitements percutanés à l'aiguille. Cet examen a montré une bonne sensibilité et spécificité en comparaison à d'autres techniques d'imagerie, notamment l'IRM. Néanmoins, la valeur diagnostique de l'examen échographique est opérateur dépendant.

Dans les tendinopathies calcifiantes de l'épaule, l'échographie permet de confirmer le diagnostic en localisant précisément la calcification. Les calcifications apparaissent comme une plage hyperéchogène intra-tendineuse avec ou sans cône d'ombre postérieur (25). Elle permet en outre de vérifier l'état tendineux, de rechercher une bursite et un épanchement intra articulaire. La réalisation de manœuvre dynamique peut mettre en évidence un conflit sous-acromial (36). L'échographie est plus sensible que la radiographie standard pour diagnostiquer les plus petites calcifications.

En échographie, les calcifications de la coiffe de rotateurs peuvent prendre différents aspects. Il existe une corrélation entre la densité d'une calcification et la présence ou non d'un cône d'ombre postérieur. Différents auteurs ont essayé de développer des classifications, comme celle Chiou et al (37), utilisée pour l'étude CALCECHO (28) :

- Arciforme : arc hyperéchogène avec cône d'ombre postérieur
- Fragmentée : au moins deux spots échogènes séparés avec ou sans cône d'ombre postérieur
- Nodulaire : nodule échogène sans cône d'ombre postérieur
- Kystique : paroi calcification épaisse avec contenu anéchogène

Dans la tendinopathie calcifiante de l'épaule, plusieurs critères échographiques sont intéressants pour évaluer le caractère symptomatique d'une calcification. Il existe une corrélation entre la présence d'une calcification fragmentée, la présence d'un signal doppler et le caractère symptomatique de la calcification (25,38). La douleur est souvent plus intense en cas de calcifications non arciformes (38). La présence d'un épaissement de la bourse sous acromio-deltaïdienne > 2 mm est également associé à la présence de douleur (25).

6) Prise en charge

La prise en charge d'une tendinopathie calcifiante de l'épaule devra être adaptée au tableau clinique présenté par le patient, à la durée d'évolution des symptômes et à son retentissement. Cette pathologie touche préférentiellement une population jeune, active, en âge de travailler et peut avoir des conséquences médico-économiques significatives en cas d'arrêt de travail (28,39,40). Ces éléments devront être pris en considération dans la stratégie thérapeutique.

a) Traitement non invasif

Devant un tableau de douleur peu intense de l'épaule, responsable d'une gêne modérée, il convient en premier lieu d'initier un traitement non invasif basé sur des traitements antalgiques et une prise en charge rééducative. En l'absence de contre-indication, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont classiquement prescrits. La kinésithérapie est également utile, bien qu'il n'y ait pas de protocole spécifiquement validé dans la tendinopathie calcifiante de l'épaule (41,42). L'objectif de la kinésithérapie sera de prévenir l'enraidissement de l'épaule et la réalisation d'exercice pour limiter le conflit sous-acromial.

Le suivi d'une cohorte de 92 patients traités par des AINS et kinésithérapie, avec une symptomatologie peu sévère, a montré, au suivi moyen de 16,1 mois, un résultat bon à excellent chez 72% des patients (43). De plus, une résorption complète de la calcification était survenue spontanément chez 12% des patients et une diminution de la taille initiale était notée chez 50% des patients.

Néanmoins, l'évolution des tendinopathies calcifiantes de l'épaule est souvent longue, de l'ordre de plusieurs années (4,32,44). Une étude a recherché les facteurs associés à l'échec du traitement non invasif. L'échec était défini comme la persistance de douleurs après 6 mois, dont 3 mois de traitement non invasif associant traitement antalgique et kinésithérapie (32). Elle a mis en évidence que la présence d'une calcification bilatérale, un volume important de la calcification et l'extension sous acromiale de la calcification sont associés à un risque plus important d'échec de ce traitement. A l'inverse, les calcifications floues à la radiographie, qui marquent une calcification en cours de résorption, et l'absence de cône d'ombre postérieur à l'échographie étaient associés à une bonne évolution sans autre traitement. En cas de symptômes persistants après 6 mois de traitement de première ligne, il semble légitime d'envisager des traitements de seconde ligne.

b) Traitements mini-invasifs, non chirurgicaux

i) Infiltration de la bourse sous acromio-deltoïdienne

L'infiltration de la BSAD par corticostéroïdes est un moyen simple et efficace pour soulager les douleurs chez des patients atteints d'une tendinopathie calcifiante de l'épaule. Elle permet une amélioration rapide des symptômes. L'étude de Maugars et al a montré une amélioration significative chez 48% des patients deux semaines après l'infiltration (45). Une rechute était observée chez 25% des patients initialement améliorés, nécessitant un autre traitement (45). Une autre étude a également observé une récurrence des symptômes dans les 3 mois après infiltration (46).

Une infiltration cortisonée peut également être réalisée devant un tableau d'épaule hyperalgique en lien avec un épisode de résorption de calcification, avec une bonne efficacité (23).

Certains auteurs déconseillaient cela en argumentant que l'effet anti-inflammatoire aurait pu empêcher la résorption de la calcification (47,48). L'essai randomisé contrôlé CALCECHO a permis d'apporter des éléments rassurants concernant une éventuelle inhibition du mécanisme de résorption de la calcification après infiltration par corticoïdes. Le taux de résorption de calcification n'était pas différent entre les patients qui avaient reçu une infiltration de la BSAD par corticostéroïdes et ceux qui avaient reçu un placebo, dans le contexte de résorption induite par un traitement percutané à l'aiguille (28).

ii) Ondes de choc extracorporelles

Les ondes de choc extracorporelles font parties de l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge des calcifications tendineuses de la coiffe des rotateurs. Il s'agit d'appliquer via un appareil dédié des impulsions répétées sur l'épaule atteinte. Son mode d'action précis n'est pas parfaitement connu mais différentes hypothèses sont évoquées. L'une d'entre elle serait en lien avec une augmentation de la pression au sein de la calcification responsable d'une fragmentation (49). Il n'existe pas à l'heure actuelle de protocole standardisé concernant l'énergie des ondes de choc, le nombre d'impulsions, leur durée et le nombre de séances. L'hétérogénéité des protocoles est importante dans les différentes études sur le sujet. Il semblerait néanmoins que les ondes de haute énergie soient plus efficaces (50). Certaines équipes réalisent l'application des ondes de choc après repérage radioscopique (50,51) ou échographique (52).

Les résultats de la littérature ont montré une efficacité variable du traitement par ondes de choc extracorporelles sur la tendinopathie calcifiante de l'épaule. Deux méta-analyses récentes notaient un résultat bon à excellent sur l'amélioration fonctionnelle (53) et un effet positif de ce traitement sur la fonction et la douleur (54). Malgré différentes études semblant montrer des effets positifs, une revue Cochrane récente conclut à l'existence de preuves faibles à modérées concernant l'effet clinique des ondes de choc, sur l'amélioration de la douleur et de la fonction par rapport à un placebo (55). En fonction des études, il est constaté une résorption de la calcification après ondes de choc entre 15% et 55% des cas (10,33,50,52). Les calcifications de type I selon la classification de Gärtner et les calcifications volumineuses (>15mm) ont tendance à moins se résorber et disparaître après ondes de choc (33).

Le traitement par onde de choc a été comparé à la ponction-fragmentation-lavage (PFL) dans trois essais randomisés contrôlés (10,51,52). Bien que le traitement par ondes de choc ait montré une efficacité dans les trois études, le résultat était moins bon que celui des patients traités par PFL. Par ailleurs, la résorption de la calcification était moins fréquente dans le groupe ondes de choc, et le nombre de nouveau traitement plus élevé (52). Un essai non randomisé a comparé ce traitement au traitement chirurgical et a montré un résultat équivalent à la chirurgie uniquement dans le sous-groupe de patient avec une calcification inhomogène (56).

La tolérance du traitement par ondes de choc est bonne (53). Il peut exister des douleurs plus ou moins importantes lors de la séance et des hématomes sous cutanés ont été décrites chez certains patients (56).

iii) Traitement percutané à l'aiguille

Le traitement percutané à l'aiguille est une technique décrite et utilisée dans la prise en charge des tendinopathies calcifiantes de la coiffe des rotateurs depuis de nombreuses années (48). Il s'agit d'une technique sûre et efficace. Jusque dans les années 90, cette technique était utilisée avec un guidage scopique. L'équipe de Bradley et al, a été la première à publier les résultats d'une étude avec réalisation de ce geste sous guidage échographique (57). Depuis, de nombreuses études sur le sujet ont été réalisées et elles ont permis de montrer l'efficacité de ce traitement sur la résorption de la calcification ainsi que sur l'amélioration des symptômes (46,58–60).

Il existe de nombreux protocoles et techniques de traitement percutané à l'aiguille selon les différentes équipes qui la pratiquent (61,62). Le point commun des différents protocoles est de venir ponctionner la calcification afin de favoriser sa résorption en créant une réaction inflammatoire (37,63) et de permettre le déversement du reste du contenu de la calcification dans la bourse sous-acromiale (57). Ensuite, un lavage de la calcification par un anesthésique locale ou du sérum physiologique est réalisé afin d'en extraire le contenu. Le lavage n'est pas utilisé par toutes les équipes, certaines se limitant à une ponction et fragmentation de la calcification (10,64). Sur le plan matériel, le lavage de la calcification est effectué avec une ou deux aiguilles (60,65), dont le diamètre varie entre 16G et 25G (28,46,58,62,63,66). Une étude a comparé le lavage à une aiguille versus deux aiguilles, sans qu'il ne soit mis en évidence de différence sur l'amélioration clinique (67). Certaines équipes ont proposé des techniques de lavage différentes. Scofienza et al ont montré qu'un lavage réalisé avec du sérum physiologique chauffé à 42°C permettait de raccourcir de 200 secondes en moyenne, le temps de procédure et que le lavage semblait être plus facile (68). En revanche, il n'y avait pas de différence sur l'évolution clinique entre le groupe utilisant le lavage avec le sérum physiologique chauffé et celui avec le sérum physiologique à température ambiante.

Dans le service de rhumatologie du CHU de Nantes, une technique avec une aiguille de ponction lombaire pédiatrique de 21G, sous échoguidage, est utilisée (28). L'utilisation de cette aiguille permet de limiter son obstruction par des dépôts calciques (69). Après désinfection cutanée soignée, une anesthésie locale des tissus sous-cutanés et de la bourse sous acromiale est réalisée. La calcification est ensuite ponctionnée puis un lavage au sérum physiologique est effectué jusqu'à éclaircissement du liquide. En fin de procédure, une infiltration de la BSAD est réalisée avec des corticostéroïdes afin de prévenir la douleur aiguë induite par la procédure (28).

Une des principales limites de ce traitement est la prise en charge des calcifications dures, rendant difficile la ponction de la calcification. Un essai a été réalisé pour évaluer l'apport du lavage par du thiosulfate de sodium et n'a pas permis de montrer une différence sur la disparition des calcifications dures par rapport à un lavage classique (70).

La tolérance de ce traitement est bonne. Il s'agit d'un traitement bien accepté par les patients (71). Des cas de malaises vagues per procédure peuvent survenir (28,62), bénins et de résolution rapide. Certains auteurs ont pu craindre l'apparition de rupture tendineuse, notamment en cas d'utilisation de la technique à deux aiguilles (63) ou avec des aiguilles de diamètre plus important mais finalement aucun cas n'a été décrit dans la littérature. Comme pour toute procédure invasive, le risque infectieux de bursite septique existe. S'il est rare, quelques cas ont été rapportés après traitement percutané à l'aiguille (58,72).

c) Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est le traitement de dernier recours dans la prise en charge des tendinopathies calcifiantes de la coiffe des rotateurs, en cas de symptômes persistants après échec des traitements précédemment cités.

La technique chirurgicale va consister en une évacuation du contenu de la calcification plus ou moins associée à une acromioplastie ou à une acromioplastie seule. Aujourd'hui, ces interventions sont le plus souvent réalisées sous arthroscopie, qui a montré des résultats équivalents à la chirurgie à ciel ouvert mais avec une récupération initiale plus rapide (73). La récupération complète après chirurgie est lente et avec un délai d'amélioration variable mais les différentes études sur le sujet montrent des bons résultats à long terme (74,75). L'évacuation arthroscopique de la calcification seule a montré un résultat fonctionnel plus rapide ainsi qu'un retour au travail plus précoce en comparaison à l'association de l'évacuation arthroscopique avec une acromioplastie (76). Finalement, une méta-analyse récente n'a pas montré de différence sur le résultat fonctionnel à long terme entre les différentes techniques chirurgicales (77).

Le coût de la prise en charge chirurgicale est plus élevé que celui des traitements mini invasifs précédemment discutés. Le risque de complications et notamment le risque infectieux sont également plus élevés. Aucune étude n'a montré sa supériorité aux traitements percutanés à l'aiguille (45). La prise en charge chirurgicale doit donc être réservée aux échecs du traitement percutané.

7) CALCECHO (28)

CALCECHO est un essai de non-infériorité multicentrique randomisé contrôlé contre placebo en double aveugle qui a été réalisé pour évaluer l'effet de l'infiltration de la bourse sous-acromiale par corticostéroïde à la fin d'un geste de ponction-fragmentation-lavage (PFL) échoguidée dans la prise en charge des tendinopathies calcifiantes de la coiffe des rotateurs. En effet, l'infiltration de la BSAD est fréquemment réalisée en fin de procédure mais certains auteurs ont émis l'hypothèse que celle-ci pouvait empêcher le processus de résorption de la calcification initié par le geste, de par l'action anti-inflammatoire des corticoïdes (47,48). L'essai a permis de montrer le bénéfice de l'infiltration par corticostéroïde à la fin de la procédure de PFL sur la douleur et la fonction. Dans le groupe corticoïdes, la douleur ressentie au cours de la première semaine était significativement moins importante que dans le groupe placebo. La fonction était également meilleure que dans le groupe placebo. Cette différence entre les deux groupes sur la douleur et la fonction restait significative jusqu'à 6 semaines pour la douleur et jusqu'à 3 mois pour la fonction. Ensuite, lors du suivi qui se poursuivait jusqu'à 12 mois après la PFL, il n'y avait plus de différence significative entre les deux groupes, soulignant un effet de l'infiltration jusqu'à 3 mois, ce qui avait déjà été souligné par d'autres études (46). Par ailleurs, l'évaluation radiologique effectuée à l'inclusion des patients puis au cours du suivi à 7 jours, 3 mois et 12 mois n'a pas mis en évidence de différence entre les deux groupes concernant le taux de résorption de la calcification. En plus d'apporter une amélioration significative de la douleur et de la fonction après PFL, l'infiltration par corticostéroïde n'entraîne pas d'inhibition du mécanisme de résorption de la calcification comme cela avait été suggéré par certains auteurs.

8) Rationnel et objectif de l'analyse post-hoc de CALCECHO

Bien que la PFL soit réalisée par de nombreuses équipes dans la prise en charge des tendinopathies calcifiantes de la coiffe des rotateurs, l'existence de facteurs associés à une bonne réponse clinique et à l'évolution radiographique n'est pas claire. Quelques études ont tenté de mettre en évidence des facteurs prédictifs clinique ou d'imagerie à la réponse clinique ou radiographique. Le tabagisme serait un facteur de mauvais pronostic, associé à l'échec du traitement par PFL (78). Dans une cohorte rétrospective de patients atteints de tendinopathie calcifiante de l'épaule traitée en partie par traitement percutané à l'aiguille, le sexe féminin (44) ainsi qu'une durée plus longue d'évolution des symptômes ont été rapportés comme facteur de mauvais pronostic (40,44). L'atteinte du côté dominant, l'atteinte bilatérale et la présence de calcifications multiples ont également été rapportés comme facteurs de mauvais pronostic (44). L'aspect initial en imagerie comme la taille de la calcification et son type selon la classification radiographique ont également été rapportés comme étant corrélés au résultat de la PFL par certains auteurs (40,78) mais non retrouvés par d'autres (44). De nombreuses techniques différentes de traitement percutané à l'aiguille existent, sans qu'une technique n'ait montré sa supériorité par rapport à une autre jusqu'à présent (62,67). L'aspiration de matériel calcique lors du lavage a été retrouvée comme associée à un bon résultat par certains auteurs (63) mais pas par d'autres (40,66). De la même manière, une bonne évolution clinique a pu être observée lors d'une simple fragmentation de la calcification sans réalisation de lavage (64,79). Ces données posent la question de la nécessité de réaliser ou non un lavage de la calcification. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'étude comparant la PFL à la fragmentation seule dans les tendinopathies calcifiantes de la coiffe des rotateurs.

De nombreuses études ont montré que la disparition (33,66,80) et la diminution de taille (51,56) de la calcification au cours du suivi de patients atteints d'une tendinopathie calcifiante de l'épaule sont associées à une amélioration clinique. L'objectif à long terme des différents traitements proposés devrait donc être la résorption de la calcification. L'identification de facteurs associés à ce résultat dans le cadre du traitement percutané à l'aiguille pourrait aider les cliniciens dans la stratégie thérapeutique.

Afin d'explorer l'existence de facteurs associés à une évolution clinique et radiographique favorable après ponction-fragmentation-lavage échoguidée, nous avons réalisé une analyse post-hoc à partir des données de l'étude CALCECHO. Nous avons émis l'hypothèse que certaines caractéristiques qu'elles soient cliniques, radiologiques ou échographiques ainsi que certains paramètres de la procédure seraient associés à une bonne évolution clinique et radiographique.

Article

Factors associated with clinical improvement and the disappearance of calcifications following ultrasound-guided percutaneous lavage of rotator cuff calcific tendinopathy: a *post hoc* analysis of a randomized controlled trial

Running title: Factors associated with improvement after UGPL

Keywords: rotator cuff; calcific tendinitis; ultrasound; prognostic factor, subacromial impingement syndrome

ABSTRACT

Background: Calcific tendinitis of the rotator cuff is a frequent cause of shoulder pain. Ultrasound-guided percutaneous lavage (UGPL) is an effective treatment but factors associated with a good clinical and radiological outcome still need to be identified.

Purpose: To study the clinical, procedural, and radiographic characteristics associated with improved shoulder function and the disappearance of calcification on X-ray after UGPL.

Study design: *Post hoc* analysis of a randomized controlled clinical trial.

Methods: This is a *post hoc* analysis of the CALCECHO trial (NCT02403856), a double-blinded, randomized controlled trial (RCT) conducted on 132 patients. The trial assessed the effect of corticosteroid injections after UGPL. We analyzed all patients included in the RCT as one cohort. We collected the patients' clinical, procedural, and radiographic characteristics at baseline and during follow-up (3, 6 and 12 months). Univariate analysis, followed by multivariate stepwise regression through forward elimination, was performed to identify the factors associated with clinical success (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) score of less than 15) or the disappearance of calcification.

Results: Good clinical outcomes at 3 months were associated with steroid injections after the procedure (Odd Ratio (OR) 3.143, 95% CI [1.105-8.94]). At 6 months, good clinical evolution was associated with a lower DASH score at 3 months (OR 0.92, 95% CI [0.890-0.956]) and with calcium extraction (OR 10.7, 95% CI [1.791-63.927]). A lower DASH at 6 months was also associated with a long-term favorable outcome at 12 months (OR 0.939, 95% CI [0.912-0.966]). Disappearance of calcification at 3 and 12 months occurred more frequently in patients in whom communication was created between the calcification and the subacromial bursa (SAB) during the procedure (OR 2.728, 95% CI [1.194-6.234] at 3 months; OR 9.835, 95% CI [1.977-48.931] at 12 months). Importantly, an association between calcification resorption and good clinical outcome was found at each time point.

Conclusion: Assessing patients at 3 months seems to be an essential part of a patient's management strategy. Calcium extraction and creating a communication between the calcific deposits and SAB are both procedural characteristics associated with good clinical and radiographic evolution.

Key Terms: rotator cuff; calcific tendinitis; treatment; prognostic factor

INTRODUCTION

Calcific tendinitis of the rotator cuff (CTRC) is one of the most common causes of shoulder pain. It affects between 10% and 42% of patients referred for a painful shoulder¹⁴. Ultrasound-guided percutaneous lavage (UGPL, also called barbotage or irrigation) of the calcific deposit is widely used to treat patients with rotator cuff calcifications in whom conservative treatments have failed. It has been shown that this technique results in better clinical and radiological outcomes than a simple steroid injection into the subacromial bursa (SAB)³³. Four randomized controlled studies have shown that UGPL was more effective than an extracorporeal shock wave (ESW) in eliminating calcific deposits, restoring function and relieving pain in the short term^{4,11,19,23}. Finally, we and others have shown that steroid injections performed after the procedure both significantly decreased pain and improved function in the short term, but had no added value after 3 months^{10,25}.

While clinical improvement and the disappearance of calcification are obtained in most patients, some patients will not improve, or will experience a delay in this clinical improvement. An association between persistence of calcification and a worse outcome has been found in several studies^{1,8,10}. Patients that did not improve (pain and function) in the short or even long term had a greater risk of having no modification to the calcifications on X-ray. Other studies have also emphasized the positive correlation between a decrease in size of the calcification and change in its aspect, and positive outcomes^{8,33,34}. However, this association remains a matter of debate and few other prognosis factors of a good clinical and/or radiological outcome have been identified yet.

Certain authors found that sex³², smoking²⁹ or symptom duration³² are clinical predictors for outcome. Some found that the type of calcification (dense), or smaller, or multiple calcifications were associated with failure or the need for a new procedure^{28,29,32-34} whereas others could not find any relationship between baseline radiological appearance and clinical evolution^{8,13,32}. There is also controversy regarding the association between calcification aspiration and clinical outcome. Some authors found that the possibility of calcium removal was associated with a favorable outcome¹ but this association could not be confirmed in other cohorts^{8,28}. The efficacy of simple fragmentation of the calcification confirms that calcium removal may not be essential for obtaining significant improvement^{20,35}. Finally, a recent prospective cohort study has shown that outcome at 3 months was predictive of the final resolution of the symptoms in the long term, emphasizing that patients with no short term improvement have a greater risk of having failed UGPL²⁸. Discrepancies between studies are probably related to their design (retrospective or prospective), definition of success (pain, function, X-ray) and time of evaluation (short- or long-term).

We recently completed a large randomized controlled trial including more than 130 patients¹⁰. During this study, the clinical and radiological characteristics of the patients were collected at baseline and during follow-up. We hypothesized that some patient or procedure characteristics might be associated with clinical improvement and the radiological disappearance of calcific deposits after UGPL. Identifying these factors may help physicians manage patients with CTRC.

METHODS

Patients and study design

This is a *post hoc* analysis of the CALCECHO trial (NCT02403856) which was a double-blinded, multicentric, non-inferiority, randomized controlled study including patients with CTRC. Inclusion criteria were age > 18 years, chronic pain for more than 3 months, clinical subacromial impingement and type A or B calcification according to Molé's classification²⁶ > 5 mm in size on the standard antero-posterior X-ray. The full design of the protocol has already been published elsewhere¹⁰. The research protocol was approved by the local ethics committee (CPP) and the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM) (Registration number RC15_0019). All patients had ultrasound-guided needling and lavage of the calcification using the single needle technique and were randomized (1:1) to either receive a corticosteroid or saline injection in the sub-acromial bursa at the end of the procedure. No rehabilitation was systematically scheduled after UGPL. They all had 1 week off work with no restriction in use of their shoulder: they were asked to continue their daily activities depending on the pain. Diclofenac and paracetamol were prescribed systematically for 48 hours. Participants were recruited from April 2015 to March 2017 and followed-up for 12 months after randomization.

Follow-up and data collection

The baseline clinical characteristics of the patients were collected (age, sex, duration of the symptoms, previous treatment, occupation, dominant hand, presence of nocturnal pain, and days off work because of the shoulder pain). Visual analogic scale (VAS) pain at rest and during activities, shoulder range of motion, and a Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) score were also collected. Maximum long axis size of the calcific deposit was measured on X-ray and ultrasound (US). On US, calcifications were classified as previously described^{5,22}: 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). Any presence of a bursitis (>2 mm thickening of the SAB) and power Doppler signal in and around the calcification was recorded.

The characteristics of the procedure were recorded by each physician: consistency of the calcific deposit when punctured (soft or hard), successful aspiration of calcium crystals, semi-quantitative evaluation of the quantity of calcium that could be extracted (small or large amount). Calcifications were considered hard if it was difficult to insert the needle into the calcification, and soft when there was no such difficulty. The quantity of calcific material in the syringe was considered small when only a little calcic material was visible in the syringe, whereas an amount was considered large when the saline became cloudy at the end of the procedure. These definitions were explained during a preparation meeting that took place in each center with all the physicians involved in the study. Finally, the presence of a communication between the calcification and the SAB was systematically screened for by injecting saline serum into the calcification. A communication was considered present when the liquid went freely from the calcification to the bursa during the injection.

Patients were seen at the rheumatology clinic at screening, baseline, 7 days, 3 months, and 12 months. Additional phone calls were made after 4 days, 6 weeks and 6 months to record any side effects and to remind patients to fill in their VAS for pain and DASH scores and post them back to the investigator. A shoulder X-ray was performed at baseline, 7 days, 3 months, and 12 months allowing for follow-up of radiological evolution in the calcification. Data were collected using standardized case report forms. One case of frozen shoulder was reported during the follow-up but no cases of infection or rotator cuff tears.

Outcome measures

The DASH score is an auto-questionnaire used frequently in pathologies of the upper limb. The clinical success of the procedure was defined as when the patient reached a score of less than 15 out of 100. This cut-off was chosen because a DASH score < 15 corresponds to a clinical state where patients have no remaining daily disability related to their shoulder condition and are able to work². We also performed the same analysis for a DASH < 40 (pain but working) and for patients reaching the minimal clinical important difference (MCID) of 16¹⁸.

X-rays were read by each physician in charge of the patient. Evolution in the calcification compared to baseline was assessed at each visit, using a semi-quantitative evaluation as follows¹⁰: no change or minimal changes; decrease in size of the calcification of less than 50%; decrease in size of the calcification of between 50 and 90%; a decrease of more than 90% in size or complete disappearance

of the calcification. In our *post hoc* analysis, we chose to define disappearance of the calcification as being when there was a decrease of more than 90% in size or the disappearance of the calcification.

Statistical analysis

The clinical, procedural, and radiological characteristics were compared between patients with or without clinical success at 3, 6 and 12 months, and patients with or without disappearance of their calcification at 3 and 12 months. Continuous data were compared with either independent *t* or Mann-Whitney tests according to their normal distribution. Categorical data were analyzed using the Chi-square or Fisher's Exact test. As our study was exploratory, we did not apply adjustment for multiple testing.

We first performed a univariate logistic regression using clinical success or calcification disappearance as a dependent variable and calculated the Odd Ratio (OR) and its 95% confidence interval. We next built a multivariate logistic regression model. Factors that approached a significant correlation ($p < 0.10$) were included for multivariate linear regression analysis. Stepwise regression analysis through forward elimination was performed to determine factors associated with clinical success or calcification disappearance. This process was continued until all factors in the equation had a significance level of $p < 0.05$

All statistical analyses were performed using the statistical package SPSS version 20.0 (IBM).

Sensitivity analyses were performed for alternative DASH cut-offs (MCID, DASH<40).

RESULTS

Baseline characteristics of the patients (Supplementary data, Table 1)

Overall, 132 patients were included in the CALCECHO trial¹⁰. There was a predominance of female patients ($n=89$, 67.4%), the mean age was 49.8 years ($SD\pm 9.7$). Mean symptom duration was 32.4 months ($SD\pm 37.9$) and mean VAS pain at rest and during activities were 32.2 (± 25.1) and 72 (± 16) respectively. Mean size of the calcification on X-ray evaluation at baseline was 17.4 mm (± 7.4). Calcific aspiration was possible in 81% ($n=101$) of the patients and the calcification was hard in 41% ($n=54$). The other characteristics of the patients are summarized in **Supplementary data, Table 1**.

Association between baseline characteristics and clinical improvement

We first wanted to know if certain baseline and follow-up characteristics were capable of predicting the clinical success of US-guided lavage of the calcification. We defined success as a DASH score of less than 15 (no daily disability)². A DASH score was available for 122 patients at 3 months. At this

time point, 33 patients (27%) had no remaining daily disability (DASH<15). **Table 1** compares the baseline characteristics of the patients with or without a DASH < 15. Univariate analysis revealed that a lower baseline DASH (OR 0.97, 95% CI [0.944 - 0.997]) and a SAB corticosteroid injection (OR 2.564, 95% CI [1.111 - 5.917]) were significantly associated with a DASH < 15 at 3 months. None of the other characteristics (type of calcification, size, US pattern and procedure) were significantly associated with this outcome. In multivariate analysis, only SAB corticosteroid injections remained significant (OR 3.143, 95% CI [1.105-8.94]).

Decrease in size of the calcific deposits at 3 months on X-ray was significantly associated with clinical improvement at the same time point. Calcification disappearance was significantly associated with clinical success (OR 2.333, 95% CI [1.031 - 5.277]). When considering patients with no radiological modification of the calcification at 3 months, only 10% had a DASH < 15 compared to 37% in patients with disappearance of the calcific deposit at the same time point.

Table 1. Comparison of baseline and Month 3 characteristics of patients with or without remaining daily disability (DASH<15) at 3 months.

Patient Characteristics	Total population n=122	DASH <15 n=33 (27%)	DASH ≥15 n=89 (73%)	Univariate analysis			Multivariate analysis		
				OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p
Baseline Characteristics									
Age, years, mean (SD)	49.7 (9.8)	49.6 (7.4)	49.7 (10.6)	0.999	0.959 - 1.041	ns			
Sex (F/M), n	81/41	20/13	61/28	0.706	0.308 - 1.618	ns			
Symptom duration (years), mean (SD)	2.7 (3.2)	2.4 (2.7)	2.9 (3.4)	0.942	0.816 - 1.088	ns			
Baseline DASH, mean (SD)	45.7 (15.4)	40.6 (16.6)	47.5 (14.6)	0.97	0.944 - 0.997	0.032			
Baseline VAS during activities, mean (SD)	69.2 (16.3)	67.4 (14.7)	70 (17)	0.991	0.967 - 1.015	ns			
Procedure									
Calcium extraction, n (%)	100 (82%)	27 (82%)	73 (82%)	0.986	0.350 - 2.782	ns			
Large amount extracted, n (%)	69 (57%)	15 (45%)	54 (61%)	0.778	0.470 - 1.288	ns			
Communication SAB and calcific deposits, n (%)	67 (56%)	20 (61%)	47 (54%)	1.309	0.579 - 2.960	ns			
Hard calcification, n (%)	49 (40%)	12 (37%)	37 (42%)	0.843	0.367 - 1.935	ns			
SAB steroid injections, n (%)	61 (50%)	22 (67%)	39 (44%)	2.564	1.111 - 5.917	0.027	3.143	1.105 - 8.942	0.032
X-Ray									
Maximum size (mm), mean (SD)	15.7 (5)	16.3 (4.6)	15.5 (5.1)	1.031	0.950 - 1.119	ns			
Mole classification A/B	47/74	15/17	32/57	0.774	0.351-1.711	ns			
Ultrasound									
Calcification pattern				0.864	0.521 - 1.431	ns			
Doppler signal, n (%)	26 (21%)	8 (24%)	18 (20%)	1.262	0.488 - 3.262	ns			
Month 3 characteristics									
Calcification disappearance M3, n (%)	51 (42%)	19 (58%)	32 (37%)	2.333	1.031 - 5.277	0.042			
No modification in calcification M3, n (%)	21 (17%)	2 (6%)	19 (22%)	0.231	0.051 - 1.053	0.058			

As mid- and long-term clinical evolution are major outcomes in patients treated with UGPL²¹, we performed the same analysis at 6 and 12 months. At 6 months, 115 patients were available for analysis and 41 (36%) had a DASH < 15. **Table 2** summarizes the baseline characteristics of both groups of patients. Univariate analysis revealed that a lower baseline DASH (OR 0.969, 95% CI [0.944 - 0.994]), lower VAS pain during activities at baseline and at 3 months were associated with clinical success. The presence of a positive Doppler at baseline around the calcification was associated with clinical improvement (OR 2.6591, 95% CI [1.062 – 6.66]). Interestingly, certain characteristics of the procedure were also associated with clinical improvement at this time point. Being able to extract calcium (OR 6.736, 95% CI [1.483 - 30.606], but not the quantity extracted, was associated with

clinical improvement, whereas calcifications considered to be hard by the physician were associated with a worse outcome (OR 0.367, 95% CI [0.160 - 0.839]). Importantly, the disappearance of the calcification at 3 months was associated with a better outcome at 6 months (OR 3.144, 95% CI [1.41 - 6.993]). In multivariate analysis, the DASH score at 3 months (OR 0.92, 95% CI [0.890-0.956]), calcium extraction (OR 10.7, 95% CI [1.791-63.927]), baseline VAS during activities (OR 0.944, 95% CI [0.903-0.987]) and Doppler signal on ultrasound (OR 5.229, 95% CI [1.075-25.437]) remained statistically significant. At 12 months (**see Supplementary Table 2**), only VAS pain at rest (OR 0.972, 95% CI [0.947-0.997]) at 3 months and the mean DASH score at 6 months (OR 0.939, 95% CI [0.917-0.962]) remained significant in the multivariate analysis.

Table 2. Comparison of baseline and Month 3 characteristics of patients with or without remaining daily disability (DASH<15) at 6 months.

	Univariate analysis						Multivariate analysis		
Patient Characteristics	Total population n=115	DASH <15 n=41 (36%)	DASH ≥15 n=74 (64%)	OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p
Baseline Characteristics									
Age, years, mean (SD)	49.5 (9.5)	50.9 (9.5)	48.7 (9.5)	1.025	0.984 - 1.067	ns			
Sex (F/M), n	78/37	27/14	51/23	0.87	0.386 - 1.959	ns			
Symptom duration (years), mean (SD)	2.6 (3.3)	2.5 (3.9)	2.7 (2.9)	0.987	0.875 - 1.113	ns			
Baseline DASH, mean (SD)	45.9 (16.1)	40.9 (16.6)	48.6 (15.2)	0.969	0.944 - 0.994	0.017			
Baseline VAS during activities, mean (SD)	69.8 (16)	64.0 (15.6)	72.9 (15.4)	0.964	0.939 - 0.990	0.006	0.944	0.903-0.987	0.012
Procedure									
Calcium extraction, n (%)	94 (82%)	39 (95%)	55 (74%)	6.736	1.483 - 30.606	0.014	10.7	1.791-63.927	0.009
Large amount extracted, n (%)	65 (56%)	25 (61%)	40 (54%)	1.638	0.960 - 2.793	0.07			
Communication SAB and calcific deposits, n (%)	62 (55%)	27 (66%)	35 (48%)	2.039	0.922 - 4.510	0.08			
Hard calcification, n (%)	48 (42%)	11 (27%)	37 (50%)	0.367	0.160 - 0.839	0.017			
SAB steroid injection, n (%)	57 (50%)	21 (51%)	36 (49%)	1.108	0.517 - 2.378	ns			
X-Ray									
Maximum size (mm), mean (SD)	15.5 (4.9)	16.5 (4.3)	14.6 (5)	1.085	0.999 - 1.179	ns			
Mole classification A/B	45/69	14/26	31/43	0.774	0.351 - 1.711	ns			
Ultrasound									
Calcification pattern				0.731	0.445 - 1.203	ns			
Doppler signal on ultrasound, n (%)	24 (21%)	13 (32%)	11 (15%)	2.659	1.062 - 6.660	0.037	5.229	1.075-25.437	0.04
Month 3 characteristics									
3 months DASH, mean (SD)	33.3 (21.9)	18.2 (16.0)	42.2 (19.9)	0.935	0.910 - 0.960	<0.001	0.923	0.890-0.956	p<0.001
M3 VAS during activities, mean (SD)	44.5 (27.7)	27.0 (22.4)	54.5 (25.5)	0.957	0.939 - 0.975	<0.001			
Calcification disappearance M3, n (%)	46 (41%)	24 (58%)	22 (31%)	3.144	1.41 - 6.993	0.005			

Association between baseline characteristics and the radiological disappearance of the calcific deposits

As we found an association between clinical evolution and the disappearance of the calcification deposit, we next wanted to identify the baseline characteristics that could be associated with the radiological disappearance of the calcific deposits at 3 months.

Overall, 125 patients had X-rays available at 3 months. Disappearance of the calcification was observed in 53 patients (43%). In the 72 (57%) patients with persistence of the calcification, 25 (20%) showed resorption of between 50 and 90% of the initial size, 25 (20%) had resorption < 50% and 22

(17%) had no change or only minimal changes in the calcification. Baseline characteristics and clinical outcomes for the total population and patients with or without disappearance of the calcification are shown in **Table 3**. We first observed a center effect with significantly less disappearance of the calcification in center 3 (4%) *versus* center 1 (68%) ($p=0.01$). Of note, center 3 included few patients in the study (14 *versus* 71). Calcifications were significantly harder in the persistence group (OR 0.268, 95% CI [0.121-0.594]). Aspiration of calcific deposits was more frequently possible in the disappearance group (OR 3.2, 95% CI [1.104-9.227]) with the quantity of calcium extracted seemingly having no influence. Communication between the SAB and calcification was significantly more frequent in the disappearance group (OR= 2.909, 95% CI [1.371-6.175]). Steroid injections had no effect on the disappearance of calcification. US pattern at inclusion was significantly associated with radiological evolution: the nodular pattern was associated with disappearance compared to the arc-shaped calcification ($p=0.001$). Finally, the blurred aspect of the calcification at day 7 was associated with the future resorption of the calcific deposit (OR 4.83, 95% CI [2.184 - 10.682]). The X-ray characteristics at baseline did not influence the radiological evolution (calcification maximum size, type according to the Mole Classification). In multivariate analysis, communication between the SAB and calcification (OR 2.728, 95% CI [1.194-6.234]), the hardness of the calcific deposit (OR 0.274, 95% CI [0.119-0.635]) and the US pattern (OR 0.506, 95% CI [0.297-0.861]) remained significant.

Table 3. Comparison of baseline and Day 7 characteristics of patients with or without calcification disappearance at 3 months.

				Univariate analysis			Multivariate analysis		
Patient Characteristics	Total population n=125	Calcification disappearance n=53 (43%)	Persistence of the calcification n=72 (57%)	OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p
Baseline Characteristics									
Age, years, mean (SD)	50.1 (9.8)	49.5 (9.6)	50.6 (10.1)	0.989	0.954 - 1.026	ns			
Sex (F/M), n	83/42	39/14	44/28	1.773	0.818 - 3.840	ns			
Symptom duration (years), mean (SD)	2.8 (3.2)	2.7 (3.3)	2.8 (3.2)	0.994	0.891 - 1.110	ns			
Baseline DASH, mean (SD)	45.4 (15.4)	47.6 (15.2)	43.7 (15.4)	1.017	0.993 - 1.042	ns			
Baseline VAS during activities, mean (SD)	69.4 (16.2)	72.7 (16.6)	66.9 (15.6)	1.024	1.000 - 1.048	0.051			
Procedure									
Center				0.476	0.268 - 0.847	0.012			
1	71	36 (68%)	35 (50%)						
2	40	15 (28%)	25 (35%)						
3	14	2 (4%)	12 (17%)						
Calcium extraction, n (%)	102 (82%)	48 (90.6%)	54 (75%)	3.2	1.104 - 9.227	0.032			
Large amount extracted, n (%)	70 (56%)	33 (62%)	37 (51%)	1.58	0.976 - 2.558	0.063			
Communication SAB and calcific deposits, n (%)	68 (55%)	37 (70%)	31 (44%)	2.909	1.371 - 6.175	0.005	2.728	1.194-6.234	0.017
Hard calcification, n (%)	50 (40%)	12 (23%)	38 (53%)	0.268	0.121 - 0.594	0.001	0.274	0.119-0.635	0.003
SAB steroid injection, n (%)	64 (51%)	29 (55%)	35 (47%)	1.277	0.627 - 2.6002	ns			
X-Ray									
Maximum size (mm), mean (SD)	15.6 (5)	16.1 (4.7)	15.2 (5.2)	1.035	0.963 - 1.112	ns			
Mole classification A/B	49/75	25/27	24/48	0.622	0.306 - 1.266	ns			
Ultrasound									
Calcification pattern				0.582	0.360-0.941	0.027	0.506	0.297-0.861	0.012
Nodular, n (%)		10 (19)	1 (1.4)						
Arc-shaped with acoustic shadowing, n (%)		27 (50.9)	36 (51.4)						
Fragmented with acoustic shadowing, n (%)		11 (20.8)	26 (37.1)						
Fragmented without acoustic shadowing, n (%)		4 (7.5)	7(10)						
Kystic, n (%)		1 (2)	0(0)						
Doppler signal, n (%)	25 (20%)	14 (26%)	11 (15%)	1.991	0.821 - 4.828	ns			
Day 7 characteristics									
Blurred calcification	49 (42)	30 (64)	19(27)	4.83	2.184 - 10.682	<0.001			

These results remained consistent at 12 months (**Supplementary Table 3**). Overall, 121 patients had X-rays available for analysis and in 95 (79%) the calcification had disappeared. Baseline VAS during activities at inclusion (OR 1.063, 95% CI [1.029-1.097]), calcium extraction (OR 2.803, 95% CI [1.103 - 7.757]), and communication between the calcification and SAB (OR 3.904, 95% CI [1.535 - 9.932]) were still significantly associated with the disappearance of the calcification. Persistence of calcification was significantly associated with harder calcifications during the procedure (OR 0.198, 95% CI [0.077 - 0.508]). There was an association between calcific disappearance at 3 months and at 12 months (OR 28.48, 95% CI [3.703-219.160]). Interestingly, in nearly one-third of the patients (27%) who had no modification in their calcific deposits at 3 months the calcification had disappeared at 12 months. VAS pain during activities at baseline (OR 1.096, 95% CI [1.033-1.162]) and the communication between the calcific deposit and the SAB (OR 9.835, 95% CI [1.977-48.931]) remained significant in multivariate analysis.

DISCUSSION

This *post hoc* analysis shows that several clinical and procedural characteristics may be associated with good clinical and/or radiological evolution after UGPL.

We first showed that only steroid injections were associated with a good clinical outcome at 3 months. The CALCECHO trial was designed to assess the usefulness of steroid injections after UGPL. We were able to demonstrate that this treatment had a significant effect on pain and function up to 3 months after the procedure. This short-term effect of steroids has already been shown in other studies. De Witte et al.³³ showed a similar pattern, with functional improvement at 6 weeks in two groups randomly assigned to undergo UGPL with steroid injections, or steroids alone. This improvement was followed by a transient recurrence of the symptoms at 3 months explained by the end of the steroids' action. A recent, non-randomized controlled trial confirmed the lack of long-term efficacy of steroids²⁵. In this study, no difference was observed at 12 months on either pain or function. This effect should be kept in mind in an early clinical evaluation. Success of UGPL itself may only be assessable at 3 months when no further effects of the steroids can be expected.

We next demonstrated a significant association between calcification disappearance at 3 months and clinical outcome at the same time point. This was even more the case when considering patients with no modification in their calcifications. In 90% of the patients with no change in their X-rays, there was treatment failure at 3 months. This association has already been found in other studies. Krasny et

al.²⁰ showed significant improvement in the Constant and Murley Score in all of the 46% of patients who had a disappearance of calcification at a mean follow-up time of 4.1 months. A series of 67 patients treated with UGPL⁸ also showed significantly better functional improvement in patients with complete or almost complete disappearance of the calcification at 12 months. Our work shows that the X-ray evaluation at 3 months may be of interest in case of failure to detect patients with persistent calcific deposits.

Mid- and long-term evaluation are also important in the assessment of UGPL efficacy²¹. We thus searched for factors associated with clinical improvement at 6 and 12 months. We found that steroids no longer had an effect but that some clinical and procedural characteristics were associated with a good outcome. A lower DASH at 3 months was the main predictor of clinical improvement at 6 months. These results are in line with what has already been described in the literature. Oudelaar et al.²⁸ showed that a good initial response in any of the different domains (pain, function and quality of life) was associated with better outcomes at 12 months. This suggests that a clinical and radiological evaluation at 3 months might be of interest in the management strategy of patients. In case of failure, a new treatment should be discussed, and different options can be considered: steroid injection, further UGPL or surgery. In the literature, 24 to 42% of patients needed 2 and sometimes 3 procedures before ultimately obtaining a good outcome^{8,12,29}. When pain persists despite there being no remaining calcification, some authors have hypothesized that a fibro-adhesive bursitis may have developed, caused by the introduction of tiny crystal fragments into the bursa¹². A bursal injection of steroids performed in these patients led to rapid and lasting improvement. In our study, we did not find more evidence of bursitis in patients with persistent pain despite calcification disappearance at 3 months (data not shown). Finally, surgery can also be discussed in cases of treatment failure and persistent calcifications but to our knowledge no study has shown its superiority over medical treatment. A meta-analysis conducted by Louwerens et al.²⁴ could not find any differences between minimally invasive therapies and surgery. Cost, side effects and complication rates must be considered when surgery is proposed. The role of surgery in the management of patients with persistent symptoms after UGPL thus needs to be clarified. Overall, in case of persistence of the pain at 3 months, factors that can explain the failure of the procedure should be sought (persistence of the calcification, bursitis...). Surgery may be recommended for patients with no modification to their calcification and with hard calcification from which it was impossible to extract calcium during the previous UGPL. A further UGPL may be recommended if calcification remains present, even if it was previously possible to partially extract the calcium. Finally, steroid injections may be recommended when the calcification has become poorly defined on imaging, and it is no longer possible to puncture it. We also observed the disappearance of the calcification between 3 and 12 months in one third of

our patients, without any additional treatment. However, a new procedure may accelerate the resorption. Studies comparing different therapeutic strategies will be needed in the future to help choose the best strategy for the patient.

Interestingly, we found that calcium extraction was significantly associated with good functional outcome. We were able to obtain calcium material in 81% of the patients, which is higher than what has been described in the literature, where it varies between 33 and 75%^{1,8}. We used a single needle technique with a 21G pediatric spinal needle. This spinal needle has the advantage of coming equipped with a mandrel that we used when we punctured the calcification. This technique prevents the needle from being clogged by calcic material when the needle passes through the calcific deposit, thus improving the chance of extracting calcium, as already described^{17,30}. The relationship between calcium extraction and improvement is controversial in the literature. Aina et al.¹ were the first to describe a relationship between calcium aspiration and the success of the procedure. Some authors, however, were not able to confirm this association, including Del Cura et al.⁸ and Oudelaar et al.²⁸. Moreover, the success of simply fragmenting the calcific deposits without aspiration raised the question of whether it was necessary to perform a lavage of the calcific deposit during the procedure^{19,35}. Importantly, we showed that the quantity of calcium extracted was not significantly associated with the outcome. This is in accordance with authors who hypothesized that the disappearance of the calcification was not related to the amount of calcific material extracted, but rather with the inflammatory reaction induced by needling⁸. This suggests that a thorough lavage of the calcific deposit may not be essential and that, as soon as the calcium is obtained in the syringe, the procedure can be stopped.

As the disappearance of calcification was associated with a good clinical outcome at each time point, we searched for the baseline, imaging, and procedural characteristics associated with the resorption of calcific deposit on X-rays. Interestingly, procedural characteristics were also positively associated with the disappearance of the calcification. In multivariate analysis, communication between the calcification and the SAB remained the characteristic most significantly associated with disappearance at 3 months, with an even stronger association at 12 months in the multivariate analysis. Calcium extraction was associated with calcification resorption only in the univariate analysis. In contrast, hard calcifications were negatively associated with a good radiological outcome. We hypothesize that a communication between the calcific deposit and the SAB allowed the calcic material to be progressively evacuated into the bursal cavity, from where it could be eliminated. Interestingly, acute spontaneous resorption of calcific tendinitis was associated with migration of the calcium into the SAB, leading to rapid but painful disappearance of the calcic deposit⁹. UGPL should

mimic this mechanism and create a path for the calcium to migrate from the tendon to the bursal cavity.

Finally, we did not find any significant baseline size or type of calcification associated with the clinical or radiological outcome. This may be explained by the fact we used Molé's radiological classification⁷ and did not include type C, which corresponds to ill-defined, non-homogenous calcifications (Type II or III according to Gärtner's classification¹⁶). Some authors have reported an increased chance of spontaneous disappearance for type III calcifications^{6,15,27}. De Witte et al. also found a better outcome for patients undergoing UGPL³³ with type II and III calcifications *versus* type I. Oudelaar et al. found that smaller-sized calcifications had a worse prognosis²⁸. We failed to show the same association using a cut-off of 10 mm to define small calcifications, but confirmed a weak but significant negative correlation between size and the DASH score at 6 months ($r = -0.259$; $p = 0.003$; data not shown). Finally, we confirmed the value of ultrasound in the initial evaluation of the patient as we found that a nodular aspect and the presence of a Doppler signal around the calcific deposits were both associated with a favorable outcome, as previously reported^{5,13}. Histological studies of calcific tendonitis retrieved during surgery have shown the presence of capillaries, or thin-walled vascular channels, around broken-up calcium deposits³¹. This increased vascularization has been shown to be associated with symptomatic calcifications and their mid-term disappearance^{5,22}. It is possible that Doppler positivity indicates that the resorptive phase has already started. In this case, the procedure could help to speed up the disappearance of the calcification.

Our *post hoc* analysis has several limitations. First, we chose the most stringent DASH cut-off to evaluate clinical outcome, instead of the MCID. The MCID for the DASH questionnaire is 16¹⁸. We thought that a DASH score of less than 15 would be more meaningful considering that CTRC is often responsible for work disruption¹⁰. However, we carried out a sensitivity analysis using other DASH cut-offs and obtained similar results. Second, we used a semi-quantitative score to evaluate the disappearance of the calcification. X-rays were scored by each physician in each center with no assessment of intra or inter-observer reliability. Low inter-rater correlation of x-ray readings might be expected as well as flaws, due to the fact that the physician in charge of the patient was grading the x-rays. Third, some procedure characteristics, such as calcification consistency or the quantity of calcium extracted, remain subjective. To overcome this bias, we gave clear definitions to each physician during the preparation meeting for the trial. Finally, our study was an exploratory *post hoc* analysis with comparison of multiple variables for multiple outcomes. Multiple testing increases the risk that some of our results may be random findings. However, in an exploratory study that aims to generate hypotheses, correction for multiple testing is not compulsory³. Importantly, the main predictors reported in both our discussion section and our conclusion have a very low p value,

indicating that, even without adjustment for multiple comparisons, the differences observed between groups is not likely to have been solely the result of chance. However, we acknowledge that our findings will need to be tested in further confirmatory studies. The strength of this *post hoc* analysis is that our data were retrieved from a large, prospective, randomized, controlled trial.

Overall, we found that clinical and procedural characteristics may be associated with clinical and radiological outcomes. Moreover, we confirmed the positive correlation between disappearance of the calcification and a good clinical outcome. Evaluation at 3 months seems important in the treatment strategy for identifying indications for a complementary treatment. For instance, patients with persistent symptoms and no calcification modification may be considered for a second-line therapy, such as a second UGPL. The quantity of calcium extracted does not seem important but the ability to obtain calcium and a communication between the calcification and the bursa were both associated with the disappearance of the calcific deposits at 3 months and a good clinical outcome at 6 and 12 months. These results may help to improve the management of patients with CTRC.

Conflict of interest:

We declare that we have no conflicts of interest in the authorship or publication of this contribution.

References:

1. Aina R, Cardinal E, Bureau NJ, Aubin B, Brassard P. Calcific Shoulder Tendinitis: Treatment with Modified US-guided Fine-Needle Technique. *Radiology*. 2001;221(2):455-461. doi:10.1148/radiol.2212000830
2. Angst F, Schwyzer H-K, Aeschlimann A, Simmen BR, 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 (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S174-188. doi:10.1002/acr.20630
3. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing—when and how? *Journal of Clinical Epidemiology*. 2001;54(4):343-349. doi:10.1016/S0895-4356(00)00314-0
4. Cela CJ. Extracorporeal shockwaves versus ultrasound-guided percutaneous lavage for the treatment of rotator cuff calcific tendinopathy: a randomized controlled trial Federico DEL CASTILLO-GONZÁLEZ 1 *, Juan José RAMOS-ÁLVAREZ 2, Guillermo RODRÍGUEZ-FABIÁN 1, José GONZÁLEZ-PÉREZ 1, Elena JIMÉNEZ-HERRANZ 3, Enrique VARELA 4. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2016;52(2):7.
5. Chiou H-J, Chou Y-H, Wu J-J, et al. The role of high-resolution ultrasonography in management of calcific tendonitis of the rotator cuff. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2001;27(6):735-743. doi:10.1016/S0301-5629(01)00353-2
6. Chou W-Y, Wang C-J, Wu K-T, Yang Y-J, Ko J-Y, Siu K-K. Prognostic factors for the outcome of extracorporeal shockwave therapy for calcific tendinitis of the shoulder. 2017;99(12):8.
7. Clavert P, Sirveaux F. Les tendinopathies calcifiantes de l'épaule. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Réparatrice de l'Appareil Moteur*. 2008;94(8):336-355. doi:10.1016/j.rco.2008.09.010
8. del Cura JL, Torre I, Zabala R, Legórburu A. Sonographically Guided Percutaneous Needle Lavage in Calcific Tendinitis of the Shoulder: Short- and Long-Term Results. *American Journal of Roentgenology*. 2007;189(3):W128-W134. doi:10.2214/AJR.07.2254
9. Darrieutort-Laffite C, Blanchard F, Le Goff B. Calcific tendonitis of the rotator cuff: From formation to resorption. *Joint Bone Spine*. 2018;85(6):687-692. doi:10.1016/j.jbspin.2017.10.004
10. Darrieutort-Laffite C, Varin S, Coiffier G, et al. Are corticosteroid injections needed after needling and lavage of calcific tendinitis? Randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):837-843. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214971
11. De Boer FA, Mocking F, Nelissen EM, Van Kampen PM, Huijsmans PE. Ultrasound guided Needling vs Radial Shockwave Therapy in calcific tendinitis of the shoulder: A prospective randomized trial. *Journal of Orthopaedics*. 2017;14(4):466-469. doi:10.1016/j.jor.2017.07.011
12. De Conti G, Marchioro U, Dorigo A, et al. Percutaneous ultrasound-guided treatment of shoulder tendon calcifications: Clinical and radiological follow-up at 6 months. *Journal of Ultrasound*. 2010;13(4):188-198. doi:10.1016/j.jus.2010.10.012

13. Farin PU, Räsänen H, Jaroma H, Harju A. Rotator cuff calcifications: treatment with ultrasound-guided percutaneous needle aspiration and lavage. *Skeletal Radiol.* 1996;25(6):551-554. doi:10.1007/s002560050133
14. Friedman MS. Calcified tendinitis of the shoulder. *Am J Surg.* 1957;94(1):56-61. doi:10.1016/0002-9610(57)90618-9
15. Gärtner J. Tendinosis calcarea - Behandlungsergebnisse mit dem Needling. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2008;131(05):461-469. doi:10.1055/s-2008-1040055
16. Gärtner J, Simons B. Analysis of calcific deposits in calcifying tendinitis. *Clin Orthop Relat Res.* 1990;(254):111-120.
17. 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(3):242-244. doi:10.1016/j.pmrj.2013.01.007
18. van Kampen DA, Willems WJ, van Beers LWAH, Castelein RM, Scholtes VAB, Terwee CB. Determination and comparison of the smallest detectable change (SDC) and the minimal important change (MIC) of four-shoulder patient-reported outcome measures (PROMs). *J Orthop Surg Res.* 2013;8:40. doi:10.1186/1749-799X-8-40
19. 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.* 2014;23(11):1640-1646. doi:10.1016/j.jse.2014.06.036
20. Krasny C, Enenkel M, Aigner N, Wlk M, Landsiedl F. Ultrasound-guided needling combined with shock-wave therapy for the treatment of calcifying tendonitis of the shoulder. *THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY.* 2005;87(4):7.
21. Lanza E, Banfi G, Serafini G, et al. Ultrasound-guided percutaneous irrigation in rotator cuff calcific tendinopathy: what is the evidence? A systematic review with proposals for future reporting. *Eur Radiol.* 2015;25(7):2176-2183. doi:10.1007/s00330-014-3567-1
22. 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. *Joint Bone Spine.* 2010;77(3):258-263. doi:10.1016/j.jbspin.2010.01.012
23. Louwerens JKG, Sierevelt IN, Kramer ET, et al. Comparing ultrasound-guided needling combined with a subacromial corticosteroid injection versus high-energy extracorporeal shockwave therapy for calcific tendinitis of the rotator cuff. A randomized controlled trial. *Arthroscopy.* Published online February 27, 2020. doi:10.1016/j.arthro.2020.02.027
24. Louwerens JKG, Veltman ES, van Noort A, van den Bekerom MPJ. 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: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery.* 2016;32(1):165-175. doi:10.1016/j.arthro.2015.06.049
25. Malahias M-A, Chronopoulos E, Raoulis V, Vergados N, Kaseta M-K, Nikolaou VS. Questioning the therapeutic value of corticosteroid bursal injection after ultrasound-guided irrigation and

- lavage for the treatment of shoulder calcific tendinosis. *J Orthop*. 2020;18:16-22. doi:10.1016/j.jor.2019.10.009
26. Molé D, Kempf JF, Gleyze P, Rio B, Bonnomet F, Walch G. [Results of endoscopic treatment of non-broken tendinopathies of the rotator cuff. 2. Calcifications of the rotator cuff]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1993;79(7):532-541.
 27. Ogon P, Suedkamp NP, Jaeger M, Izadpanah K, Koestler W, Maier D. Prognostic factors in nonoperative therapy for chronic symptomatic calcific tendinitis of the shoulder. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):2978-2984. doi:10.1002/art.24845
 28. Oudelaar BW, Huis In 't Veld R, Schepers-Bok R, Ooms EM, Nelissen RGHH, Vochteloo AJH. Prognostic factors for the outcome of needle aspiration of calcific deposits for rotator cuff calcific tendinitis. *Eur Radiol*. Published online March 5, 2020. doi:10.1007/s00330-020-06669-0
 29. Oudelaar BW, Ooms EM, Huis In 't Veld RMHA, Schepers-Bok R, Vochteloo AJ. Smoking and morphology of calcific deposits affect the outcome of needle aspiration of calcific deposits (NACD) for calcific tendinitis of the rotator cuff. *Eur J Radiol*. 2015;84(11):2255-2260. doi:10.1016/j.ejrad.2015.07.030
 30. Sconfienza LM, Viganò S, Martini C, et al. Double-needle ultrasound-guided percutaneous treatment of rotator cuff calcific tendinitis: tips & tricks. *Skeletal Radiol*. 2013;42(1):19-24. doi:10.1007/s00256-012-1462-x
 31. Uthoff HK. Calcifying tendinitis, an active cell-mediated calcification. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1975;366(1):51-58. doi:10.1007/BF00438677
 32. de Witte PB, van Adrichem RA, Selten JW, Nagels J, Reijnierse M, Nelissen RGHH. Radiological and clinical predictors of long-term outcome in rotator cuff calcific tendinitis. *Eur Radiol*. 2016;26(10):3401-3411. doi:10.1007/s00330-016-4224-7
 33. 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(7):1665-1673. doi:10.1177/0363546513487066
 34. Yoo JC, Koh KH, Park WH, Park JC, Kim SM, Yoon YC. The outcome of ultrasound-guided needle decompression and steroid injection in calcific tendinitis. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2010;19(4):596-600. doi:10.1016/j.jse.2009.09.002
 35. Zhu J, Jiang Y, Hu Y, Xing C, Hu B. Evaluating the long-term effect of ultrasound-guided needle puncture without aspiration on calcifying supraspinatus tendinitis. *Adv Therapy*. 2008;25(11):1229-1234. doi:10.1007/s12325-008-0115-x

Supplementary tables

Supplementary Table 1. Demographic and baseline characteristics of the patients included in CALCECHO trial.

<i>Characteristics</i>	<i>Total (n=132)</i>
Mean age (SD)	49.8 (9.7)
Sex, female n(%)	89 (67.4%)
Physical occupational activities n(%)	55 (42.6%)
Currently off work n(%)	31 (25.4%)
Previous SAB steroid injection n(%)	84 (63.6%)
Affected side, right/left, n	79/53
Duration of symptoms, month (SD)	32.4 (37.9)
VAS (at rest), 0-100 mm, mean (SD)	32.2 (25.1)
VAS (at motion), 0-100 mm, mean (SD)	72 (16.2)
Nocturnal pain, yes n(%)	108 (81.8%)
DASH Score, mean (SD)	46.2 (15.6)
X-Ray	
Tendons affected	
Supraspinatus, n(%)	114 (86.4%)
Infraspinatus, n(%)	12 (9.1%)
Subscapularis, n(%)	6 (4.5%)
Largest calcification size, mm (SD)	17.4+/-7.4
Molé classification	
Type A, n(%)	54 (40.9%)
Type B, n(%)	78 (59.1%)
Ultrasound	
Ultrasound appearance	
Arc-shaped with acoustic shadowing, n(%)	72 (54.5%)
Fragmented with acoustic shadowing, n(%)	37 (28%)
Fragmented without acoustic shadowing, n(%)	11 (8.3%)
Nodular, n(%)	12 (9%)
Bursitis, n(%)	37 (28%)
Positive Doppler signal, n(%)	28 (21.2%)
Grade 1, n(%)	21 (75%)
Grade 2, n(%)	7 (25%)
Grade 3, n(%)	0
Ultrasound-guided puncture and lavage	
Consistence of the calcific deposit, hard (n,%)	54 (41.5%)
Aspiration of calcific deposit, yes (n,%)	107 (81%)

SAB: subacromial bursa; VAS: Visual analogue scale; DASH: Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand.

Supplementary Table 2. Comparison of baseline, Day 7, Month 3 and Month 6 characteristics of patients with or without remaining daily disability at 12 months

Patients Characteristics	Univariable analysis						Multivariable analysis		
	Total population n=122	DASH <15 n=69 (57%)	DASH ≥15 n=53 (43%)	OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p
Baseline Characteristics									
Age, years, mean (SD)	50 (9.8)	51.8 (10.1)	47.7 (8.9)	1.047	1.006 - 1.089	0.024			
Sex (F/M), n	81/41	45/24	36/17	0.885	0.414 - 1.894	ns			
Symptoms duration (years), mean (SD)	2.8 (3.3)	2.6 (3.3)	3.0 (3.3)	0.961	0.862 - 1.072	ns			
Baseline DASH, mean (SD)	45.2 (15.6)	44.2 (15.2)	46.6 (16.1)	0.99	0.967 - 1.014	ns			
Baseline VAS during activities, mean (SD)	69.6 (15.9)	68.7 (15.8)	70.8 (16.0)	0.992	0.969 - 1.015	ns			
Procedure									
Calcium extraction, n (%)	102 (84%)	59 (85%)	43 (81%)	1.372	0.525 - 3.586	ns			
Large amount extracted, n (%)	71 (58%)	38 (55%)	33 (62%)	0.952	0.592 - 1.530	ns			
Communication SAB and calcific deposit, n (%)	66 (55%)	43 (63%)	23 (44%)	2.169	1.038 - 4.530	0.039			
Hard calcification, n (%)	47 (39%)	22 (32%)	25 (47%)	0.536	0.255 - 1.124	0.099			
SAB steroid injection, n (%)	63 (52%)	37 (54%)	26 (49%)	1.201	0.586 - 2.459	ns			
X-Ray									
Maximum size (mm), mean (SD)	15.7 (4.9)	16.2 (4.9)	15.2 (4.9)	1.04	0.966 - 1.120	ns			
Molé classification A/B	47/74	22/46	25/28	1.956	0.948 - 4.036	0.069			
Ultrasound									
Calcification pattern				1.24	0.790 - 1.946	ns			
Doppler signal on ultrasound, n (%)	26 (21%)	17 (25%)	9 (17%)	1.598	0.648 - 3.940	ns			
Day 7 characteristics									
J7 VAS during activities, mean (SD)	33.5 (26.6)	30.6 (27.3)	37.2 (25.4)	0.991	0.977 - 1.004	ns			
Month 3 characteristics									
3 months DASH, mean (SD)	33.4 (21.9)	26 (20.6)	43.1 (19.8)	0.961	0.942 - 0.980	<0.001			
M3 VAS during activities, mean (SD)	44.3 (27.9)	35.0 (26.4)	56.7 (25.0)	0.969	0.954 - 0.984	<0.001			
Calcification disappearance M3, n (%)	50 (42%)	37 (55%)	13 (25%)	3.7	1.677 - 8.162	0.001			
No modification of calcification M3, n (%)	44 (37%)	17 (25%)	27 (52%)	0.315	0.145 - 0.682	0.003			
Month 6 characteristics									
6 months DASH, mean (SD)	30 (22.4)	18.6 (18.2)	43.5 (19.2)	0.939	0.917 - 0.962	<0.001	0.939	0.912-0.966	<0.001
M6 VAS during activities, mean (SD)	35.3 (31.8)	21.2 (25.4)	52.8 (30.4)	0.964	0.950 - 0.979	<0.001			
Month 12 characteristics									
Calcification disappearance M12, n (%)	94 (78%)	62 (91%)	32 (61%)	6.458	2.359 - 17.681	<0.001			
No modification of calcification M12, n (%)	10 (8%)	1 (1%)	9 (17%)	0.071	0.009 - 0.583	<0.001			

Supplementary Table 3. Comparison of baseline, Day 7, Month 3 and Month 6 characteristics of patients with or without calcification disappearance at 12 months.

				Univariable analysis			Multivariable analysis		
Patients Characteristics	Total populatio n n=121	Calcification disappearanc e n=95 (79%)	Persistence of the calcificatio n n=26 (21%)	OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p
Baseline Characteristics									
Age, years, mean (SD)	50 (9.9)	50.7 (9.6)	47.1 (10.6)	1.041	0.992 - 1.092	ns			
Sex (F/M), n	81/40	66/29	15/11	1.669	0.684 - 4.073	ns			
Symptoms duration (years), mean (SD)	2.8 (3.3)	3 (3.6)	2.4 (2)	1.066	0.911 - 1.249	ns			
Baseline DASH, mean (SD)	45.4 (15.6)	46.4 (15.4)	41.6 (15.9)	1.021	0.991 - 1.051	ns			
Baseline VAS during activities, mean (SD)	69.6 (15.9)	72.7 (14.8)	58.3 (14.7)	1.063	1.029 - 1.097	<0.001	1.096	1.033-1.162	0.005
Procedure									
Center				0.721	0.391 - 1.328	ns			
1	70 (58%)	56 (59%)	14 (54%)						
2	38 (31%)	31 (33%)	7 (27%)						
3	13 (11%)	8 (8%)	5 (19%)						
Calcium extraction, n (%)	100 (83%)	82 (86%)	18 (69%)	2.803	1.103 - 7.757	0.047			
Large amount extracted, n (%)	69 (57%)	57 (60%)	12 (46%)	1.644	0.956 - 2.829	0.072			
Communication SAB and calcific deposit, n (%)	67 (56%)	59 (63%)	8 (31%)	3.904	1.535 - 9.932	0.004	9.835	1.977-48.931	0.005
Hard calcification, n (%)	47 (39%)	29 (31%)	18 (69%)	0.198	0.077 - 0.508	0.001			
SAB steroid injection, n (%)	62 (51%)	46 (48%)	16 (61%)	0.587	0.242 - 1.424	ns			
X-Ray									
Maximum size (mm), mean (SD)	15.6 (5)	15.3 (5.1)	16.4 (4.8)	0.962	0.881 - 1.050	ns			
Molé classification A/B	47/73	39/55	août-18	0.688	0.284 - 1.668	ns			
Ultrasound									
Calcification pattern				1.161	0.672 - 2.004	ns			
Nodular, n (%)	11 (9%)	9 (9%)	2 (8%)						
Arc-shaped with acoustic shadowing, n (%)	61 (50%)	48 (50%)	13 (50%)						
Fragmented with acoustic shadowing, n (%)	37 (31%)	26 (27%)	11 (42%)						
Fragmented without acoustic shadowing, n (%)	11 (9%)	11 (12%)	0 (0%)						
Kystic, n (%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)						
Doppler signal, n (%)	26 (21%)	22 (23%)	4 (15%)	1.658	0.516 - 5.325	ns			
Day 7 characteristics									
Blurred calcification on X-ray	48 (42%)	45 (51%)	3 (11%)	8.023	2.245 - 28.674	0.001			
VAS during activities, mean (SD)	33.1 (26.4)	35.5 (27.2)	24.6 (21.6)	1.017	0.999 - 1.036	0.068			
Month 3 characteristics									
DASH<15 at 3 months, n (%)	33 (29%)	26 (29%)	7 (28%)	1.045	0.390 - 2.797	ns			
M3 VAS during activities, mean (SD)	44.2 (27.9)	42.2 (27.9)	51.7 (26.9)	0.987	0.971 - 1.003	ns			
Calcification disappearance M3, n (%)	50 (42%)	49 (53%)	1 (4%)	28.488	3.703 - 219.160	0.001			

No modification of calcification M3, n (%)	43 (36%)	25 (27%)	18 (69%)	0.166	0.064 - 0.429	<0.001
<i>Month 6 characteristics</i>						
DASH<15 at 6 months, n (%)	40 (37%)	34 (39%)	6 (27%)	1.744	0.621 - 4.899	ns
M6 VAS during activities, mean (SD)	34.4 (31.4)	30.7 (30.9)	48.7 (30)	0.982	0.967 - 0.997	0.023

Discussion

L'analyse post-hoc de l'essai CALCECHO a permis de confirmer l'existence de plusieurs facteurs associés à la bonne évolution clinique et radiographique après ponction-fragmentation-lavage échoguidé dans la prise en charge des tendinopathies calcifiantes de la coiffe des rotateurs.

Tout d'abord, seule l'infiltration de la bourse sous acromiale à la fin du geste est apparue comme associée à la bonne réponse clinique à court terme. Il s'agit de l'effet corticoïde, dont l'effet bénéfique jusqu'à 3 mois a déjà été montré dans d'autres études (46,66), avec un possible rebond des douleurs à la fin de cette période. A partir de cette donnée, pour évaluer l'effet propre du geste de PFL, il semble opportun d'attendre au moins 3 mois après le geste lorsqu'une infiltration est réalisée. Comme montré récemment par Oudelaar et al (40), la bonne évolution clinique à moyen et long terme est fortement associée à la réponse fonctionnelle lors de l'évaluation réalisée à court terme. En effet, le score DASH moyen était plus bas à 3 mois chez les patients avec une bonne évolution fonctionnelle à 6 mois et à 12 mois. C'est un argument supplémentaire pour effectuer une évaluation à 3 mois après le geste afin de repérer précocement les patients à risque de ne pas évoluer favorablement et d'envisager soit une nouvelle PFL, soit un autre traitement par une infiltration de la BSAD par corticoïdes ou une prise en charge chirurgicale.

Contrairement à d'autres auteurs, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre l'évolution clinique de certains paramètres démographiques tels que l'âge, le sexe ou la durée d'évolution des symptômes (40,44,78).

Comme précédemment montré dans la littérature (33,66,80), nous avons confirmé qu'il existe une meilleure évolution clinique en cas de disparition de la calcification sur la radiographie au cours du suivi. L'absence de modification de la calcification est quant à elle associée à une moins bonne évolution clinique. A 3 mois, comme à 12 mois, 90% des patients sans modification de leur calcification n'ont pas une évolution clinique favorable. Ces résultats soulignent l'intérêt de compléter l'évaluation clinique au cours du suivi par la réalisation de radiographies standards afin de guider la stratégie thérapeutique. Par exemple, il pourrait être envisagé de proposer plus précocement un autre traitement aux patients chez qui il persiste des symptômes invalidants et chez qui la calcification n'est pas modifiée.

Les caractéristiques de la procédure sont apparues comme d'importants facteurs associés à la fois à la bonne évolution clinique et à la bonne évolution radiographique. Nous avons vu précédemment qu'il existe une grande hétérogénéité dans les différentes techniques de traitement percutané à l'aiguille. Comme d'autres auteurs (63), nous avons mis évidence un rôle significatif de l'extraction de calcium lors du lavage à la fois sur la bonne évolution clinique et sur la disparition de la calcification au cours du suivi. De manière intéressante, la quantité de calcium extraite ne semblait pas associée à l'évolution clinique. Le lavage complet de la calcification ne pourrait donc pas être nécessaire pour obtenir un bon résultat fonctionnel et radiographique. Ces résultats confirment ceux d'autres équipes qui obtiennent de bons résultats avec simplement la réalisation d'une fragmentation de la calcification à l'aiguille, sans réalisation de lavage (10,64,79). Il est également intéressant de noter que le taux d'aspiration de calcium dans CALCECHO est de 81%. Ce taux est plus important que dans les autres études qui ont mesuré ce paramètre (63,66). Une des explications possible est l'utilisation d'une aiguille à ponction lombaire pédiatrique de 21G. Ce type d'aiguille a

l'avantage d'avoir un mandrin qui permet d'éviter que l'aiguille se bouche lors de la ponction de la calcification (69).

Dans notre étude, la communication entre la calcification et la BSAD est associée avec la disparition de la calcification au cours du suivi. Le mécanisme en lien avec le succès de la procédure est possiblement secondaire à la création d'une communication entre la calcification et la BSAD. Cette communication favoriserait le déversement du contenu de la calcification dans la BSAD et stimulerait la réponse inflammatoire permettant la résorption de la calcification. Enfin, nous avons trouvé une association entre la dureté de la calcification et sa persistance au cours du suivi. Les calcifications dures sont peut-être moins accessibles aux traitements percutanés à l'aiguille. En cas d'échec, la prise en charge chirurgicale serait peut-être plus adaptée qu'une seconde PFL. Ces différents résultats soulignent de nouveau l'importance de la technique employée. L'étude E-FRACTION, pour laquelle une demande de PHRC inter-régional a été déposée, a pour objectif de tester l'hypothèse que la fragmentation seule de la calcification n'est pas inférieure à la technique de ponction-fragmentation-lavage échoguidée habituellement effectuée au CHU de Nantes. La confirmation de cette hypothèse permettrait de simplifier la technique et les conditions de réalisation de la procédure, d'améliorer la tolérance du geste pour le patient en réduisant le temps de procédure, tout en diminuant le risque d'effet secondaire.

Il est intéressant de noter que nous n'avons pas trouvé de facteurs radiologiques associés à la bonne évolution clinique ou radiographique. Ni la taille initiale de la calcification, ni son type selon la classification de Molé ne sont associés à ces résultats. Une des explications possibles est que les calcifications floues, connues comme de meilleur pronostic, n'étaient pas incluses dans CALCECHO. En cas de symptomatologie invalidante, le traitement percutané à l'aiguille devrait être proposé à tout patient avant d'envisager une prise en charge chirurgicale.

Notre étude a plusieurs limites. Pour commencer, nous avons choisi de définir la bonne réponse clinique par un score DASH inférieur à 15 au lieu de choisir la différence minimale cliniquement pertinente du score DASH qui est de 16 dans les pathologies de l'épaule (81). Ensuite, la reproductibilité inter-observateur et intra-observateur du score semi-quantitatif d'évolution radiographique de la calcification n'a pas été évaluée. Un projet est en cours dans notre service de rhumatologie afin de valider la reproductibilité de ce score. Certaines variables évaluées sont subjectives et afin d'uniformiser les cotations, comme le caractère dur de la calcification, une définition des différentes variables a été donnée lors d'une réunion de préparation en amont de l'essai CALCECHO. Enfin, nous avons étudié dans cette analyse post-hoc de nombreuses variables et effectué de multiples tests statistiques responsables d'une inflation du risque alpha en l'absence de réalisation de corrections statistiques. Néanmoins, l'utilisation de corrections statistiques reste débattue et n'est pas recommandée de manière systématique dans le cadre d'étude exploratoire comme notre analyse post-hoc (82).

Pour conclure, notre analyse post-hoc de CALCECHO confirme l'existence de facteurs cliniques et de caractéristiques de la procédure de ponction-fragmentation-lavage échoguidée qui semblent associés avec la réponse clinique et la disparition de la calcification au cours du suivi. Il semble intéressant de réaliser une évaluation radio-clinique 3 mois après le geste, afin d'identifier précocement les patients qui vont nécessiter un nouveau traitement. La réalisation d'une étude afin de valider la meilleure stratégie thérapeutique en cas d'échec de la ponction-fragmentation-lavage

échoguidée serait intéressante, la littérature manque de données sur ce sujet à l'heure actuelle. Nous avons de nouveau souligné l'importance de la technique utilisée et confirmé que l'extraction de calcium et la création d'une communication entre la calcification et la bourse sous-acromial sont associées avec la réponse clinique et l'évolution radiographique. La quantité extraite ne semble pas associée à ces deux résultats, ce qui questionne la nécessité de réaliser un lavage complet. L'étude E-FRACTION aura pour but de répondre à cette dernière question.

BIBLIOGRAPHIE

1. Luime J, Koes B, Hendriksen I, Burdorf A, Verhagen A, Miedema H, et al. Prevalence and incidence of shoulder pain in the general population; a systematic review. *Scand J Rheumatol.* mars 2004;33(2):73-81.
2. Bayam L, Ahmad MA, Naqui SZ, Chouhan A, Funk L. Pain Mapping for Common Shoulder Disorders. :7.
3. Painter CF. Subdeltoid Bursitis. *Boston Med Surg J.* 1907;(156):345-9.
4. Louwerens JKG, Sierevelt IN, van Hove RP, van den Bekerom MPJ, 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.* oct 2015;24(10):1588-93.
5. Friedman MS. Calcified tendinitis of the shoulder. *Am J Surg.* juill 1957;94(1):56-61.
6. Harmon PH. Methods and results in the treatment of 2,580 painful shoulders. *Am J Surg.* avr 1958;95(4):527-44.
7. Welfling, Kahn, Desroy, Paolaggi, de Sèze. [Calcifications of the Shoulder. II. The Disease of Multiple Tendinous Calcifications] [Internet]. 1965 [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5843171/>
8. Bosworth BM. Calcium deposits in the shoulder and subacromial bursitis: a survey of 12,122 shoulders. *J Am Med Assoc.* 31 mai 1941;116(22):2477.
9. Clavert P, Sirveaux F. Les tendinopathies calcifiantes de l'épaule. *Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot.* déc 2008;94(8):336-55.
10. 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.* nov 2014;23(11):1640-6.
11. Uhthoff HK, Sarkar K. Calcifying tendinitis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1989;3(3):567-81.
12. Uhthoff HK. Calcifying tendinitis, an active cell-mediated calcification. *Virchows Arch.* mars 1975;366(1):51-8.
13. Archer' RS, Bayley' JIL, Archer CW, Ali' SY. Cell and matrix changes associated with pathological calcification of the human rotator cuff tendons. :11.
14. Darrieutort-Laffite C, Arnolfo P, Garraud T, Adrait A, Couté Y, Louarn G, et al. Rotator Cuff Tenocytes Differentiate into Hypertrophic Chondrocyte-Like Cells to Produce Calcium Deposits in an Alkaline Phosphatase-Dependent Manner. *J Clin Med.* 26 sept 2019;8(10):1544.
15. Rathbun JB, Macnab I. The microvascular pattern of the rotator cuff. *J Bone Jt Surg.* août 1970;52(3):540-53.

16. Bi Y, Ehiriou D, Kilts TM, Inkson CA, Embree MC, Sonoyama W, et al. Identification of tendon stem/progenitor cells and the role of the extracellular matrix in their niche. *Nat Med.* oct 2007;13(10):1219-27.
17. Zhang J, Wang JH-C. Characterization of differential properties of rabbit tendon stem cells and tenocytes. *BMC Musculoskelet Disord.* déc 2010;11(1):10.
18. Darrieutort-Laffite C, Blanchard F, Le Goff B. Calcific tendonitis of the rotator cuff: From formation to resorption. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* déc 2018;85(6):687-92.
19. Hamada J, Tamai K, Ono W, Saotome K. Does the nature of deposited basic calcium phosphate crystals determine clinical course in calcific periarthritis of the shoulder? *J Rheumatol.* :8.
20. Grases F, Muntaner-Gimbernà L, Vilchez-Mira M, Costa-Bauzá A, Tur F, Prieto RM, 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.* avr 2015;33(4):475-82.
21. Collège français des enseignants en Rhumatologie. Lésions périarticulaires et ligamentaires du genou, de la cheville et de l'épaule. In: *Rhumatologie*. 6e édition. Elsevier Masson; p. 443-50. (Les référentiels des collèges).
22. O'Kane JW, Toresdahl BG. The Evidenced-Based Shoulder Evaluation: *Curr Sports Med Rep.* 2014;13(5):307-13.
23. Spivey JL, Carrell TM. Severe pain in the shoulder with no history of trauma: *J Am Acad Physician Assist.* avr 2009;22(4):59-60.
24. Sansone V, Consonni O, Maiorano E, Meroni R, Goddi A. Calcific tendinopathy of the rotator cuff: the correlation between pain and imaging features in symptomatic and asymptomatic female shoulders. *Skeletal Radiol.* janv 2016;45(1):49-55.
25. 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. *Joint Bone Spine.* mai 2010;77(3):258-63.
26. Denis A, Vial J, Sans N, Loustau O, Chiavassa-Gandois H, Railhac J-J. Radiographies de l'épaule : les incidences utiles en pratique courante. *J Radiol.* mai 2008;89(5):620-30.
27. Molé D, Kempf JF, Walch G. Results of endoscopic treatment of non-broken tendinopathies of the rotator cuff. 2. Calcifications of the rotator cuff. *Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot.* 1993;532-41.
28. Darrieutort-Laffite C, Varin S, Coiffier G, Albert J-D, Planche L, Maugars Y, et al. Are corticosteroid injections needed after needling and lavage of calcific tendinitis? Randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* juin 2019;78(6):837-43.
29. Gärtner J, Heyer A. Calcific tendinitis of the shoulder. *Orthopade.* 1995;284-302.
30. Maier M, Schmidt-Ramsin J, Glaser C, Kunz A, Küchenhoff H, Tischer T. Intra- and interobserver reliability of classification scores in calcific tendinitis using plain radiographs and CT scans. 2008;74:7.

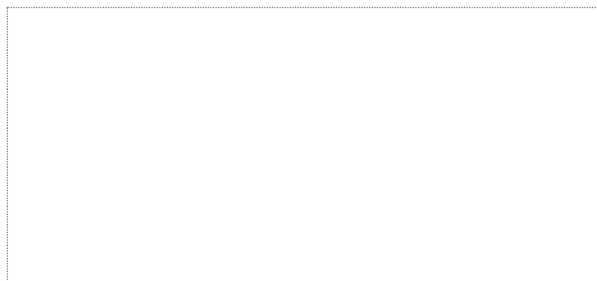
31. Gärtner J. Tendinosis calcarea - Behandlungsergebnisse mit dem Needling. *Z Für Orthop Ihre Grenzgeb.* 15 mai 2008;131(05):461-9.
32. Ogon P, Suedkamp NP, Jaeger M, Izadpanah K, Koestler W, Maier D. Prognostic factors in nonoperative therapy for chronic symptomatic calcific tendinitis of the shoulder. *Arthritis Rheum.* oct 2009;60(10):2978-84.
33. Chou W-Y, Wang C-J, Wu K-T, Yang Y-J, Ko J-Y, Siu K-K. Prognostic factors for the outcome of extracorporeal shockwave therapy for calcific tendinitis of the shoulder. 2017;99(12):8.
34. Strakowski JA, Visco CJ. Diagnostic and therapeutic musculoskeletal ultrasound applications of the shoulder. *Muscle Nerve.* 11 mai 2019;mus.26505.
35. Gupta H, Robinson P. Normal Shoulder Ultrasound: Anatomy and Technique. *Semin Musculoskelet Radiol.* 28 mai 2015;19(03):203-11.
36. Bureau NJ, Beauchamp M, Cardinal E, Brassard P. Dynamic Sonography Evaluation of Shoulder Impingement Syndrome. *Am J Roentgenol.* juill 2006;187(1):216-20.
37. Chiou H-J, Chou Y-H, Wu J-J, Huang T-F, Ma H-L, Hsu C-C, et al. The role of high-resolution ultrasonography in management of calcific tendonitis of the rotator cuff. *Ultrasound Med Biol.* juin 2001;27(6):735-43.
38. Chiou H-J, Chou Y-H, Wu J-J, Hsu C-C, Huang D-Y, Chang C-Y. Evaluation of Calcific Tendonitis of the Rotator Cuff: Role of Color Doppler Ultrasonography. *J Ultrasound Med.* mars 2002;21(3):289-95.
39. Santé Publique France. Troubles musculo-squelettiques [Internet]. 2020 [cité 23 août 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-liees-au-travail/troubles-musculo-squelettiques
40. Oudelaar BW, Huis In 't Veld R, Schepers-Bok R, Ooms EM, Nelissen RGHH, Vochteloo AJH. Prognostic factors for the outcome of needle aspiration of calcific deposits for rotator cuff calcific tendinitis. *Eur Radiol* [Internet]. 5 mars 2020 [cité 31 mars 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-020-06669-0>
41. Physiotherapy interventions for shoulder pain. 2013;117.
42. Monteleone S, Nola V. Focused extracorporeal shock wave therapy combined with supervised eccentric training for supraspinatus calcific tendinopathy. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018;54(1):7.
43. Cho NS, Lee BG, Rhee YG. 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.* mars 2010;19(2):267-72.
44. de Witte PB, van Adrichem RA, Selten JW, Nagels J, Reijnierse M, Nelissen RGHH. Radiological and clinical predictors of long-term outcome in rotator cuff calcific tendinitis. *Eur Radiol.* oct 2016;26(10):3401-11.
45. Maugars Y, Varin S, Gouin F, Huguet D, Rodet D, Nizard J, et al. Treatment of shoulder calcifications of the cuff: A controlled study. *Joint Bone Spine.* juill 2009;76(4):369-77.

46. de Witte PB, Selten JW, Navas A, Nagels J, Visser CPJ, Nelissen RGHH, 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.* juill 2013;41(7):1665-73.
47. Re LP, Karzel RP. Management of rotator cuff calcifications. *Orthop Clin North Am.* janv 1993;24(1):125-32.
48. Comfort T, Arafles R. Barbotage of the shoulder with image-intensified fluoroscopic control of needle placement for calcific tendinitis. *Clin Orthop Relat Res.* sept 1978;171-8.
49. Loew M, Jurgowski W, Mau HC, Thomsen M. Treatment of calcifying tendinitis of rotator cuff by extracorporeal shock waves: A preliminary report. *J Shoulder Elbow Surg.* mars 1995;4(2):101-6.
50. Albert J-D, Meadeb J, Guggenbuhl P, Marin F, Benkalfate T, Thomazeau H, et al. High-energy extracorporeal shock-wave therapy for calcifying tendinitis of the rotator cuff: A RANDOMISED TRIAL. *J Bone Joint Surg Br.* mars 2007;89-B(3):335-41.
51. Cela CJ. Extracorporeal shockwaves versus ultrasound-guided percutaneous lavage for the treatment of rotator cuff calcific tendinopathy: a randomized controlled trial Federico DEL CASTILLO-GONZÁLEZ 1 *, Juan José RAMOS-ÁLVAREZ 2, Guillermo RODRÍGUEZ-FABIÁN 1, José GONZÁLEZ-PÉREZ 1, Elena JIMÉNEZ-HERRANZ 3, Enrique VARELA 4. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016;52(2):7.
52. Louwerens JKG, Sierevelt IN, Kramer ET, Boonstra R, van den Bekerom MPJ, van Royen BJ, et al. Comparing ultrasound-guided needling combined with a subacromial corticosteroid injection versus high-energy extracorporeal shockwave therapy for calcific tendinitis of the rotator cuff. A randomized controlled trial. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 27 févr 2020;
53. Louwerens JKG, Veltman ES, van Noort A, van den Bekerom MPJ. 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. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* janv 2016;32(1):165-75.
54. Bannuru RR, Flavin NE, 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.* 15 avr 2014;160(8):542.
55. Surace SJ, Deitch J, Johnston RV, Buchbinder R. Shock wave therapy for rotator cuff disease with or without calcification. *Cochrane Musculoskeletal Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 4 mars 2020 [cité 27 juill 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008962.pub2>
56. Rompe JD, Zoellner J, Nafe B. Shock Wave Therapy Versus Conventional Surgery in the Treatment of Calcifying Tendinitis of the Shoulder: *Clin Orthop.* juin 2001;387:72-82.
57. Bradley M, Bhamra MS, Robson MJ. Ultrasound guided aspiration of symptomatic supraspinatus calcific deposits. *Br J Radiol.* juill 1995;68(811):716-9.
58. Oudelaar BW, Schepers-Bok R, Ooms EM, Huis in 't Veld R, Vochteloo AJH. Needle aspiration of calcific deposits (NACD) for calcific tendinitis is safe and effective: Six months follow-up of clinical results and complications in a series of 431 patients. *Eur J Radiol.* avr 2016;85(4):689-94.

59. de Witte PB, Kolk A, Overes F, Nelissen RGHH, Reijnierse M. Rotator Cuff Calcific Tendinitis: Ultrasound-Guided Needling and Lavage Versus Subacromial Corticosteroids: Five-Year Outcomes of a Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med.* déc 2017;45(14):3305-14.
60. Serafini G, Sconfienza LM, Lacelli F, Silvestri E, Aliprandi A, Sardanelli F. Rotator Cuff Calcific Tendinitis: Short-term and 10-year Outcomes after Two-Needle US-guided Percutaneous Treatment— Nonrandomized Controlled Trial. *Radiology.* juill 2009;252(1):157-64.
61. Sconfienza LM, Viganò S, Martini C, Aliprandi A, Randelli P, Serafini G, et al. Double-needle ultrasound-guided percutaneous treatment of rotator cuff calcific tendinitis: tips & tricks. *Skeletal Radiol.* janv 2013;42(1):19-24.
62. Lanza E, Banfi G, Serafini G, Lacelli F, Orlandi D, Bandirali M, et al. Ultrasound-guided percutaneous irrigation in rotator cuff calcific tendinopathy: what is the evidence? A systematic review with proposals for future reporting. *Eur Radiol.* juill 2015;25(7):2176-83.
63. Aina R, Cardinal E, Bureau NJ, Aubin B, Brassard P. Calcific Shoulder Tendinitis: Treatment with Modified US-guided Fine-Needle Technique. *Radiology.* nov 2001;221(2):455-61.
64. Zhu J, Jiang Y, Hu Y, Xing C, Hu B. Evaluating the long-term effect of ultrasound-guided needle puncture without aspiration on calcifying supraspinatus tendinitis. *Adv Ther.* nov 2008;25(11):1229-34.
65. Battaglia M, Guaraldi F, Gori D, Castiello E, Arvat E, Sudanese A. Efficacy of triamcinolone acetate and methylprednisolone acetonide for intrabursal injection after ultrasound-guided percutaneous treatment in painful shoulder calcific tendonitis: a randomized controlled trial. *Acta Radiol.* août 2017;58(8):964-70.
66. del Cura JL, Torre I, Zabala R, Legórburu A. Sonographically Guided Percutaneous Needle Lavage in Calcific Tendinitis of the Shoulder: Short- and Long-Term Results. *Am J Roentgenol.* sept 2007;189(3):W128-34.
67. Orlandi D, Mauri G, Lacelli F, Corazza A, Messina C, Silvestri E, et al. Rotator Cuff Calcific Tendinopathy: Randomized Comparison of US-guided Percutaneous Treatments by Using One or Two Needles. *Radiology.* nov 2017;285(2):518-27.
68. Sconfienza LM, Bandirali M, Serafini G, Lacelli F, Aliprandi A, Di Leo G, et al. Rotator Cuff Calcific Tendinitis: Does Warm Saline Solution Improve the Short-term Outcome of Double-Needle US-guided Treatment? *Radiology.* févr 2012;262(2):560-6.
69. 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.* mars 2013;5(3):242-4.
70. Darrieurtort-Laffite C, Bertrand-Vasseur A, Garraud T, Planche L, Le Goff B. Tolerance and effect of sodium thiosulfate in calcific tendinitis of the rotator cuff. *Clin Rheumatol.* févr 2020;39(2):561-9.
71. Albano D, Gambino A, Messina C, Chianca V, Gitto S, Faenza S, et al. Ultrasound-Guided Percutaneous Irrigation of Rotator Cuff Calcific Tendinopathy (US-PICT): Patient Experience. *BioMed Res Int.* 10 juin 2020;2020:1-7.

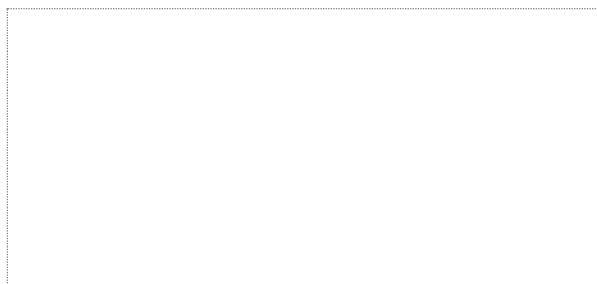
72. Sconfienza LM, Randelli F, Sdao S, Sardanelli F, Randelli P. Septic Bursitis After Ultrasound-guided Percutaneous Treatment of Rotator Cuff Calcific Tendinopathy. *PM&R*. août 2014;6(8):746-8.
73. Sachs RA, Stone ML, Devine S. Open vs. arthroscopic acromioplasty: A prospective, randomized study. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. juin 1994;10(3):248-54.
74. Seil R, Litztenburger H, Kohn D, Rupp S. Arthroscopic Treatment of Chronically Painful Calcifying Tendinitis of the Supraspinatus Tendon. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. mai 2006;22(5):521-7.
75. Balke M, Bielefeld R, Schmidt C, Dedy N, Liem D. Calcifying Tendinitis of the Shoulder: Midterm Results After Arthroscopic Treatment. *Am J Sports Med*. mars 2012;40(3):657-61.
76. Marder RA, Heiden EA, Kim S. Calcific tendonitis of the shoulder: is subacromial decompression in combination with removal of the calcific deposit beneficial? *J Shoulder Elbow Surg*. sept 2011;20(6):955-60.
77. Verstraeten FU, Fievez E, Janssen L, Morrenhof W. Surgery for calcifying tendinitis of the shoulder: A systematic review. *World J Orthop*. 2017;8(5):424.
78. Oudelaar BW, Ooms EM, Huis In 't Veld RMHA, Schepers-Bok R, Vochteloo AJ. Smoking and morphology of calcific deposits affect the outcome of needle aspiration of calcific deposits (NACD) for calcific tendinitis of the rotator cuff. *Eur J Radiol*. nov 2015;84(11):2255-60.
79. 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 Jt Surg*. 2005;87(4):7.
80. Yoo JC, Koh KH, Park WH, Park JC, Kim SM, Yoon YC. The outcome of ultrasound-guided needle decompression and steroid injection in calcific tendinitis. *J Shoulder Elbow Surg*. juin 2010;19(4):596-600.
81. Angst F, Schwyzer H-K, Aeschlimann A, Simmen BR, 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*. nov 2011;63 Suppl 11:S174-188.
82. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing—when and how? *J Clin Epidemiol*. avr 2001;54(4):343-9.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



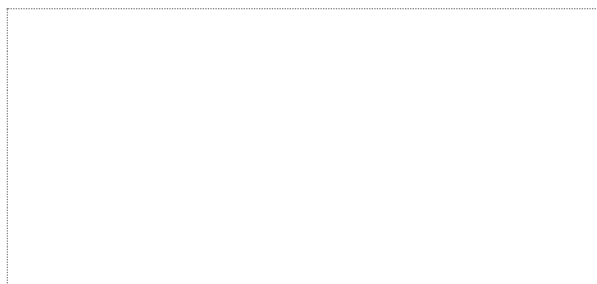
Professeur Yves MAUGARS

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Professeur Benoît LE GOFF

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Facteurs associés à la bonne réponse clinique et radiographique après ponction-fragmentation-lavage échoguidée dans les tendinopathies calcifiantes de la coiffe des rotateurs

RESUME

Contexte : La ponction-fragmentation-lavage (PFL) échoguidée fait partie de l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge des tendinopathies calcifiantes de la coiffe des rotateurs. Il existe peu de données actuellement sur l'existence de facteurs associés à la bonne réponse clinique et à l'évolution radiographique de la calcification après PFL.

Objectif : Rechercher des facteurs associés à l'évolution clinique et radiographique après PFL.

Méthode : Nous avons réalisé une analyse post-hoc de l'essai randomisé contrôlé CALCECHO (NCT02403856), réalisé sur 132 patients, qui a permis de montrer l'efficacité de l'infiltration de corticoïdes après PFL. Les données cliniques, radiographiques et de la procédure ont été recueillies à l'inclusion et durant le suivi (3, 6 et 12 mois).

Résultats : La bonne évolution clinique à 3 mois était associée à l'infiltration par corticoïdes à la fin de la PFL (OR 3.143, IC 95% [1.105-8.94]). A 6 mois, la bonne réponse fonctionnelle était associée avec un score DASH plus bas à 3 mois (OR 0.92, IC 95% [0.890-0.956]). Le même constat était observé à 12 mois avec un score DASH plus bas à 6 mois. A 6 mois, l'extraction de calcium était également associée à la bonne évolution clinique (OR 10.7, IC 95% [1.791-63.927]). La disparition de la calcification à 3 mois et à 12 mois était plus fréquente parmi les patients chez qui une communication entre la calcification et la bourse sous-acromial avait été créée (OR 2.728, IC 95% [1.194-6.234] à 3 mois; OR 9.835, IC 95% [1.977-48.931] à 12 mois). Enfin, tout au long du suivi, il existait une association entre la résorption de la calcification et la bonne réponse clinique.

Conclusion : L'évaluation radio-clinique à 3 mois après PFL est importante dans la stratégie thérapeutique afin de repérer précocement les patients à risque de mauvaise évolution. Il existe une association entre la disparition de la calcification au cours du suivi et l'évolution clinique. Les paramètres de la procédure sont associés à la fois à la bonne évolution clinique et à l'évolution de la calcification sur les radiographie standards.

MOTS-CLES

TENDINOPATHIE CALCIFIANTE DE LA COIFFE DES ROTATEURS. PONCTION-FRAGMENTATION-LAVAGE ECHOGUIDEE. ECHOGRAPHIE INTERVENTIONNELLE.