



HAL
open science

Maladie à dépôts de pyrophosphate de calcium : étude d'une cohorte de 57 patients avec syndrome de Gitelman

Émilie Chotard

► **To cite this version:**

Émilie Chotard. Maladie à dépôts de pyrophosphate de calcium : étude d'une cohorte de 57 patients avec syndrome de Gitelman. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03129869

HAL Id: dumas-03129869

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03129869>

Submitted on 3 Feb 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 126

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Maladie à dépôts de pyrophosphate de calcium :
étude d'une cohorte de 57 patients avec syndrome de Gitelman

Présentée et soutenue publiquement
le 20 septembre 2019

Par

Émilie CHOTARD

Née le 3 mai 1990 à Nantes (44)

Co-dirigée par M. Le Professeur Hang-Korng Ea, PU-PH, et
Mme Le Docteur Anne Blanchard, PH

Jury :

M. Le Professeur Pascal Richette, PU-PH Président

M. Le Professeur Emmanuel Letavernier, PU-PH

Table des matières

Remerciements	4
Abréviations	6
Introduction	7
<i>Partie I</i>	7
1) <i>Maladie à dépôts de pyrophosphate de calcium</i>	7
2) <i>Etiologies secondaires de la maladie à dépôts de pyrophosphate de calcium</i>	12
3) <i>Homéostasie du magnésium dans l'organisme</i>	15
4) <i>Complications rhumatologiques de l'hypomagnésémie</i>	21
<i>Partie II</i>	23
1) <i>Définition du syndrome de Gitelman et épidémiologie</i>	23
2) <i>Historique de la description du syndrome de Gitelman</i>	23
3) <i>Physiopathologie du syndrome de Gitelman</i>	23
4) <i>Diagnostic et présentation clinique</i>	24
5) <i>Pénétrance, formes sévères et complications</i>	25
6) <i>Tableau biologique</i>	26
7) <i>Diagnostic génétique</i>	26
8) <i>Diagnostics différentiels</i>	27
9) <i>Prise en charge thérapeutique</i>	27
Objectifs	29
Matériels et méthodes	30
Population	30
Données recueillies	30
Dépistage de la maladie à dépôts de PPC.....	30
Relecture radiologique	31
Analyse statistique	31
Résultats.....	32
Caractéristiques de la population d'inclusion.....	32
Mise en évidence des dépôts de chondrocalcinose	33
Localisation des dépôts de chondrocalcinose	34
Chondrocalcinose diffuse et facteurs de risque	39
Arthropathie et chondrocalcinose disséminée.....	41
Scoliose	41

Thérapeutiques utilisées	42
Discussion.....	43
Conclusion.....	48
Annexes.....	49
Références	50

Remerciements

Je remercie tout d'abord Korng qui m'a offert l'opportunité de collaborer sur ce sujet de thèse. Merci Korng, pour tes éclairages scientifiques, tes encouragements pour les présentations orales, tes remarques toujours données avec bienveillance. J'espère pouvoir continuer à travailler ensemble sur de futurs projets.

Je remercie le Dr Blanchard pour sa collaboration qui nous a permis de suivre la cohorte de l'hôpital Européen Georges Pompidou et pour son aide pour la relecture de cette thèse.

Je remercie le Pr Richette d'avoir accepté d'être président de mon jury de thèse et pour l'opportunité offerte de travailler à nouveau en rhumatologie à Lariboisière.

Je remercie le Pr Letavernier d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse.

Je remercie le Pr Bousson pour sa disponibilité pour la relecture des examens radiologiques des patients de cette cohorte.

Je remercie le Dr Vargas-Poussou pour son aide concernant la caractérisation génétique des patients de cette cohorte.

Je remercie le Dr Gailly pour son travail d'échographiste auprès des patients de la cohorte.

Je remercie le Dr Ostertag pour l'aide à la réalisation des statistiques de cette étude.

Je remercie Mylène pour son aide bibliographique au cours de la rédaction de cette thèse.

Je remercie toute l'équipe du service de rhumatologie de Lariboisière avec qui j'ai eu la chance de travailler et que je retrouverai prochainement avec plaisir pour le clinicat.

Je remercie les passionnés de l'échographie, en particulier Sébastien Ottaviani et Jimmy : merci de m'avoir enseigné vos bases et techniques, toujours dans la bonne humeur !

Je remercie mes co-internes et chefs de clinique croisés aux cours de ces quatre années d'internat : Marion, Margherita, Maud, Quentin B., Juliette L., Camille G., Etienne, Florence B., Antoine, Camille B., Stéphanie et Anne-Laure, Aude, Sacha, Esteban, Juliette P., Quentin K., Isabelle B., Minh, Vanina, Isabelle S., Florence A., Raphaël. Merci pour ces agréables semestres passés à vos côtés !

Je remercie mes collègues de master 2 avec qui j'ai passé une super année 2017-2018 au laboratoire : Camille, Ji-Yun, Sarah, Maud et Alan.

Je remercie mes amis de toujours, mes amis du lycée, Camille et Virginie de la faculté de médecine de Nantes, Pauline mon ex-coloc, avec qui j'ai partagé les joies et difficultés de l'internat. Grâce à vous, j'ai aussi pu garder un pied dans le monde tout aussi passionnant de la « non-médecine » !

Je remercie ma famille et plus particulièrement mes parents, mes frères et mes cousins pour leur présence, leur affection et leur confiance qui m'ont permis de m'épanouir d'abord dans ma vie personnelle mais aussi dans ma vie professionnelle.

Je remercie également ma belle-famille pour son intérêt bienveillant lors de mes années d'internat.

Enfin je remercie mon mari pour son soutien sans faille au cours de ces 7 dernières années, merci d'être toujours à mes côtés.

Abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AMP	adénosine monophosphate
ANKH	homologue humain de l'ankylose progressive
ARN	acide ribonucléique
ATP	adénosine triphosphate
BCP	phosphate de calcium basique
CCA	chondrocalcinose articulaire
Cl-CKB	chloride channel <i>Kb</i>
CST	coefficient de saturation de la transferrine
ENPP1	ectonucléotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1
IL-1 β	interleukine-1 β
IPP	inhibiteur de la pompe à protons
NCC	Na/Cl cotransporteur
ORKID	filière orphan kidney disease
PC-1	ecto-enzyme plasma cell glycoprotein 1
Pi	phosphate inorganique
PPC	pyrophosphate de calcium
PPi	pyrophosphate inorganique
PTH	parathormone
PAL	phosphatase alcaline
ROMK	renal outer medullary potassium channel
SG	syndrome de Gitelman
TLR2	toll-like receptor 2
TNAP	tissue non specific alkaline phosphatase
TRPM6	transient receptor potential cation channel subfamily M member 6

Introduction

Partie I

1) *Maladie à dépôts de pyrophosphate de calcium*

Définition

La maladie à dépôts de pyrophosphate de calcium (PPC) est une arthropathie microcristalline engendrée par la formation de cristaux de pyrophosphate de calcium dans les tissus articulaires et périarticulaires.

Historique

Les cristaux de PPC ont été identifiés pour la première fois au microscope à lumière polarisée en 1961 et 1962 par McCarty chez des patients dont la présentation clinique avait été qualifiée de « pseudo goutte » en raison de sa ressemblance avec une crise de goutte^{1,2}. La même description clinique avait été faite en 1963 par des tchécoslovaques et qualifiée de chondrocalcinose³.

Epidémiologie

La forme primitive liée à l'âge (ou chondrocalcinose idiopathique) est de loin la forme la plus courante de la maladie : sa fréquence est estimée entre 1 et 2% entre 60 et 70 ans, entre 6 et 8% de 70 à 80 ans et entre 20 et 30% après 80 ans^{4,5}. L'origine « primitive » est communément admise lorsque l'âge de survenue est supérieur ou égal à 60 ans⁶. L'incidence de la chondrocalcinose varie selon la technique de dépistage utilisée (histologie sur cadavres ou radiographies) et selon l'âge des patients. La maladie touche autant les femmes que les hommes.

Terminologie

La maladie à dépôts de PPC est la terminologie actuellement admise qui regroupe les différentes formes cliniques de la maladie⁷. Ainsi, le terme de pseudo-goutte est aujourd'hui obsolète et correspond aux arthrites aiguës à PPC. La chondrocalcinose est définie par la présence de calcifications radiographiques des cartilages : elle est le plus souvent due à la maladie à PPC, cependant ces calcifications ne correspondent pas toujours à des dépôts de PPC mais peuvent aussi être constituées de phosphate de calcium comme l'hydroxyapatite carbonatée.

Physiopathologie

La formation de cristaux de PPC est favorisée par un excès local de pyrophosphate inorganique (PPi) extracellulaire et de calcium libre⁸. La régulation du taux de PPi est assurée par 3 protéines principales : l'ecto-enzyme *plasma cell glycoprotein 1* (PC-1) qui hydrolyse l'ATP extracellulaire en PPi et adénosine monophosphate (AMP), le transporteur de PPi *ankylosis human* (ANKH) qui permet l'excrétion extracellulaire du PPi et travaille en coordination avec le co-transporteur sodium/phosphate Pit-1⁹, et enfin la phosphatase alcaline (TNAP) qui métabolise le PPi extracellulaire en orthophosphate. L'AMP est hydrolysé par l'enzyme CD73 en phosphate inorganique (Pi) et adénosine qui à son tour inhibe l'activité de TNAP¹⁰ (figure 1).

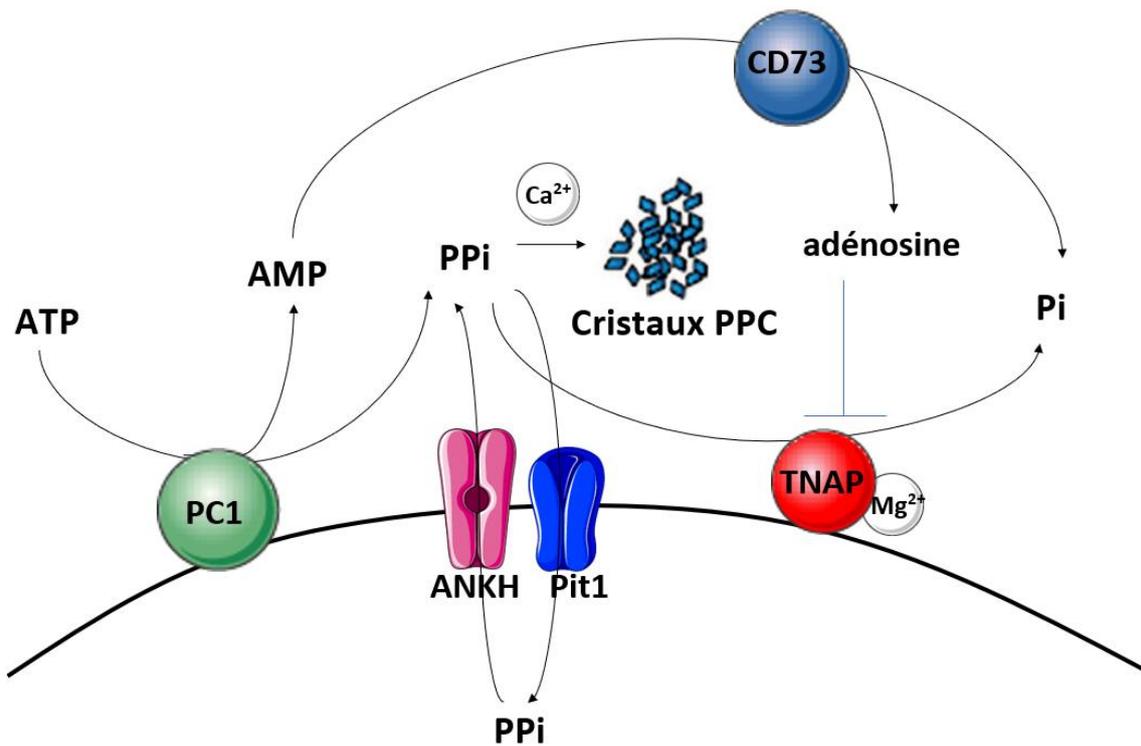


Figure 1 : Régulation des pyrophosphate (PPi) et phosphate (Pi) inorganiques et formation des cristaux de pyrophosphate de calcium (PPC) ; ATP : adénosine triphosphate ; AMP : adénosine monophosphate ; PC-1 : plasma cell glycoprotein 1 ; ANKH : homologue humain de l'ankylose progressive ; TNAP : Tissue non specific alkaline phosphatase (inspiré de A. Abhishek, M. Doherty, Clin Exp Rheumatol 2016)

La réaction inflammatoire aiguë survenant dans les arthrites à PPC peut être assimilée aux processus survenant dans les accès goutteux aigus. Les cristaux de PPC activent des systèmes de l'immunité innée, notamment via les TLR-2¹¹, le complexe de l'inflammasome et l'interleukine (IL)-1 β ^{12,13} dans les synoviocytes macrophagiques engendrant une cascade de

production de cytokines pro-inflammatoires responsables des symptômes aigus. Les cristaux de PPC pourraient également interagir avec les fibroblastes synoviaux et favoriser le relargage de métalloprotéinases¹⁴ pro-inflammatoires.

Formes cliniques

La maladie à dépôts de PPC peut revêtir des formes cliniques variées qui ont été clairement définies dans les dernières recommandations EULAR 2011⁷ :

La forme asymptomatique est très probablement la plus fréquente : elle correspond à la chondrocalcinose, par définition radiologique, sans symptômes articulaires associés.

L'arthrite aiguë à dépôts de PPC (anciennement pseudo-goutte) est quant à elle une arthrite aiguë, à début brutal. Sa survenue peut être favorisée par un événement intercurrent (chirurgie, sepsis, traumatisme local, perfusion de bisphosphonate¹⁵, parathyroïdectomie¹⁶). Il s'agit le plus souvent d'une mono-arthrite, touchant préférentiellement le genou, ou bien d'une oligo-arthrite. Les symptômes cliniques peuvent être associés à un syndrome inflammatoire biologique. L'évolution naturelle est favorable et les crises sont habituellement spontanément résolutes. Cependant, les récurrences sont fréquentes.

L'arthropathie chronique à PPC est plus rare. Elle se caractérise par des synovites chroniques volontiers bilatérales et symétriques pouvant mimer une polyarthrite rhumatoïde ou bien une pseudo-polyarthrite rhizomélisque lorsque les atteintes sont proximales¹⁷.

Enfin la maladie à PPC peut prendre l'aspect d'une arthropathie dégénérative chronique. Dans ce contexte, les atteintes peuvent se distinguer de l'arthrose classique par une distribution articulaire inhabituelle (poignet, coude, gléno-humérale) ou une localisation intra-articulaire inhabituelle (atteinte radiocarpienne, scapho-trapézienne sans atteinte trapézométacarpienne¹⁸, fémoro-patellaire, talo-calcanéo-naviculaire). Dans ce cas, les géodes sous-chondrales sont souvent plus nombreuses et de grande taille¹⁹ en comparaison avec l'arthrose classique. Enfin, la destruction articulaire observée dans l'arthropathie dégénérative à cristaux de PPC pourrait être plus sévère et progresser plus rapidement que dans l'arthrose idiopathique. Toutefois, concernant spécifiquement la gonarthrose, plusieurs études ont suggéré l'absence d'effet voire un effet structural « protecteur » des cristaux de PPC sur l'évolution de l'arthrose. Ainsi, une étude longitudinale utilisant l'IRM pour mesurer l'épaisseur des cartilages n'a pas retrouvé d'association entre la présence de cristaux de PPC

au genou et la perte cartilagineuse en comparaison avec des genoux sans chondrocalcinose²⁰. Une autre étude s'intéressant aux patients bénéficiant d'une arthroplastie totale de genou a aussi constaté que les patients avec chondrocalcinose étaient en moyenne plus âgés au moment de la chirurgie que les patients sans chondrocalcinose²¹.

Présentation radiologique

Les cristaux de PPC se déposent à la surface et dans des cartilages articulaires : les articulations les plus souvent touchées sont les poignets, les genoux, les métacarpo-phalangiennes, les acromio-claviculaires mais aussi les coudes et les coxo-fémorales.

Les cristaux de PPC sont également décrits au niveau des capsules, de la synoviale, des tendons ou des ligaments. La présentation radiologique classique présentée ci-dessous a été décrite à partir des formes idiopathiques de maladie à dépôts de PPC.

Concernant les fibrocartilages, on retrouve des cristaux dans les ménisques, dans le ligament triangulaire du carpe, dans la symphyse pubienne, dans le labrum acétabulaire et glénoïdien ou encore dans l'annulus fibrosus discal²².

Les dépôts synoviaux sont préférentiellement retrouvés aux poignets, aux genoux, dans les métacarpo-phalangiennes ou métatarso-phalangiennes²².

Les capsules articulaires les plus souvent touchées sont celles des coudes et des métatarso-phalangiennes.

Concernant les tendons, les bourses et les ligaments, les cristaux de PPC se déposent fréquemment au niveau achilléen, dans les enthèses tricipitales et quadricipitales, dans les tendons supra-spinatus ou encore dans la bourse sous acromiale.

Enfin, les dépôts de PPC ont été décrits dans les tissus mous péri articulaires notamment au niveau des coudes, des poignets et du bassin constituant parfois des « tophus » de PPC^{22,23}. Des dépôts vasculaires ont également été décrits chez quelques patients apparentés présentant des mutations génétiques codant pour certaines enzymes impliquées dans le métabolisme du pyrophosphate¹⁰.

Diagnostic

Le diagnostic de certitude est possible grâce à la mise en évidence de cristaux de PPC dans un liquide articulaire ou plus rarement sur une biopsie synoviale par une étude au microscope à

lumière polarisée. Les cristaux sont reconnaissables par leur aspect court, parallélépipède, de localisation souvent intracellulaire et par leur faible biréfringence en lumière polarisée²⁴.

Le diagnostic peut également être évoqué devant des calcifications des cartilages méniscaux, de la symphyse pubienne ou du ligament triangulaire du carpe sur des radiographies standard : dans ce cas on parle plutôt de chondrocalcinose articulaire. L'échographie est également un outil de plus en plus utilisé pour mettre en évidence des calcifications de type chondrocalcinose avec une sensibilité supérieure à la radiographie^{25,26}: Les calcifications prennent l'aspect d'une fine bande hyperéchogène à la surface des cartilages ou bien de spots hyperéchogènes avec cône d'ombre postérieur dans les tendons, ligaments, capsules ou autres tissus péri articulaires. Le scanner est également un outil permettant d'identifier des dépôts calciques : l'avènement du scanner low-dose corps entier et du scanner double énergie renforce l'arsenal radiologique et peut permettre de faire le diagnostic de maladie à dépôts de PPC au niveau d'articulations plus complexes à étudier telles que la cheville ou encore le rachis cervical. Ainsi, une étude récente suggère que le scanner double énergie est capable de différencier les dépôts de PPC méniscaux des dépôts d'hydroxyapatite de l'os sous-chondral ou trabéculaire in vivo²⁷.

Prise en charge thérapeutique

Les traitements disponibles sont essentiellement symptomatiques et ont fait l'objet de recommandations européennes en 2011²⁸. Ils sont le plus souvent extrapolés de la prise en charge des arthropathies goutteuses.

Pour l'arthrite aiguë à PPC, le repos et le glaçage sont recommandés avec éventuellement une ponction évacuatrice de l'articulation symptomatique (à visée antalgique mais aussi diagnostique) qui peut être associée à une injection intra-articulaire de corticoïdes. La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de colchicine per os est également une possibilité mais les effets secondaires et leur marge thérapeutique étroite peuvent être un frein à leur utilisation chez les patients âgés avec des comorbidités (notamment rénales ou cardiovasculaires).

La prise de corticoïdes oraux ou par voie parentérale en cure courte peut être une alternative lorsqu'une injection intra-articulaire est impossible ou que les AINS et la colchicine sont contre indiqués^{29,30}.

Les inhibiteurs de l'IL-1 β sont également une option lorsque les traitements suscités ne peuvent pas être employés et l'anakinra a ainsi été utilisé avec succès dans plusieurs cas rapportés dans la littérature³¹⁻³³.

De façon intéressante, la colchicine à faible dose pourrait être efficace dans le traitement préventif des arthrites récurrentes à PPC³⁴. L'hydroxy-chloroquine a également été suggérée comme efficace dans les formes de polyarthrites chroniques à dépôts de PPC dans une étude prospective de 6 mois réalisée en double aveugle³⁵. Quant au méthotrexate, alors qu'il semblait efficace dans une étude observationnelle³⁶, il n'a finalement pas montré son efficacité dans une étude randomisée contre placebo³⁷. Les synoviorthèses isotopiques restent une alternative thérapeutique dans les formes chroniques et dans les hémarthroses récidivantes³⁸.

Enfin, dans les formes secondaires liées à l'hypomagnésémie, la supplémentation en Mg²⁺ pourrait réduire les accès aigus à PPC³⁹ voire diminuer les dépôts chondrocalciniques⁴⁰ mais seuls des cas isolés ont été publiés. Le traitement d'une hyperparathyroïdie ou de l'hémochromatose ne semble pas influencer le cours de l'arthropathie microcristalline.

Le traitement de l'arthrose liée à la maladie à PPC ne diffère pas de celui de l'arthrose primitive. Les symptômes de gonarthrose associée à la chondrocalcinose pourraient cependant être améliorés par la colchicine prise à faible dose au long cours⁴¹. Enfin la chondrocalcinose asymptomatique ne requiert aucun traitement.

2) Etiologies secondaires de la maladie à dépôts de pyrophosphate de calcium

Hypomagnésémie

Une étude rétrospective chez plus de 25 000 vétérans américains a souligné une association entre maladie à dépôts de PPC et hypomagnésémie avec un OR de 1.23⁴². Une seconde étude de prévalence incluant plus de 1700 patients a également retrouvé une association positive entre chondrocalcinose au genou et utilisation de diurétiques avec un *odd ratio* ajusté supérieur à 2. Cette association a été attribuée à l'hypomagnésémie induite par les diurétiques, cependant il n'a pas été mis en évidence de relation effet-dose dans cette étude⁵.

A l'inverse, une étude cas témoins de petit effectif n'a pas permis de mettre en évidence une diminution significative de la magnésémie chez des patients atteints de chondrocalcinose idiopathique en comparaison aux contrôles⁴³.

Le mécanisme physiopathologique de la formation des dépôts de PPC en lien avec l'hypomagnésémie est détaillé dans la suite du manuscrit (pages 22-23).

Hémochromatose

L'hémochromatose est une hépatopathie génétique dont la mutation la plus fréquente est celle du gène *HFE1*. Dans cette pathologie, l'absorption digestive de fer est excessive ce qui engendre des dépôts ferriques diffus intra tissulaires. Du point de vue rhumatologique, l'hémochromatose est responsable d'une ostéoporose et d'une arthropathie précoce, touchant 56% des patients dans l'étude de Pawlotsky⁴⁴. Dans cette même série de 210 patients atteints d'hémochromatose, une chondrocalcinose était retrouvée chez 38% des patients hémochromatosiques homozygotes⁴⁴. L'atteinte articulaire peut être révélatrice de l'hémochromatose (28% dans cette même étude)⁴⁵. L'aspect radiologique typique se caractérise par une arthropathie des 2^e et 3^e métacarpo-phalangiennes. L'atteinte articulaire de l'hémochromatose est l'atteinte d'organe qui altère le plus la qualité de vie des patients⁴⁶

La physiopathologie du rhumatisme hémochromatosique reste mal comprise. D'une part les dépôts synoviaux d'hémosidérine pourraient être à l'origine d'un infiltrat réactionnel de macrophages et de polynucléaires neutrophiles. D'autre part, un mécanisme de toxicité directe de la surcharge en fer est évoqué avec la production de radicaux libres exerçant une action catabolique sur le cartilage⁴⁷. L'excès d'ion ferrique diminue l'activité de la TNAP ce qui augmente le taux de PPI extracellulaire et favorise la formation des cristaux de PPC. D'autres facteurs pouvant expliquer les dépôts de PPC sont avancés, comme l'élévation de la fraction 44-68 de la parathormone chez de nombreux patients atteints d'hémochromatose⁴⁴.

Hyperparathyroïdie

L'hyperparathyroïdie primitive est l'étiologie la plus fréquente de maladie à dépôts de PPC secondaire. La prévalence de la chondrocalcinose au cours de l'hyperparathyroïdie primitive est en moyenne de 21 %, avec des valeurs extrêmes de 8 % à 57 % selon les études^{45,48-50}. La prévalence de la chondrocalcinose chez les patients hyperparathyroïdiens augmente beaucoup avec l'âge : ainsi cette prévalence chez les cinquantenaires est évaluée à 4.4% contre 15.8% chez les soixantenaires et même 37.5% chez les plus de 70 ans⁵¹. Les patients ayant une hyperparathyroïdie et une chondrocalcinose sont le plus souvent des femmes et sont en général plus âgés que les patients sans chondrocalcinose. A l'inverse,

l'hyperparathyroïdie primitive est présente chez 3.9%⁵² à 5.6%⁴³ des patients dans des petites cohortes de chondrocalcinose.

Les hyperparathyroïdies secondaires semblent beaucoup plus rarement associées aux dépôts de PPC. Cela s'explique pour certains auteurs par l'absence d'hypercalcémie chronique⁴⁸

Sur le plan physiopathologique, l'hypercalcémie induite par l'hyperparathyroïdie diminue l'activité de la phosphatase alcaline et ainsi favorise l'accumulation du pyrophosphate extracellulaire qui en se liant au calcium aboutit à la formation des cristaux de PPC⁴⁸.

Le traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie ne permet pas la régression des calcifications radiologiques, la parathyroïdectomie peut même s'accompagner d'accès d'arthrite aiguë à PPC⁵¹.

Hypophosphatasie

L'hypophosphatasie est une maladie génétique rare qui se caractérise par un défaut de minéralisation de l'os et des dents en lien avec la mutation du gène codant pour la phosphatase alcaline. L'expression clinique de la maladie est très variable et se caractérise par une perte précoce de la dentition primaire, une fragilité osseuse avec fractures récidivantes ou encore une chondrocalcinose. La formation des cristaux de PPC est favorisée par la baisse d'activité de la phosphatase alcaline et donc l'accumulation de pyrophosphate extracellulaire. Biologiquement, la phosphatase alcaline sérique est abaissée. Un traitement enzymatique substitutif est actuellement disponible pour les cas les plus sévères^{53,54}.

Formes familiales

Plusieurs cas de formes familiales de maladie à dépôts de PPC ont été rapportés avec souvent un phénotype précoce et sévère. En 2000, Ho et al. ont souligné le rôle de la protéine transmembranaire ANKH dans le transport du PPI⁵⁵. Des études génétiques menées chez des familles présentant une transmission autosomique dominante de la maladie à dépôts de PPC ont pu mettre en évidence des mutations sur le bras court du chromosome 5, à proximité du gène *ANKH*⁵⁶. Une mutation activatrice du gène ANKH a été clairement identifiée dans plusieurs familles^{57,58}. Récemment, une mutation activatrice du gène TNFRSF11B codant pour l'ostéoprotégérine (OPG) a été identifiée dans deux familles avec dépôts de PPC^{59,60}. Le rôle exact de l'OPG dans la formation des cristaux de PPI n'est pas connu. La mutation identifiée ne module pas l'activité de la TNAP ni de la protéine ANKH⁶⁰.

Autres

Il existe d'autres causes plus rares de maladie à dépôts de PPC secondaire. Parmi celles-ci on peut citer l'ochronose, l'hypercalcémie hypocalciurie familiale, la maladie de Wilson ou les causes post-traumatiques.

3) Homéostasie du magnésium dans l'organisme

L'ion magnésium Mg^{2+} est le second cation intracellulaire le plus abondant de l'organisme après le potassium. Il constitue le cofacteur de nombreuses enzymes impliquées dans des processus cellulaires clés tels que le métabolisme énergétique, la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et de l'acide ribonucléique (ARN) ou encore la synthèse protéique. Le magnésium joue également un rôle d'ostéoformation, de stabilité neuromusculaire et de contraction musculaire^{61,62}

La magnésémie normale chez l'adulte est comprise entre 0.65 et 1.05 mmol/L. Cependant la fraction dosable du magnésium sanguin ne représente qu'un pourcentage très faible du stock de magnésium total de l'organisme. Le contenu de l'organisme en magnésium est d'environ 1000 mmol (25 g) dont plus de 60 % sont stockés dans l'os, 30 % à 40 % dans les muscles, érythrocytes et autres cellules, et seulement environ 1 % (10 mmol) dans le volume extracellulaire. Dans le plasma, seul 20% du magnésium est lié aux protéines plasmatiques. La magnésémie est donc moins affectée par les variations de protidémie que la calcémie (figure 2). La régulation du magnésium dépend de 2 déterminants majeurs : physiologiquement, le rein excrète l'équivalent de l'absorption nette intestinale de magnésium, et le bilan osseux sur 24h est nul (figure 3). En situation pathologique comme après une parathyroïdectomie, une accréation osseuse nette de magnésium peut induire une hypomagnésémie (*hungry bone syndrome*).

La ration journalière recommandée de magnésium chez l'adulte se situe entre 320 et 420 mg/j selon le sexe⁶³.

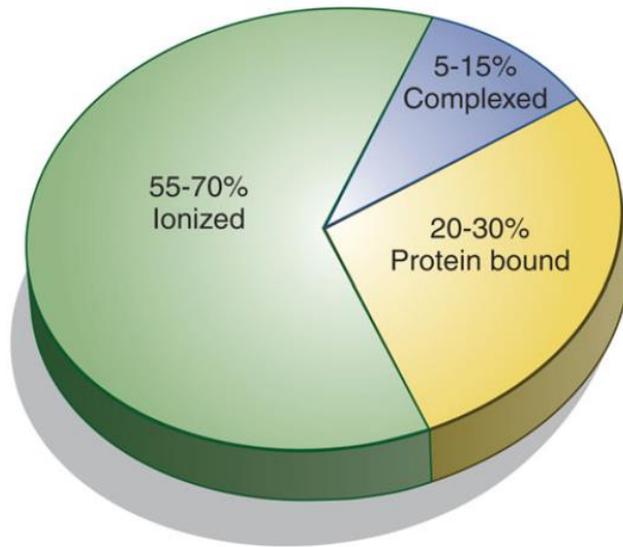


Figure 2 : Représentation des différentes formes du magnésium sérique (ionisé, complexé ou lié aux protéines) (Jahnen-Dechent et Ketteler, CKJ 2012)

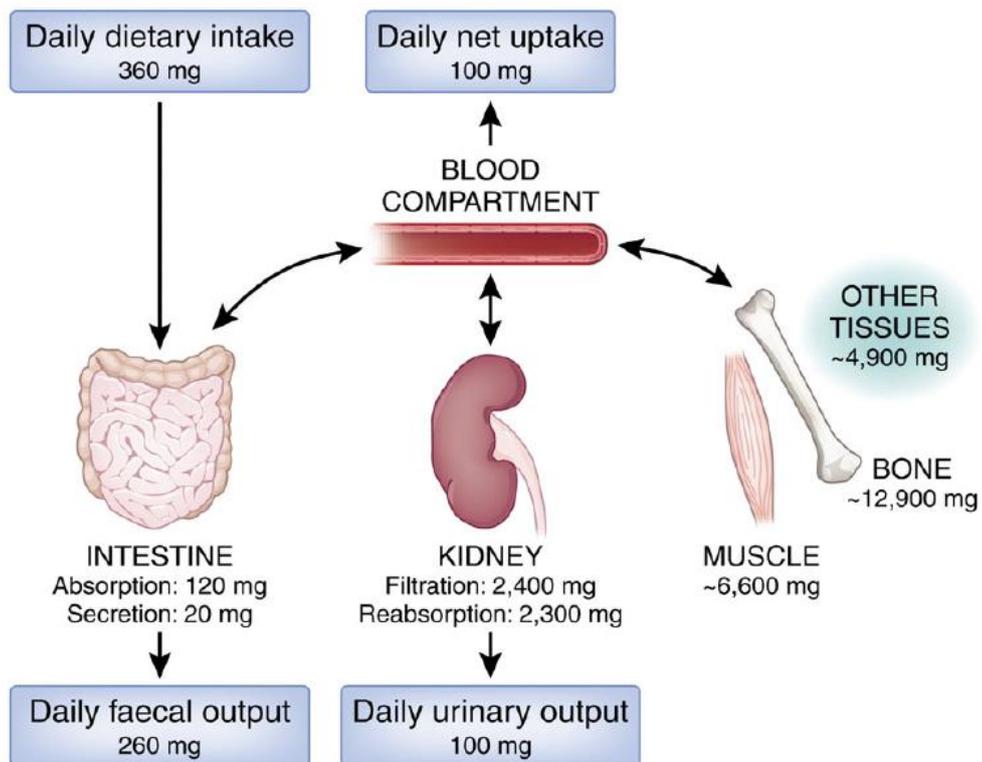


Figure 3 : Homéostasie du magnésium dans l'organisme figurant la balance entre l'absorption digestive et l'excrétion rénale journalière en Mg^{2+} (De Baaij et al, CKJ 2012)

Régulation digestive

L'absorption digestive du magnésium a lieu principalement dans l'intestin grêle et le colon. Il s'agit d'un processus adaptable et l'absorption digestive peut augmenter jusqu'à 80% lorsque les apports en magnésium sont bas. Deux mécanismes d'absorption coexistent : un transport passif paracellulaire du magnésium et un transport actif transcellulaire. L'absorption paracellulaire est responsable de 80 à 90% de l'apport intestinal en magnésium et est possible grâce à la haute concentration luminale en magnésium et au voltage transépithélial. L'absorption passive dépend également de la perméabilité des jonctions serrées mais leur fonctionnement est mal connu. L'iléon et le jéjunum distal sont les plus perméables du fait de leur expression faible en certains types de jonctions claudines. Les canaux TRMP6 et TRMP7 régulent de façon fine le reste de l'absorption intestinale en magnésium⁶⁴. Ils sont exprimés à la membrane luminale des entérocytes. L'extrusion basolatérale du Mg^{2+} reste mal connue mais pourrait être couplée au gradient de sodium (figure 4). La 1-25OH vitamine D pourrait également stimuler l'absorption intestinale en magnésium⁶³.

La malnutrition (notamment en cas d'alcoolisme chronique), les entéropathies (en particulier les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), les déficits génétiques d'absorption en magnésium ou les réductions du grêle peuvent mener à un défaut d'absorption du magnésium⁶⁵⁻⁶⁷. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) diminuent également l'absorption digestive du magnésium⁶⁸.

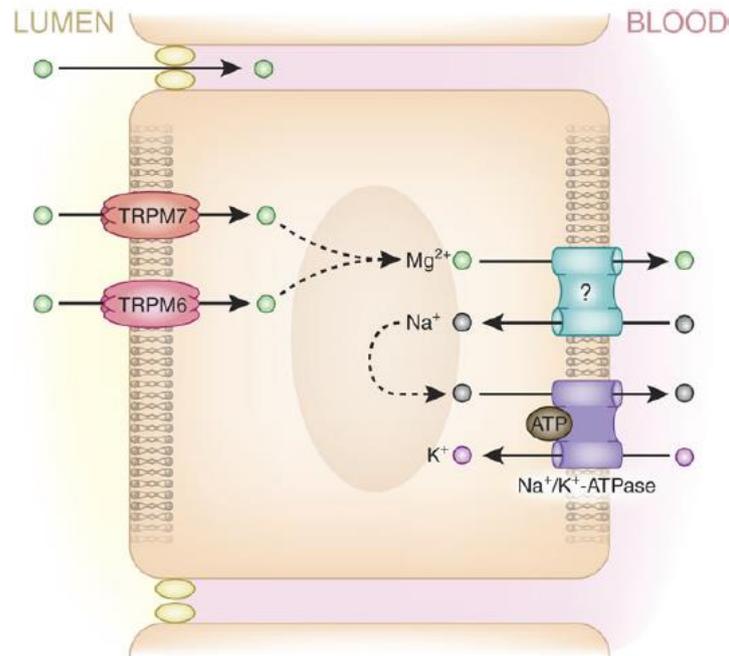


Figure 4 : Régulation de l'absorption digestive du magnésium. TRPM6 : transient receptor potential cation channel subfamily M member 6 ; TRPM7 : transient receptor potential cation channel subfamily M member 7 (De Baaij et al, CKJ 2012)

Régulation rénale

Environ 2500 mg de magnésium sont filtrés quotidiennement par les glomérules rénaux dont 90 à 95% sont réabsorbés.

Dix à 25% du magnésium sont réabsorbés dans les tubes proximaux via un transport paracellulaire passif à la faveur de la réabsorption de l'eau et des solutés. Cela est possible grâce à un fort gradient de concentration en magnésium dû à la réabsorption importante de l'eau dans cette même région du rein.

La majorité du magnésium (50 à 60%) est réabsorbée dans la branche large ascendante de Henlé. A ce niveau, le magnésium est réabsorbé passivement par voie paracellulaire grâce au gradient de voltage transépithélial. Les claudines 16 et 19 sont impliquées dans ce processus et forment une jonction serrée sélective au calcium et magnésium facilitant le transport du Mg^{2+} ^{63,69}. L'énergie nécessaire à la réabsorption des cations divalents est fournie par la différence de potentiel positive dans la lumière tubulaire, indirectement générée par la réabsorption sodée.

La régulation fine de la réabsorption du magnésium (environ 10%) est assurée par les cellules épithéliales des tubes contournés distaux. La réabsorption transcellulaire du magnésium suit des voies différentes de celle du sodium et du calcium. Le magnésium entre passivement dans la cellule à la faveur du potentiel transmembranaire. La concentration luminale du magnésium varie de 0.20 à 0.70 mmol/L en fonction des conditions d'étude alors que la concentration intracellulaire est de 0.50 mmol/L de telle sorte que dans certaines conditions l'entrée du magnésium se fait contre un gradient de concentration. Celle-ci se fait principalement par le canal TRPM6 (figure 5). L'activité de ce canal est dépendante d'un voltage transmembranaire apical assuré par les canaux potassiques Kv1.1 sur le versant apical, les canaux potassiques Kir4.1 au pôle basolatéral (recyclage du K⁺) et les canaux Na-K-ATPases basolatéraux. Si l'entrée apicale du Mg²⁺ commence à bien être décrite, sa voie de sortie basolatérale reste encore indéterminée.

Ainsi les diurétiques thiazidiques entraînent une hypomagnésémie en augmentant l'excrétion de Na⁺ par inhibition d'un cotransport sodium-chlore (canal NCC inactivé dans le syndrome de Gitelman (SG)) dans le tube contourné distal. La diminution intracellulaire du sodium inhibe alors à son tour l'expression des canaux TRPM6, à l'origine de l'hypomagnésémie⁶³.

D'autres néphropathies génétiques ou acquises (néphrite interstitielle, syndrome de Fanconi) ou encore iatrogènes (cyclosporine, tacrolimus⁷⁰, cisplatine....) peuvent induire une hypomagnésémie par défaut de réabsorption et excrétion accrue du Mg²⁺⁶⁶. Le diabète augmente également l'excrétion urinaire du magnésium (hypomagnésémie d'origine multifactorielle)⁷¹.

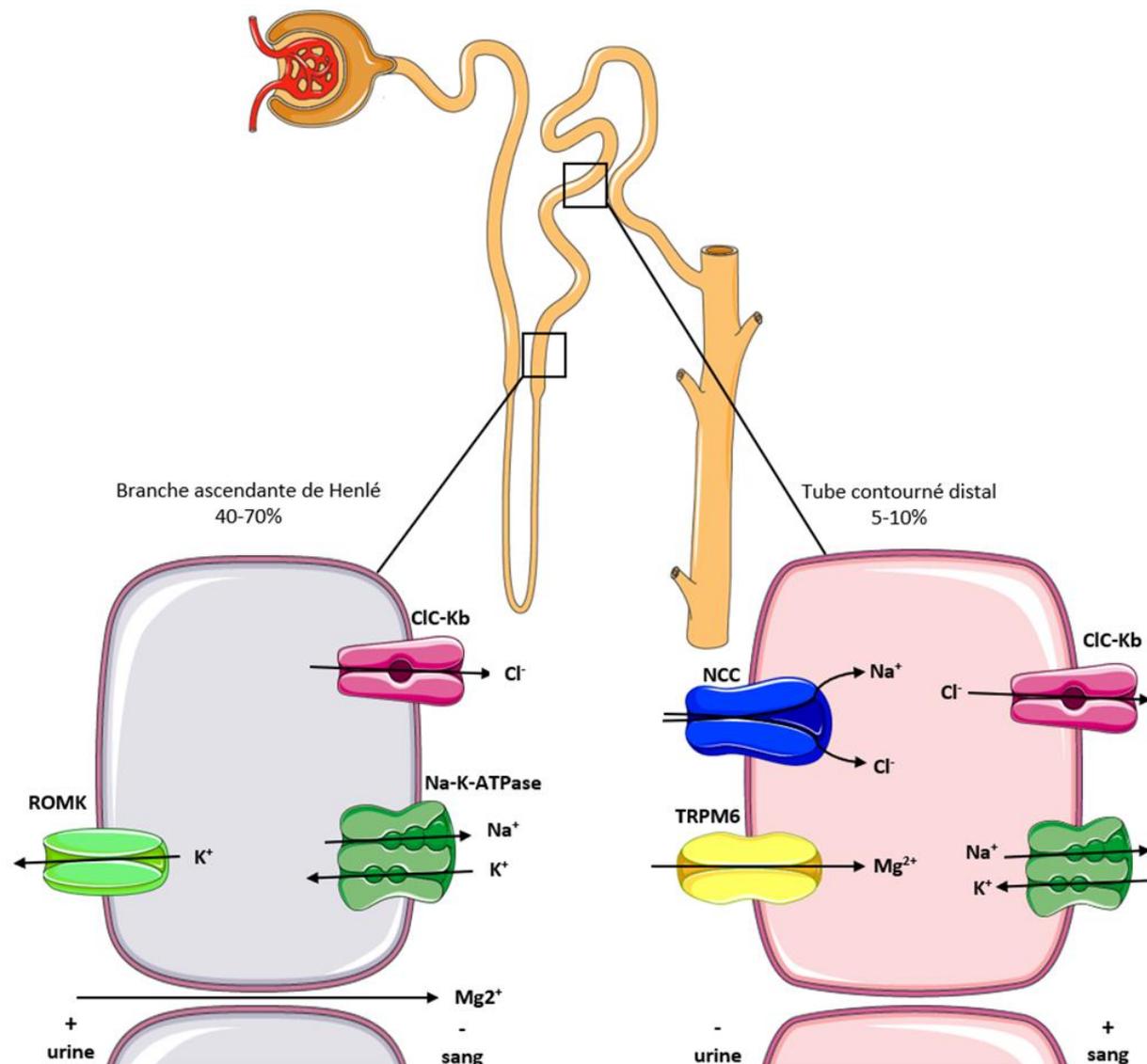


Figure 5 : Régulation de la réabsorption rénale du magnésium. ROMK : renal outer medullary potassium channel ; ClC-Kb : Chloride channel Kb ; NCC : Na/Cl cotransporteur ; TRPM6 : transient receptor potential cation channel subfamily M member 6 (adapté de Jeroen H. F. de Baaij et al, CKJ 2012)

Stockage osseux et musculaire

Les os et les tissus mous contiennent approximativement 66 et 33% du magnésium de l'organisme respectivement. Le magnésium extracellulaire ne représente qu'1% du magnésium total⁶⁹. Dans les fibres musculaires, le magnésium régule la contraction en antagonisant l'action du calcium. Dans le tissu osseux, le magnésium en s'associant aux cristaux de carboxyapatite contribue à la densité et à la solidité du squelette⁷². Le magnésium osseux se situe principalement sur les surfaces osseuses ce qui suggère un échange continue du Mg^{2+} entre l'os et le sang⁷³.

4) Complications rhumatologiques de l'hypomagnésémie

Maladie à dépôts de pyrophosphate de calcium

Une étude cas-témoins incluant 144 patients a relevé une association forte entre nutrition parentérale au long cours et survenue d'une chondrocalcinose au genou avec un *odd ratio* à 7. Or la nutrition parentérale est reconnue comme étant une cause d'hypomagnésémie d'origine digestive. Dans cette même étude, l'*odd ratio* pour la survenue d'une chondrocalcinose s'élevait même à 13 pour les patients qui présentaient un magnésium sérique bas⁷⁴. Un autre cas d'arthrite aiguë à PPC a été rapporté dans un contexte de malabsorption digestive primitive du magnésium⁶⁵

De nombreux case-reports de maladie à dépôts de PPC associée à une hypomagnésémie d'origine rénale ont aussi été publiés. Une trentaine de cas ont été rapportés dans les années 90 chez des patients étiquetés avec un syndrome de Bartter associé à une hypomagnésémie^{75,76}. En 2018 une nouvelle revue de la littérature a identifié 42 cas rapportés de maladie à dépôts de PPC ou chondrocalcinose secondaires à une hypomagnésémie d'origine rénale. Vingt-trois de ces patients étaient atteints du syndrome de Bartter, cependant les auteurs soulignent que ces patients étaient probablement étiquetés à tort du syndrome de Bartter sans certitude génétique alors qu'ils avaient un tableau clinico-biologique évocateur de syndrome de Gitelman⁷⁷. Parmi ces 42 cas, 5 avaient un syndrome de Gitelman prouvé génétiquement. Le cas rapporté par Ea et al. était celui d'un patient atteint du syndrome de Gitelman prouvé génétiquement qui présentait des arthrites récidivantes des poignets et genoux dans un contexte de myalgies, asthénie et crampes. Ses radiographies retrouvaient des dépôts de chondrocalcinose articulaire au niveau des ménisques du genou, de la symphyse pubienne et des ligaments triangulaires des carpes⁷⁸. Les 4 autres cas de syndrome de Gitelman ont été rapportés par Punzi et al : 3 des patients présentaient des atteintes des genoux et 1 une atteinte des épaules. Des cristaux de PPC ont été mis en évidence dans le liquide articulaire de 3 patients⁷⁹. Deux autres cas d'arthrite aiguë à PPC ont été rapportés chez des transplantés hépatiques avec hypomagnésémie sous tacrolimus⁷⁰

Physiopathologie de la maladie à dépôts de pyrophosphate de calcium dans l'hypomagnésémie

Les mécanismes à l'origine de la formation des cristaux de PPC dans l'hypomagnésémie sont mal connus. Cependant, il a été décrit in vitro que l'ion magnésium augmenterait directement la solubilité des cristaux de PPC⁸⁰. D'autre part, le magnésium est un cofacteur de la

phosphatase alcaline qui hydrolyse le P_{Pi} en P_i^{81,82}. Les mécanismes de formation des cristaux de PPC dans l'hypomagnésémie seraient donc liés d'une part à une solubilité diminuée des cristaux et d'autre part à une accumulation de P_{Pi} extracellulaire par défaut enzymatique de la phosphatase alcaline.

Complications neuromusculaires de l'hypomagnésémie

La déplétion en magnésium s'accompagne d'autres signes notamment neuromusculaires. Au-delà de l'asthénie qui est aspécifique mais fréquente, on observe des crampes, des crises de tétanie, une fatigabilité musculaire, des fasciculations voire des paralysies flasques. Les patients peuvent également présenter des spasmes carpopédaux ou un signe de Trousseau. Le signe de Chvostek encore appelé signe du facial a également été décrit chez les patients présentant une hypomagnésémie ou une hypocalcémie traduisant une hyperexcitabilité neuro-musculaire^{61,66,83}.

Impact sur la densité minérale osseuse

Des études épidémiologiques ont démontré une corrélation entre apports en magnésium élevés et densité minérale osseuse élevée et inversement. Cependant ces études sont hétérogènes, ont intéressé des populations différentes avec des méthodes d'investigation diverses et ont peu intéressé les hommes. D'autre part, le régime pauvre en magnésium est souvent également déficient en autres nutriments, notamment le calcium, ce qui peut aussi affecter la densité minérale osseuse et donc constituer un biais d'interprétation⁸⁴.

Chez le rat, le régime pauvre en magnésium a révélé des défauts de croissance osseuse et une ostéopénie par diminution du nombre d'ostéoblastes et augmentation de la résorption ostéoclastique⁸⁵.

L'hypomagnésémie semble également corrélée chez l'homme et le rat à un défaut de sécrétion de la PTH et à un taux de 1-25 OH vitamine D bas ce qui pourrait conduire à un turnover osseux diminué et un os adynamique^{66,85}.

De façon intéressante, des travaux chez la souris mutée *Ncc*^{-/-} et chez les patients atteints de Gitelman ont retrouvés à l'inverse une densité minérale osseuse augmentée. Les mécanismes évoqués sont ceux d'une hypoparathyroïdie relative chez l'homme et d'une résistance osseuse à la PTH chez la souris ; causées par la déplétion en magnésium, et ce avec une calcémie normale ou basse malgré une réabsorption accrue du calcium⁸⁶.

Partie II

1) Définition du syndrome de Gitelman et épidémiologie

Le syndrome de Gitelman est une tubulopathie génétique autosomique récessive. Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence est estimée à 1/40 000 ; cependant il s'agit de la tubulopathie génétique la plus fréquente. Le syndrome est dû à une mutation inactivatrice du gène *SLC12A3* codant pour un transporteur sodium-chlore sensible aux thiazidiques (NCC) exprimé au niveau apical des cellules épithéliales bordant le tube contourné distal du rein. La mutation inactivatrice en cause (inactivation bi allélique) touche le gène *SLC12A3* et peut être homozygote ou hétérozygote. Plus de 350 mutations ont été décrites à ce jour. La prévalence des personnes hétérozygotes pour ce gène dans la population caucasienne est estimée à 1%⁸⁷. La majorité des patients atteints du syndrome de Gitelman sont hétérozygotes composites mais certains portent un seul type de mutation⁸⁸.

2) Historique de la description du syndrome de Gitelman

L'hypokaliémie hypomagnésémie familiale a été décrite pour la première fois par le Docteur Gitelman en 1966 chez 3 patients dont 2 étaient soeurs^{89,90}. Le syndrome clinico-biologique a ensuite été baptisé du nom de son premier descripteur. La caractérisation génétique et moléculaire de la maladie a été réalisée en 1996⁸⁸.

3) Physiopathologie du syndrome de Gitelman

Le syndrome de Gitelman est une tubulopathie avec perte de magnésium et de sodium. Celle-ci entraîne une activation du système rénine angiotensine aldostérone avec une augmentation des taux de rénine et d'aldostérone. L'élévation de l'aldostérone permet une réabsorption accrue du sodium dans le tube collecteur via les canaux ENaC aux dépens d'une fuite urinaire du potassium et des ions H⁺ responsables de l'hypokaliémie et de l'alcalose métabolique⁸⁷.

L'hypocalciurie est variable et peut s'expliquer par une réabsorption passive accrue du Ca²⁺ dans le tubule proximal⁹¹. L'augmentation de la réabsorption rénale de calcium pourrait expliquer en partie la formation des cristaux PPC de même que l'augmentation de la densité minérale osseuse observée chez les patients avec syndrome de Gitelman ou sous thiazidiques au long cours (par baisse du remodelage osseux).

L'hypomagnésémie est fréquente et peut s'expliquer par deux principaux mécanismes. Premièrement, la mutation du canal NCC et la fuite sodique s'accompagnent d'une diminution

du nombre de canaux TRPM6 responsables de l'absorption rénale du magnésium au pôle apical des cellules du tube contourné distal^{91,92}. Cette down-régulation des canaux TRPM6 pourrait être liée à l'augmentation des taux d'aldostérone, réactionnelle à la fuite sodique⁹³. Il est aussi probable que le type de mutation du gène *SLC12A3* influence la régulation des canaux TRPM6 comme suggéré dans l'étude de Fujimura et al.⁹⁴. Deuxièmement, la dépolarisation membranaire induite par la fuite potassique ne permettrait plus d'assurer un voltage transmembranaire efficace pour la réabsorption rénale du magnésium^{95,96}.

4) Diagnostic et présentation clinique

Le plus souvent la découverte du syndrome de Gitelman est fortuite, devant la découverte d'une hypokaliémie sur un bilan de routine comme l'a précisé l'étude japonaise de Fujimura et al. (figure 6). La maladie peut aussi être à l'origine de symptômes divers et aspécifiques tels que la faiblesse musculaire, l'asthénie, l'appétence pour le sel, la soif, la nycturie, les crampes, les paresthésies, les douleurs abdominales... Parmi ces symptômes, la tétanie était à l'origine de 32% des diagnostics de syndrome de Gitelman dans l'étude de Fujimura et al. Le diagnostic est porté le plus souvent chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Les patients sont normo ou hypotendus.

Les arguments en défaveur du syndrome de Gitelman sont une histoire familiale de malformation rénale, une notion de poly-hydramnios ou de rein fœtal hyperéchogène, un début des symptômes avant 3 ans, un traitement chronique par diurétiques ou laxatifs, une hypokaliémie inconstante ou absente, une hypertension artérielle (HTA) ancienne ou encore des manifestations d'hyperhydratation extracellulaire⁸⁸.

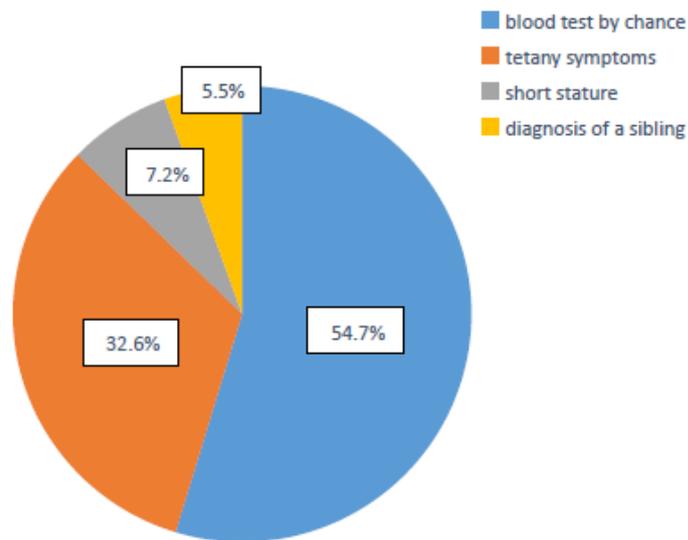


Figure 6 : Circonstances menant au diagnostic du Syndrome de Gitelman (Fujimura et al., *Kidney Int Rep.* 2019)

5) Pénétrance, formes sévères et complications

La pénétrance du syndrome de Gitelman est très variable et les phénotypes cliniques sont divers même chez des patients présentant les mêmes mutations⁹⁷. Cette variabilité pourrait s'expliquer par des différences génotypiques, le sexe, des facteurs environnementaux, des phénomènes compensateurs comme suggéré dans l'étude de Riveira-Munoz où un sous-groupe de patients de sexe masculin présentant une mutation spécifique du gène *SLC12A3* présentait un phénotype sévère⁹⁸.

Outre les symptômes aspécifiques déjà décrits, le syndrome peut parfois mener à des manifestations cliniques sévères avec un début des symptômes avant l'âge de 6 ans, un retard de croissance ou une puberté retardée (par dysrégulation de l'axe GH/IGF1).

La plupart des complications de la maladie est liée aux perturbations électrolytiques. Sur le plan articulaire on peut observer une maladie à dépôts de PPC liée à l'hypomagnésémie ou encore des calcifications scléro-choroïdales. Sur le plan cardiaque, le QT est souvent allongé ce qui peut favoriser la survenue des troubles du rythme. Sur le plan néphrologique on peut observer des protéinuries glomérulaires ou des néphropathies chroniques. Les douleurs abdominales sont également possibles du fait d'une parésie intestinale. Enfin l'insulino-résistance et/ou l'intolérance au glucose ont été décrits chez certains patients atteints du

syndrome de Gitelman⁹⁹. Cependant il faut préciser que ces phénotypes sévères ont été décrits parfois chez des patients sans confirmation génétique de la maladie.

L'altération de la qualité de vie peut être similaire à celle rencontrée dans l'insuffisance cardiaque ou le diabète¹⁰⁰.

L'évolution de la maladie est difficilement appréciable notamment en ce qui concerne les risques de chondrocalcinose, de néphropathie chronique, d'HTA secondaire ou encore d'arythmie cardiaque.

6) *Tableau biologique*

Le tableau biologique typique du syndrome de Gitelman associe le plus souvent :

- une hypokaliémie chronique < 3.5 mmol/L avec kaliurèse inadaptée (K^+ /créatinine urinaire > 2) en l'absence de traitement hypokaliémiant (sinon ce dernier doit être arrêté 48h avant l'analyse)
- une alcalose métabolique
- une hypomagnésémie < 0.7 mmol/L d'origine rénale avec fraction d'excrétion urinaire du Mg $> 4\%$ (en l'absence de traitement hypomagnésémiant)
- une hypocalciurie (calcium/créatinine urinaire < 0.2)
- une rénine élevée (activité ou fraction plasmatique)
- une fraction d'excrétion du chlore $> 0.5\%$

Cependant, les caractéristiques clinico-biologiques de la maladie ne sont pas toujours suffisantes pour différencier le syndrome de Gitelman des autres néphropathies avec fuite rénale de sodium. Un phénotype SG-like a déjà été décrit avec des mutations du gène *CLCNKB* codant pour un canal chlore ClC-Kb, une cause classique du syndrome de Bartter de type III. La localisation du canal ClC-Kb dans le tube contourné distal explique le chevauchement phénotypique avec le syndrome de Gitelman.

7) *Diagnostic génétique*

Le diagnostic génétique (séquençage du gène) est à proposer systématiquement devant une suspicion clinico-biologique de syndrome de Gitelman ou bien dans le cadre du dépistage d'un cas apparenté. Les patients adultes atteints ont un faible risque de transmettre la maladie à leurs enfants (environ 1 cas sur 400) en l'absence de consanguinité du couple⁸⁷. Le test

diagnostique à l'hydrochlorothiazide n'est plus recommandé et le plus souvent la biopsie rénale n'est pas nécessaire⁸⁸.

8) Diagnostics différentiels

Le syndrome de Bartter est le principal diagnostic différentiel. L'âge de début est souvent plus précoce (<3 ans) avec un retard de croissance associé, une polyurie et une magnésémie normale.

Les abus de laxatifs ou de diurétiques et les vomissements chroniques sont aussi à l'origine d'hypokaliémie. Dans ces cas, un screening urinaire des diurétiques et laxatifs et un dosage du chlore urinaire (<25 mEq/l si vomissements) permettent de faire le diagnostic.

La mutation KCNJ10 codant pour canal potassique KCNJ10/Kir4.1 peut également être à l'origine d'une hypokaliémie mais le tableau clinique associe volontiers épilepsie, ataxie et surdité¹⁰¹.

La mutation HNF1B peut mimer l'hypomagnésémie du syndrome de Gitelman mais le tableau se caractérise par un diabète et une insuffisance rénale chronique précoces avec une histoire familiale de maladie génétique autosomique dominante, une cytolyse hépatique, une hyperuricémie, des malformations rénales ou urogénitales¹⁰².

Les autres diagnostics différentiels à envisager sont la fibrose kystique, le traitement par cisplatine ou les maladies auto-immunes comme le syndrome de Goujerot Sjögren.

9) Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est tirée de l'expérience clinique, d'études observationnelles et de cas rapportés. Il n'existe pas de recommandations clairement établies et la prise en charge doit être individualisée. Premièrement, un régime riche en sel, en potassium et en magnésium est recommandé. Une supplémentation en K⁺ et Mg²⁺ est indiquée en cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie persistantes en fractionnant si possible les prises orales pour une meilleure tolérance digestive (diarrhée sous supplémentation du magnésium). Une supplémentation intra-veineuse peut être proposée lorsque les symptômes liés aux perturbations électrolytiques sont sévères. Les objectifs de la supplémentation sont de corriger au moins en partie les carences ioniques afin d'améliorer les symptômes de la maladie. Un équilibre doit être trouvé entre la correction des pertes et la tolérance de la

supplémentation. En cas d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie symptomatiques réfractaires, les diurétiques épargnant le potassium, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les AINS sont parfois utilisés. L'éducation thérapeutique et un suivi néphrologique réguliers sont indispensables à la prise en charge. Enfin les médicaments responsables d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie (comme les IPP) ou allongeant le QT sont à proscrire⁸⁸.

Objectifs

L'objectif principal de l'étude est de dépister la prévalence de la maladie à dépôts de PPC ou de la chondrocalcinose dans une cohorte de patients atteints du syndrome de Gitelman. En effet, aucune étude de prévalence n'a été publiée à ce jour dans cette population et seuls des case-reports isolés ont été rapportés.

Les objectifs secondaires sont de décrire les caractéristiques cliniques et biologiques associées à maladie à dépôts de PPC ou la chondrocalcinose dans cette population afin de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie microcristalline et de tenter d'identifier des facteurs de risques de survenue de maladie à dépôts de PPC dans cette population.

Matériels et méthodes

Population

Les patients ont été inclus à partir du centre de référence des tubulopathies (dont le syndrome de Gitelman) basé à l'hôpital européen Georges Pompidou (filiale de soin ORKID). Le critère d'inclusion principal était le diagnostic phénotypiquement établi de syndrome de Gitelman. Tous les patients éligibles ont été invités à bénéficier d'une consultation de dépistage de la maladie à dépôts de PPC auprès d'un rhumatologue senior de l'hôpital Lariboisière. Lors de la consultation chaque patient a bénéficié d'un interrogatoire médical et d'un examen physique standardisé.

Données recueillies

Les données anamnestiques ont été récupérées de façon rétrospective à partir des comptes-rendus de consultations néphrologiques et de façon prospective lors de la consultation de rhumatologie. Les antécédents du patient, les antécédents familiaux, le typage génétique *SLC12A3*, le traitement en cours, les arthralgies ou rachialgies actuelles ou anciennes, l'horaire des douleurs ostéoarticulaires, les traitements rhumatologiques reçus et les antécédents de ponction articulaires étaient recherchés.

Sur le plan physique, le poids, la taille, la présence d'un trouble de la statique rachidienne, la présence de synovites ou d'enthésites étaient notifiés. Les patients présentant un trouble de la statique rachidienne ont bénéficié d'un EOS.

Sur le plan biologique, le bilan néphrologique initial au moment du diagnostic de Gitelman a été recueilli ainsi que le dernier bilan effectué auprès du néphrologue référent. Dans le service de rhumatologie ou en laboratoire de ville, tous les patients ont bénéficié d'un nouveau prélèvement sanguin pour contrôle du bilan phosphocalcique, de la magnésémie et afin d'éliminer les autres causes de maladies à dépôts de PPC (ferritinémie, CST, PTH, PAL). Un ionogramme urinaire était également prescrit dans le même temps.

Dépistage de la maladie à dépôts de PPC

Chaque patient a bénéficié d'un dépistage de la chondrocalcinose par des radiographies systématiques de toutes les articulations périphériques (épaules, coudes, mains, poignets, bassin, hanches, genoux, chevilles et pieds) et du rachis cervical. Les radiographies étaient relues par le rhumatologue senior et un radiologue senior à la recherche de dépôts

caractéristiques de la chondrocalcinose. Chaque patient a également bénéficié d'une échographie de dépistage à la recherche de dépôts microcristallins hyperéchogènes évocateurs, en ciblant les poignets, les genoux et les chevilles ainsi que les autres articulations si elles étaient symptomatiques. Les échographies ont été effectuées dans le service hospitalier par un échographiste senior, en aveugle des données cliniques. Les patients souffrant de cervicalgies ont bénéficié d'un scanner cervical à la recherche de dépôts microcristallins rachidiens. Quelques patients ont également bénéficié au cas par cas d'un scanner des pieds et chevilles devant des arthralgies invalidantes des membres inférieurs.

Relecture radiologique

L'ensemble des examens radiologiques (radiographies et scanners) effectués dans le centre hospitalier ont été relus en double aveugle par un radiologue et un rhumatologue seniors. La présence ou non de dépôts et leur localisation précise étaient notifiées.

Analyse statistique

Une corrélation entre les symptômes articulaires ou la présence d'arthropathies et le nombre de sites articulaires touchés par les dépôts de chondrocalcinose a été étudiée par test de Spearman ou T de Student.

Une corrélation entre âge, kaliémie, calcémie ou magnésémie et chondrocalcinose disséminée a été étudiée par régression linéaire.

La présence d'une arthropathie en fonction de la présence de dépôts de chondrocalcinose, de l'âge et de l'indice de masse corporelle a été étudiée après régression logistique.

Résultats

Caractéristiques de la population d'inclusion

Cinquante-sept patients ont été inclus, il s'agissait en majorité de femmes (63.2%, n=36) d'âge moyen 46.5 ± 12.4 ans. L'âge au diagnostic du syndrome de Gitelman était de 29.1 ± 14.1 ans en moyenne. Comme attendu, la kaliémie au diagnostic du syndrome de Gitelman était basse, en moyenne de 2.6 ± 1.1 mM, de même que la magnésémie qui était en moyenne de 0.6 ± 0.3 mM. La majorité des patients présentait une mutation hétérozygote composite du gène *SLC12A3* (77.2%, n=44). Neuf patients étaient apparentés au premier degré : 6 étaient issus de la même fratrie et 5 avaient un lien mère-enfant. Chez 18 patients de la cohorte, un antécédent de syndrome de Gitelman chez un apparenté du 1^{er} degré était retrouvé (tableau 1).

Hommes, n (%)	21 (36.8)
Age moyen, moyenne \pm SD (années)	46.5 ± 12.4
Taille, moyenne \pm SD (m)	1.64 ± 0.1
Poids, moyenne \pm SD (kg)	64.8 ± 13.3
IMC, moyenne \pm SD (kg/m²)	24.0 ± 4.1
Age au diagnostic du SG, moyenne \pm SD (années)	29.1 ± 14.1
Kaliémie au diagnostic, moyenne \pm SD (mM)	2.6 ± 1.1
Magnésémie au diagnostic, moyenne \pm SD (mM)	0.6 ± 0.3
Type de mutation	
-hétérozygote composite <i>SCL12A3</i>	44 (77.2)
-homozygote <i>SLC12A3</i>	6 (10.5)
-autres	6 (10.5)
Supplémentation en K⁺, n (%)	54 (94.7)
Supplémentation en Mg²⁺, n (%)	51(89.5)

Tableau 1 : caractéristiques de la population (SG : syndrome de Gitelman, IMC ; indice de masse corporelle)

La majorité des patients présentait une symptomatologie articulaire (93.0%) puisque seulement 4 patients n'avaient aucune plainte douloureuse ostéoarticulaire. Les arthralgies inflammatoires étaient retrouvées chez 42.1% des patients (n=24) avec une prédominance des atteintes mono et oligo-articulaires. Les cervicalgies étaient rapportées chez 47.4% des patients (n=27). Le nombre moyen d'articulation douloureuse était de 3.7 ± 3.0 (tableau 2).

Nombre d'articulation(s) douloureuse(s), moyenne \pm SD	3.7 \pm 3.0
Arthralgies inflammatoires, n (%)	
Mono-articulaire	22 (38.6)
Oligo-articulaire	14 (24.6)
Polyarticulaire	4 (7.0)
Toutes	24 (42.1)
Arthralgies mécaniques, n (%)	34 (59.6)
Rachialgies, n (%)	
Cervicalgies	27 (47.4)
Lombalgies	34 (59.6)
Toutes	41 (71.9)
Douleurs tendineuses, n (%)	16 (28.1)
Crampes, n (%)	31 (54.4)
Paresthésies, n (%)	23 (40.4)

Tableau 2 : Symptômes ostéoarticulaires et neuromusculaires des patients inclus

Sept patients avaient déjà bénéficié d'une ponction de liquide articulaire au cours de leur suivi médical antérieur. Le plus souvent la recherche de cristaux par anatomopathologie n'avait pas été réalisée ou les résultats n'étaient pas retrouvés *a posteriori*. Cependant la présence de cristaux de pyrophosphate de calcium a pu être documentée chez 3 patients.

Mise en évidence des dépôts de chondrocalcinose

Des dépôts de chondrocalcinose ont été mis en évidence chez 45 patients soit 79% des patients de la cohorte. Ces dépôts ont été retrouvés sur les radiographies standard (n=33), par l'échographie articulaire (n=26) et grâce au scanner cervical (n=27). Quatre patients ont bénéficié d'un scanner des chevilles et pieds : des dépôts de chondrocalcinose qui n'étaient pas visibles sur les radiographies standard ont été mis en évidence chez 3 d'entre eux.

Le scanner cervical a permis de révéler des dépôts chez 13 patients avec radiographies cervicales étiquetées normales. Chez 7 patients, l'échographie des mains et poignets a permis d'identifier une chondrocalcinose alors que les radiographies articulaires étaient normales, ces dépôts visualisés uniquement à l'échographie siégeaient principalement en intra-carpien ou dans le ligament triangulaire du carpe. Aux genoux, seuls 2 patients ont présenté une échographie pathologique malgré des radiographies normales avec des dépôts constatés aux ligaments collatéraux et aux ménisques. Aux pieds et aux chevilles, l'échographie était pathologique chez 3 patients avec radiographies normales : les dépôts visualisés étaient tendineux (achilléen, tibial postérieur).

Localisation des dépôts de chondrocalcinose

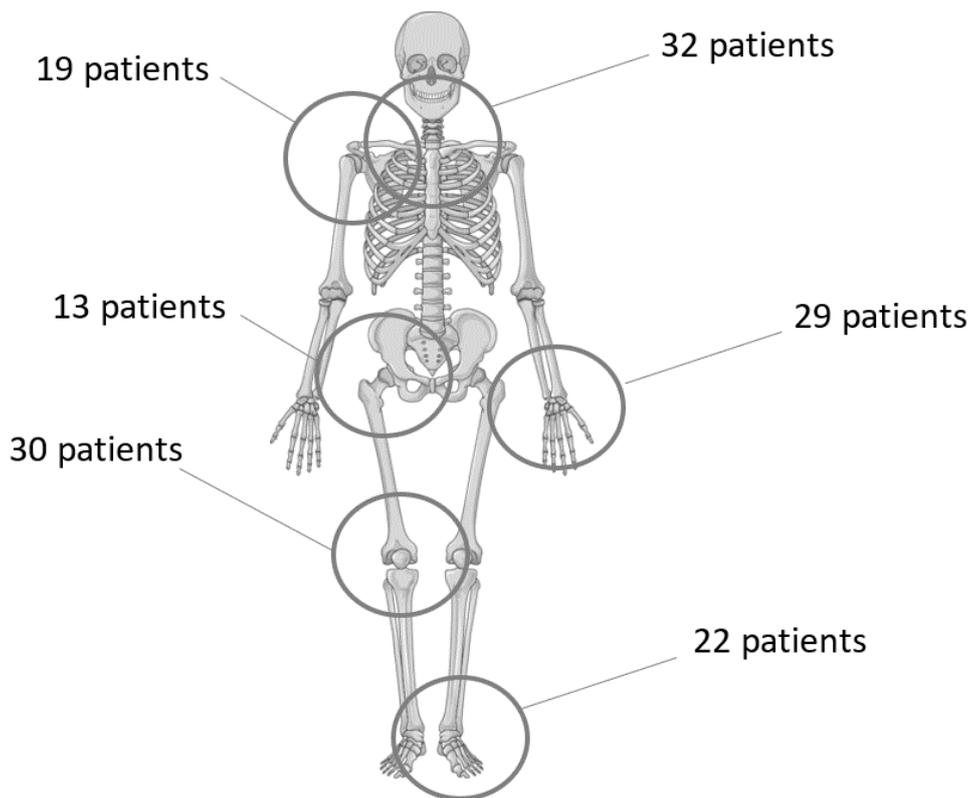


Figure 7 : Répartition par site articulaire des dépôts de chondrocalcinose radiologiques (dépôts radiographiques, échographiques et scanographiques confondus) dans la cohorte de patients avec syndrome de Gitelman

Les dépôts siégeaient uniquement au niveau des articulations périphériques chez 13 patients (22.8%), uniquement au niveau du rachis cervical chez 9 patients (15.8%) et à la fois en axial et en périphérie chez 23 patients (40.4%).

Les atteintes anatomiques préférentielles des dépôts de chondrocalcinose étaient par ordre de fréquence décroissante le rachis cervical (n=32), les genoux (n=30), les mains et poignets (n=29), les chevilles et pieds (n=22). De façon moins fréquente, des dépôts ont été retrouvés aux épaules (n=19), aux hanches (n=13), au bassin (n=11) et enfin aux coudes (n=8). Le plus souvent, les atteintes articulaires périphériques étaient bilatérales et symétriques (figure 7).

Au rachis cervical, les dépôts siégeaient de façon préférentielle dans les disques cervicaux (n=25). La seconde localisation la plus fréquente était la région C1-C2 : cette dernière était pathologique chez 24 patients issus de la cohorte avec des dépôts localisés le plus souvent au

niveau du ligament rétro odontoïdien dans sa portion horizontale ou verticale et au niveau des ligaments alaires. Onze patients avaient des dépôts dans les articulations temporo-mandibulaires et 11 patients avaient des dépôts ligamentaires autres (ligament vertébral antérieur ou postérieur, ligament jaune). Enfin, 5 patients avaient des dépôts calciques en regard d'une épineuse cervicale, le plus souvent C7 et un patient présentait des dépôts d'une articulaire postérieure cervicale (figure 8).

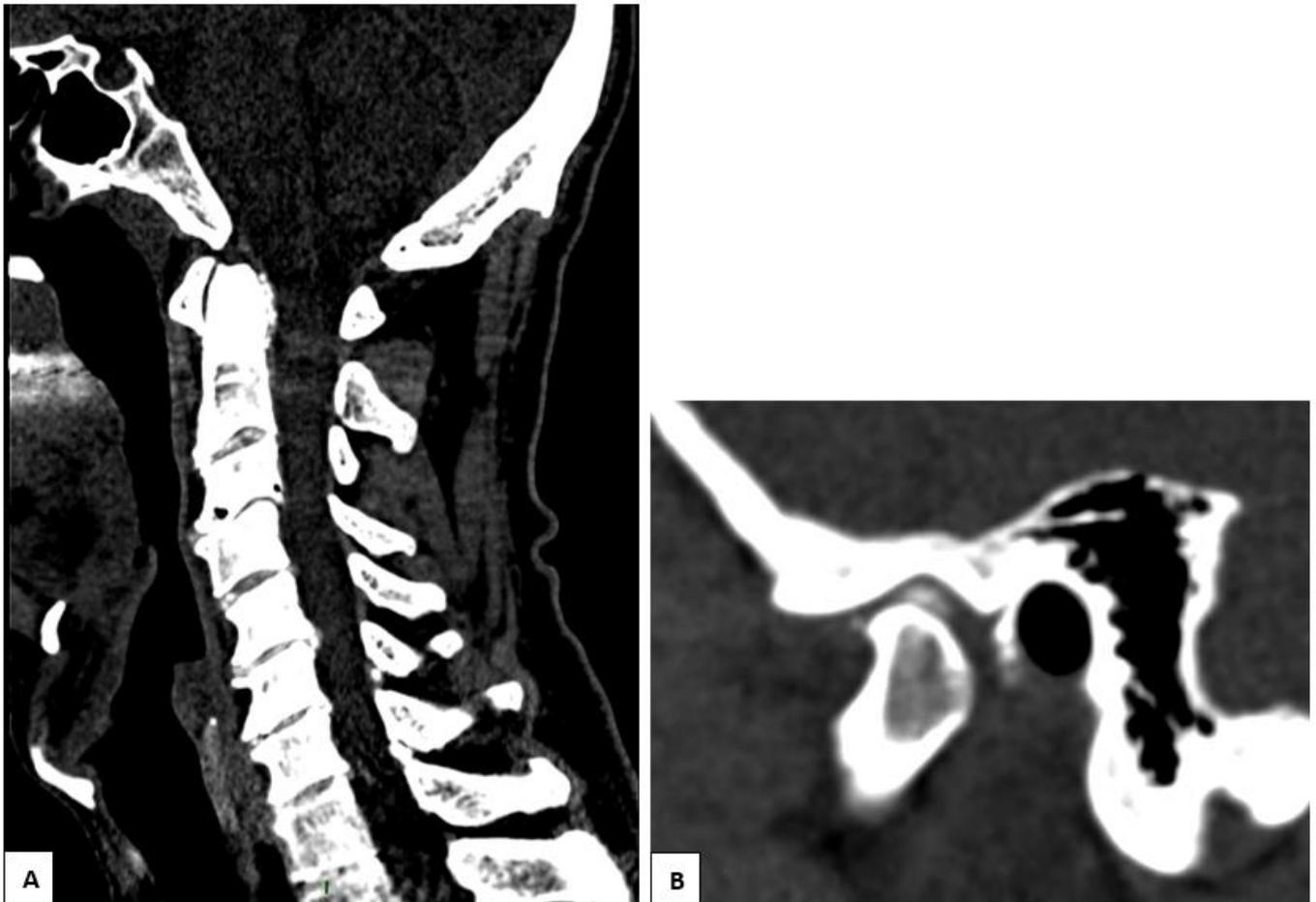


Figure 8 : Scanner cervical en coupe sagittale (A) retrouvant des dépôts calciques diffus intra discaux, péri-odontoïdiens et ligamentaires chez un patient atteint de syndrome de Gitelman ; en (B) coupe sagittale centrée sur l'articulation temporo-mandibulaire retrouvant également des dépôts calciques intra-articulaires

Aux genoux, les dépôts siégeaient dans les ménisques chez 25 patients, dans les cartilages hyalins des condyles, de la trochlée ou des plateaux tibiaux chez 19 patients et dans les tendons ou ligaments périarticulaires chez 18 patients. Des dépôts capsulaires postérieurs diffus ont été observés chez 9 patients (figure 9).



Figure 9 : Radiographies de face et de profil d'un genou présentant des dépôts calciques diffus méniscaux, ligamentaires, hyalins et capsulaires chez un patient avec syndrome de Gitelman

Au niveau des mains et poignets, les atteintes préférentielles étaient le ligament triangulaire du carpe (n=20) et en intra carpien (n=18). Les dépôts des métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales ou distales ont été retrouvés chez 10 patients (figure 10).



Figure 10 : Radiographies des mains et poignets de face présentant des dépôts calciques intra-carpiens et des ligaments triangulaires des carpes

Aux chevilles et aux pieds, les tendons achilléens (n=14) et les autres tendons et ligaments périarticulaires (n=14) étaient les localisations préférentielles des dépôts calciques. Le tarse était touché chez 11 patients et les métatarso-phalangiennes chez 10 patients. L'articulation tibio-talienne était siège de dépôts chez 5 patients et l'aponévrose plantaire chez 6 patients (figures 11 et 12).



Figure 11 : Radiographies d'un pied et d'une cheville droites présentant des dépôts calciques du tendon achilléen et du fascia plantaire



Figure 12 : Scanner des pieds et chevilles chez un patient atteint de syndrome de Gitelman : en coupe coronale (A) présence de dépôts calciques du cartilage hyalin talo calcanéen et probablement en intratendineux (tibio-taliens) ; en coupe sagittale (B) dépôts calciques retrouvés dans le sinus du tarse

Aux épaules, les dépôts siégeaient le plus souvent au niveau du cartilage gléno-huméral (n=13), dans l'acromio-claviculaire (n=8) ou dans les tendons de la coiffe (n=6) de même que le cartilage coxofémoral était le plus souvent touché aux hanches. Au bassin (hors coxo-fémorale), la symphyse pubienne était le siège de dépôts calciques chez 11 patients.

Chondrocalcinose diffuse et facteurs de risque

Les dépôts de chondrocalcinose étaient diffus touchant au moins 3 articulations différentes chez 28 patients soit 49.1% des patients de la cohorte. Onze patients avaient au moins 10 atteintes articulaires, 19 patients entre 3 et 9 articulations atteintes, 15 patients entre 1 et 2 articulation(s) atteinte(s) et 12 n'avaient pas de dépôts de chondrocalcinose.

Les patients présentant des dépôts diffus étaient plus souvent symptomatiques que les autres puisque le nombre d'articulations douloureuses était significativement corrélé à la présence de dépôts ($p < 0.0001$). La présence d'arthralgies inflammatoires était également significativement corrélée à la présence de dépôts de chondrocalcinose ($p < 0.0001$).

L'âge était un facteur de risque de présenter une chondrocalcinose disséminée. Ainsi les moins de 35 ans avaient en moyenne 1.2 ± 1.5 articulations touchées, ceux entre 35 et 49 ans 3.5 ± 3.7 articulations touchées et ceux de plus de 49 ans avaient en moyenne 8.2 ± 5.5 articulations avec dépôts de PPC ($p < 0.0001$) (figure 13).

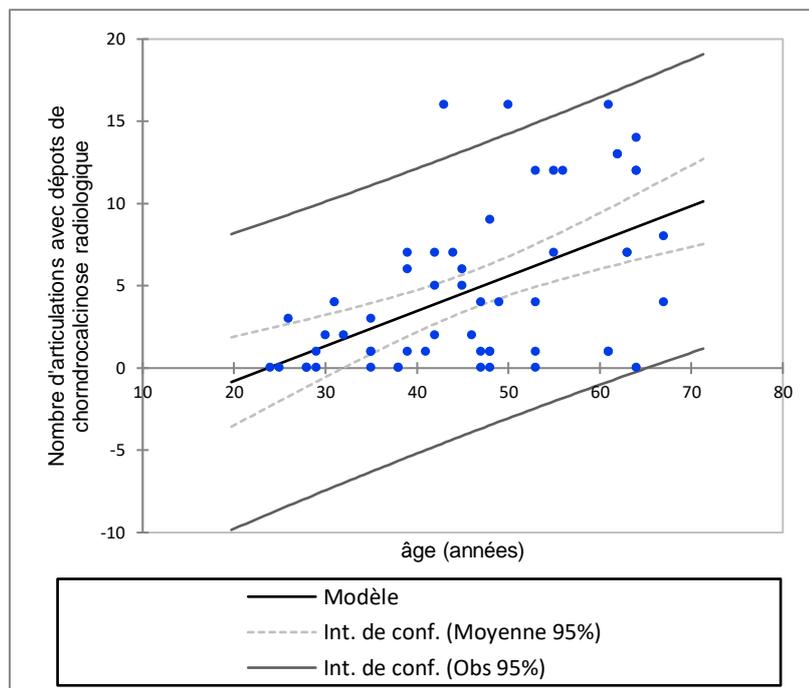


Figure 13 : Nombre d'articulations atteintes par la chondrocalcinose en fonction de l'âge des patients atteints du syndrome de Gitelman (régression linéaire ; $R^2=0.277$; $p < 0.0001$)

Le taux de magnésium sérique était inversement corrélé au nombre de sites articulaires présentant des dépôts de chondrocalcinose ($p=0.007$) (figure 14) et au type de structure anatomique atteinte dans chaque articulation (que ce soit le cartilage, les tendons ou les ligaments) ($p=0.005$). L'hypomagnésémie restait un facteur de risque indépendant d'atteinte diffuse de chondrocalcinose après ajustement sur l'âge ($p<0.0001$).

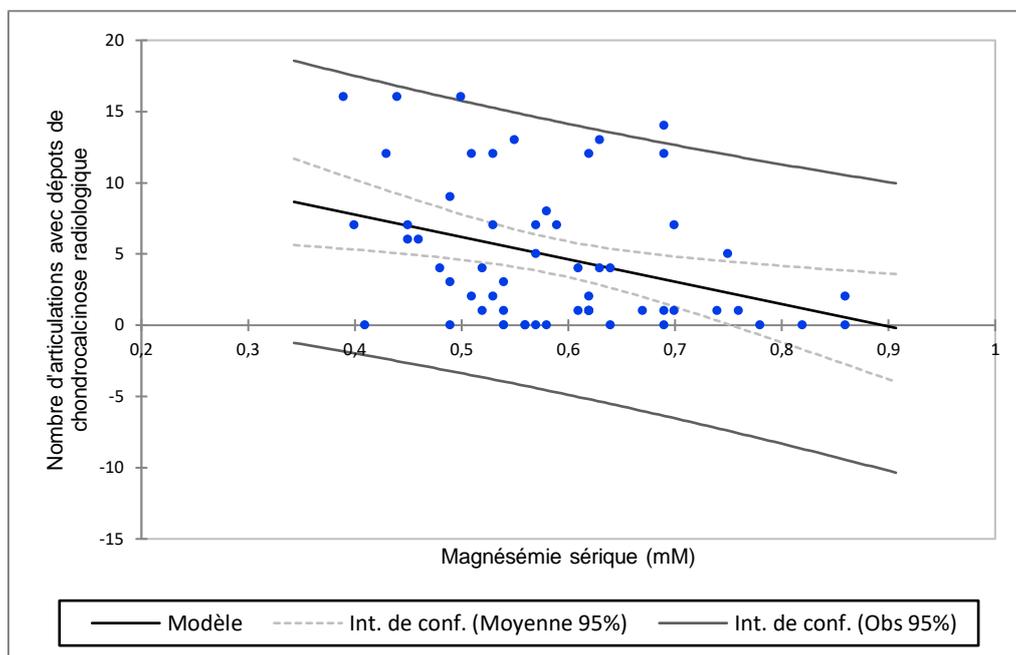


Figure 14 : Nombre d'articulations atteintes par la chondrocalcinose en fonction la magnésémie sérique chez les patients atteints du syndrome de Gitelman (régression linéaire ; $R^2=0.125$; $p<0.0001$)

La présence de dépôts n'était pas corrélée au niveau de kaliémie ($p =0.593$) ni au taux de calcémie ($p=0.083$) sériques (tableau 3).

Nombre d'articulations avec PPC (n, patients)	0 (n=12)	1-3 (n=17)	>3 (n=28)	
Age, moyenne \pm SD (années)	38.1 \pm 12.8	41.9 \pm 10.6	52.8 \pm 10.0	p<0.0001
Poussées inflammatoires, n (%)	0 (0)	2 (11.8)	22 (78.6)	<0.0001
Magnésémie, moyenne \pm SD (mM)	0.71 \pm 0.39	0.68 \pm 0.33	0.57 \pm 0.25	p= 0.007
Calcémie, moyenne \pm SD (mM)	2.51 \pm 1.24	2.42 \pm 0.96	2.42 \pm 0.64	p=0.545
Kaliémie, moyenne \pm SD (mM)	3.23 \pm 1.61	3.13 \pm 1.49	3.16 \pm 1.09	p=0.593

Tableau 3 : Age, symptomatologie et caractéristiques biologiques selon la sévérité de la maladie à dépôts de PPC chez les patients atteints de syndrome de Gitelman

Une analyse en sous-groupe a été menée en s'intéressant aux différentes structures anatomiques touchées par les dépôts de PPC (cartilage hyalin, fibrocartilage, tendons, ligaments et autres). Ni l'âge ni la magnésémie n'ont semblé avoir d'influence significative sur le type de structure anatomique touchée.

Arthropathie et chondrocalcinose disséminée

La présence d'arthropathies était liée significativement à la présence de dépôts articulaires disséminés (p<0.0001) et à l'âge (p<0.0001).

En ajustant à l'indice de masse corporelle et à l'âge des patients, la survenue d'une arthropathie était significative corrélée à la présence de dépôts pour le coude droit (p=0.009), la coxofémorale droite (p=0.03) et l'articulation fémoro-patellaire droite (p<0.001).

Scoliose

Trente patients présentaient une déformation rachidienne avec gibbosité à l'examen clinique. Vingt-sept ont bénéficié d'un dépistage radiographique par EOS et dans 18 cas une scoliose a été confirmée avec un angle de Cobb supérieur à 10°. La moitié des patients avait une courbure unique et l'autre moitié une double courbure de scoliose. Dans la majorité des cas la mesure de l'angle de Cobb était faible (<20°).

Thérapeutiques utilisées

Les traitements mis en œuvre chez les patients symptomatiques étaient le plus souvent les anti-inflammatoires non stéroïdiens (n=24). La colchicine était la seconde thérapeutique la plus fréquente avec 21 patients traités. La corticothérapie (orale ou intra articulaire) a été rapportée chez 7 patients et enfin l'inhibiteur de l'IL-1 β anakinra a été utilisé chez 4 patients avec une bonne efficacité chez 3 d'entre eux. Chez tous ces patients, la supplémentation du magnésium n'avait pas été efficace.

Discussion

L'analyse de cette cohorte prospective unique de patients atteints du syndrome de Gitelman a permis de mettre en évidence que la chondrocalcinose est une complication fréquente de cette tubulopathie génétique puisqu'elle touche près de 80% des patients dans notre étude avec une atteinte disséminée chez plus de la moitié des sujets. Nous avons également confirmé que la présence de dépôts de chondrocalcinose est significativement corrélée à l'hypomagnésémie et à l'âge.

Comparativement aux cohortes précédemment publiées de patients atteints du syndrome de Gitelman, nos patients étaient plus âgés au diagnostic de la tubulopathie que les 185 patients de la cohorte japonaise de Fujimura et al.⁹⁴ et que les patients de l'étude de cohorte Taiwanaise¹⁰³ (29 ans versus 12 et 23 ans respectivement). A l'inverse, nos patients étaient plus jeunes que les patients d'une autre cohorte chinoise de 42 patients¹⁰⁴ (âge moyen 35 ans). Les taux de kaliémie et de magnésémie chez nos patients étaient en revanche similaires aux cohortes antérieurement décrites. De même la proportion de patients présentant une mutation hétérozygote composite ou homozygote *SLC12A3* était superposable aux résultats des cohortes française⁸⁴, chinoise¹⁰⁴ et taiwanaise¹⁰³. La proportion de femmes dans notre cohorte était plus élevée avec un sexe ratio de 1/1 dans l'étude de Fujimura et al. contre 1/1.7 dans notre cohorte. Ce déséquilibre observé dans notre étude est difficile à interpréter puisque le syndrome de Gitelman n'affecte pas les gonosomes et se transmet de façon autosomique récessive. Le caractère prospectif et ouvert de notre étude pourrait être en partie responsable de cette différence.

La prévalence de la chondrocalcinose est élevée dans notre cohorte mais reste probablement sous-estimée par rapport à la prévalence exacte de la maladie à dépôts de PPC dans le syndrome de Gitelman. Ainsi il est établi que les phénotypes du syndrome de Gitelman sont divers et de sévérité très variable. Il est probable que les patients avec syndrome de Gitelman pauci symptomatique n'aient donc pas été inclus dans cette cohorte du fait de l'absence de diagnostic néphrologique. Fujimura et al. ont ainsi soulevé que plus de la moitié des diagnostics de syndrome de Gitelman sont posés devant la découverte fortuite d'une hypokaliémie. De façon intéressante, dans cette même étude, 45% des patients avaient une magnésémie normale, ces patients pouvant constituer un sous-groupe à moindre risque de chondrocalcinose articulaire. L'étude de Wang et al. retrouvait une proportion de patients

avec magnésémie normale de 16% uniquement¹⁰⁴ et de 8% dans l'étude de Tseng et al¹⁰³. Cette différence du taux magnésémie pourrait s'expliquer par des mutations génétiques différentes, ainsi les patients homozygotes sembleraient avoir une magnésémie plus élevée que les hétérozygotes composites sans toutefois atteindre une différence significative dans l'étude de Wang et al.¹⁰⁴.

En comparaison aux prévalences connues de la chondrocalcinose dans les autres étiologies secondaires comme l'hyperparathyroïdie et l'hémochromatose, la prévalence de la chondrocalcinose dans le syndrome de Gitelman semble très élevée. Ceci est probablement dû au caractère systématique de notre dépistage réalisé selon 3 modalités radiologiques complémentaires. Dans l'hémochromatose, une chondrocalcinose articulaire était retrouvée chez 38% des patients homozygotes⁴⁴ alors que la prévalence de la chondrocalcinose au cours de l'hyperparathyroïdie primitive est estimée à 21 %, voire même seulement de 4.4% chez les patients cinquantenaires, la prévalence de la chondrocalcinose chez les patients hyperparathyroïdiens augmentant beaucoup avec l'âge⁵¹.

Concernant les méthodes de notre étude, la maladie à dépôts de PPC a été définie devant la présence de dépôts calciques typiques sur les examens de radiologie. On sait que ces dépôts correspondent à des cristaux de pyrophosphate de calcium mais on ne peut pas éliminer également la présence de dépôts de phosphate de calcium basique (BCP). Les dépôts de cristaux de BCP ont été décrits dans de nombreux tissus dont le cartilage, le liquide articulaire et les structures périarticulaires. Trois formes de cristaux de BCP sont décrits : l'hydroxyapatite carbonatée, l'octacalcium phosphate et le tricalcium phosphate^{105,106}. Plusieurs études ont montré que les cristaux de pyrophosphate de calcium et de phosphate de calcium basique coexistaient dans les cartilages et liquides synoviaux de genoux de patients bénéficiant d'un prothèse totale de genou pour gonarthrose^{107,108}. Le plus souvent, nos patients n'étaient pas vus en période de crise douloureuse articulaire. La présence d'arthralgies inflammatoires a donc été considérée d'après des données d'interrogatoire. Ceci explique également le faible nombre de patients ayant bénéficié d'une ponction de liquide articulaire retrouvant des cristaux de PPC puisque la présence d'une synovite aiguë ponctionnable était rare au cours de la consultation de dépistage.

Il semble également que le phénotype radiologique de la chondrocalcinose dans le syndrome de Gitelman diffère de celui rencontré dans l'hémochromatose. Ainsi la classique arthropathie des 2^e et 3 métacarpo-phalangiennes dans l'hémochromatose n'a pas été observée dans notre cohorte de patients. Seule l'étude de Huaux et al. a comparé sur de petits effectifs la présentation radiologique de la chondrocalcinose entre des patients atteints d'hémochromatose, ceux atteints d'hyperparathyroïdie primitive et des patients atteints de chondrocalcinose idiopathique⁴⁵. Ainsi, chez les 25 patients hémochromatosiques, la chondrocalcinose radiologique affectait les mains, les poignets, les genoux, la hanche et le rachis lombaire chez seulement un patient. L'arthropathie des métacarpo-phalangiennes était observée chez 35% des hémochromatosiques et chez 13% des patients avec hyperparathyroïdie primitive. Husar-Memmer et al. ont décrit les caractéristiques radiographiques de l'atteinte articulaire de l'hémochromatose : l'aspect d'arthropathie était le plus fréquent (pincement de l'espace articulaire, ostéophytes en hameçon, érosions sous chondrales) et la chondrocalcinose quant à elle affectait principalement les poignets et genoux⁴⁷ ce qui semble différer du phénotype radiologique des patients de notre cohorte. Cependant, ces différences phénotypiques peuvent aussi s'expliquer par des différences de méthodes de dépistage de la chondrocalcinose articulaire : ainsi le dépistage de la chondrocalcinose cervicale n'était pas la règle dans les études suscitées et l'échographie articulaire n'était pas un outil pris en compte.

De façon intéressante, nous avons mis en évidence que la survenue d'arthropathie chez nos patients était significativement corrélée à la présence de dépôts diffus de chondrocalcinose. En ajustant les données à l'âge et à l'indice de masse corporelle, nous avons mis en évidence que la présence de dépôts de chondrocalcinose était un facteur de risque significatif d'arthropathie pour 3 sites articulaires seulement. Ces résultats restent difficiles à interpréter, probablement à cause d'un manque de puissance de l'étude.

Concernant la magnésémie, nous avons choisi de doser le taux de magnésium sérique qui reste un reflet indirect et imparfait de l'état de déplétion ou réplétion de l'organisme en magnésium. La quantité de magnésium dans le volume extra cellulaire est en effet faible comparée aux stocks osseux et intracellulaires musculaires. Cependant, la magnésémie sérique est un bon reflet du magnésium libre en dehors des situations avec variation de l'équilibre acido-basique. Au contraire, la corrélation entre magnésémie et contenu en

magnésium des cellules musculaires est moins bonne d'où la possibilité de doser le magnésium érythrocytaire qui serait un meilleur marqueur dans ce contexte^{72,73}.

Devant ces résultats, il est légitime de s'interroger sur la place de la supplémentation en magnésium chez les patients atteints de chondrocalcinose articulaire. Dans le cas de notre cohorte, il s'avère que la grande majorité des patients recevait déjà une supplémentation en potassium et magnésium et gardait cependant une magnésémie basse et des symptômes articulaires invalidants. De plus, la tolérance de ces supplémentations est souvent mauvaise du fait des effets indésirables fréquents, notamment à type de diarrhées. Dans l'étude de cohorte de patients atteints du syndrome de Gitelman de Wang et al. la supplémentation en magnésium augmentait la magnésémie de façon marginale de 0.04 mM en moyenne¹⁰⁴. Cependant, une publication regroupant 10 cas de chondrocalcinose sévère dans un contexte d'hypokaliémie hypomagnésémie familiale a rapporté une nette amélioration de la maladie à PPC chez le seul patient supplémenté en magnésium après un suivi de 10 ans¹⁰⁹. L'efficacité de la supplémentation en magnésium dans les autres causes de chondrocalcinose reste débattue. Une étude contrôlée contre placebo de 6 mois a suggéré une amélioration des douleurs et de la raideur articulaire mais sans toutefois montrer une diminution radiologique des dépôts¹¹⁰. Quelques cas rapportés font aussi état d'une amélioration de la maladie à dépôts de PPC sous supplémentation en magnésium. Une première publication a rapporté une diminution des dépôts de chondrocalcinose chez un seul patient atteint d'hypomagnésémie d'étiologie inconnue après 2 ans de supplémentation orale⁴⁰. Une seconde a rapporté une diminution du nombre de crises d'arthrite aiguë sous magnésium au long cours³⁹.

Les perspectives de ce travail sont nombreuses. Le suivi prospectif de cette cohorte sera primordial afin de mieux comprendre l'évolution naturelle de la maladie à cristaux de PPC, notamment en étudiant de près les patients jeunes qui ne présentent pas encore de dépôts de chondrocalcinose. La pérennisation d'une filière de soin multidisciplinaire est également une nécessité afin de mieux prendre en charge le syndrome de Gitelman et ses complications. Ceci permettrait aussi de mettre en œuvre des essais thérapeutiques chez ces patients.

D'autre part, le modèle animal de la souris mutée *Ncc* $-/-$ est un outil important qui pourrait être utile pour l'étude des complications ostéoarticulaires du syndrome de Gitelman et pour la mise au point de nouvelles thérapeutiques dans la maladie à dépôts de PPC.

Conclusion

La maladie à dépôts de PPC, ou chondrocalcinose articulaire, est une complication fréquemment retrouvée chez les patients atteints du syndrome de Gitelman. Les atteintes articulaires observées sont souvent diffuses avec une atteinte rachidienne fréquente. La sévérité de l'hypomagnésémie est corrélée à la sévérité de la maladie à dépôts de PPC qui est elle-même associée aux douleurs et aux poussées inflammatoires.

Le suivi prospectif de cette cohorte de patients atteints du syndrome de Gitelman permettra de mieux comprendre l'évolution des dépôts de PPC et leurs complications articulaires.

Annexes

Table 1 Propositions and strength of recommendation (SOR), ordered according to topic (clinical features, synovial fluid, imaging, comorbidities and risk factors)

No.	Proposition	LoE	SOR (95% CI)
1	Although often asymptomatic, CPPD can present variable clinical phenotypes, most commonly OA with CPPD, acute CPP crystal arthritis and chronic inflammatory arthritis.	IIb	90 (86 to 94)
2	The rapid development of severe joint pain, swelling and tenderness that reaches its maximum within 6–24 h, especially with overlying erythema, is highly suggestive of acute crystal inflammation though not specific for acute CPP crystal arthritis.	IV	88 (84 to 93)
3	Presentation with features suggesting crystal inflammation involving the knee, wrist or shoulder of a patient over age 65 years is likely to be acute CPP crystal arthritis. The presence of radiographic CC and advanced age increases this likelihood, but definitive diagnosis needs to be crystal proven.	IIb	81 (74 to 89)
4	OA with CPPD particularly targets knees with chronic symptoms and/or acute attacks of crystal-induced inflammation. Compared to OA without CPPD, it may associate with more inflammatory symptoms and signs, an atypical distribution (eg, radiocarpal or midcarpal, glenohumeral, hindfoot or midfoot involvement) and prominent cyst and osteophyte formation on radiographs.	Ib/IIb	53 (38 to 68)
5	Chronic CPP crystal inflammatory arthritis presents as chronic oligoarthritis or polyarthritis with inflammatory symptoms and signs and occasional systemic upset (with elevation of CRP and ESR); superimposed flares with characteristics of crystal inflammation support this diagnosis. It should be considered in the differential diagnosis of rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory joint diseases in older adults. Radiographs may assist diagnosis, but the diagnosis should be crystal proven.	IIb	83 (72 to 93)
6	Definitive diagnosis of CPPD is by identification of characteristic CPP crystals (parallelepipedic, predominantly intracellular crystals with absent or weak positive birefringence) in synovial fluid, or occasionally biopsied tissue.	Ib	94 (90 to 97)
7	A routine search for CPP (and urate) crystals is recommended in all synovial fluid samples obtained from undiagnosed inflamed joints, especially from knees or wrists of older patients.	IV	99 (97 to 100)
8	Radiographic CC supports the diagnosis of CPPD, but its absence does not exclude it.	IIb	97 (92 to 102)
9	Ultrasonography can demonstrate CPPD in peripheral joints, appearing typically as thin hyperechoic bands within hyaline cartilage and hyperechoic sparkling spots in fibrocartilage. Sensitivity and specificity appear excellent and possibly better than those of conventional x-rays.	IIb	78 (70 to 87)
10	Acute CPP crystal arthritis and sepsis may coexist, so when infection is suspected microbiological investigation should be performed even if CPP crystals and/or CC are identified.	III	96 (93 to 100)
11	In patients with CPPD, risk factors and associated comorbidities should be assessed, including OA, prior joint injury, predisposing metabolic disease (including haemochromatosis, primary hyperparathyroidism, hypomagnesaemia) and rare familial predisposition. Metabolic or familial predisposition should particularly be considered in younger patients (<55) and if there is florid polyarticular CC.	Ib/IIb	94 (89 to 99)

CC, chondrocalcinosis; CPP, calcium pyrophosphate; CPPD, calcium pyrophosphate deposition; ESR, erythrocyte sedimentation rate; LoE, level of evidence (Ia=meta-analysis of cohort studies, Ib=meta-analysis of case control or cross sectional studies, IIa=cohort study, IIb=case control or cross-sectional studies, III=non-comparative descriptive studies, IV=expert opinion); OA, osteoarthritis; SOR, strength of recommendation on visual analogue scale (0–100 mm, 0=not recommended at all, 100=fully recommended).

Annexe 1 : recommandations EULAR 2011 pour le diagnostic de la chondrocalcinose

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

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

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

Annexe 2 : recommandations EULAR 2011 pour le traitement de la chondrocalcinose

Références

1. Kohn, N. N., Hughes, R. E., McCARTY, D. J. & Faires, J. S. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: the 'pseudogout syndrome'. II. Identification of crystals. *Ann. Intern. Med.* **56**, 738–745 (1962).
2. Mccarty, D. J. & Hollander, J. L. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann. Intern. Med.* **54**, 452–460 (1961).
3. Zitnan, D. & Sit'aj, S. Chondrocalcinosis articularis Section L Clinical and radiological study. *Ann. Rheum. Dis.* **22**, 142–152 (1963).
4. Richette, P., Bardin, T. & Doherty, M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **48**, 711–715 (2009).
5. Neame, R. L., Carr, A. J., Muir, K. & Doherty, M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann. Rheum. Dis.* **62**, 513–518 (2003).
6. Richette, P. & Bardin, T. [Calcium pyrophosphate deposition disease]. *Presse Medicale Paris Fr.* **1983 40**, 856–864 (2011).
7. Zhang, W. *et al.* European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 563–570 (2011).
8. Doherty, M., Chuck, A., Hosking, D. & Hamilton, E. Inorganic pyrophosphate in metabolic diseases predisposing to calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition. *Arthritis Rheum.* **34**, 1297–1303 (1991).
9. The CPPDD-associated ANKH M48T mutation interrupts the interaction of ANKH with the sodium/phosphate cotransporter PiT-1. - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed?cmd=historysearch&querykey=28>. (Accessed: 19th July 2019)
10. St Hilaire, C. *et al.* NT5E mutations and arterial calcifications. *N. Engl. J. Med.* **364**, 432–442 (2011).

11. Liu-Bryan, R., Scott, P., Sydlaske, A., Rose, D. M. & Terkeltaub, R. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum.* **52**, 2936–2946 (2005).
12. Martinon, F., Pétrilli, V., Mayor, A., Tardivel, A. & Tschopp, J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* **440**, 237–241 (2006).
13. Campillo-Gimenez, L. *et al.* Inflammatory Potential of Four Different Phases of Calcium Pyrophosphate Relies on NF- κ B Activation and MAPK Pathways. *Front. Immunol.* **9**, 2248 (2018).
14. Release of collagenase, neutral protease, and prostaglandins from cultured mammalian synovial cells by hydroxyapatite and calcium pyrophosphate dihydrate crystals. - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Release+of+collagenase%2C+neutral+protease%2C+and+prostaglandins+from+cultured+mammalian+synovial+cells+by+hydroxyapatite+and+calcium+pyrophosphate+dihydrate+crystals>. (Accessed: 27th January 2019)
15. Wendling, D., Tisserand, G., Griffond, V., Saccomani, C. & Toussirot, E. Acute pseudogout after pamidronate infusion. *Clin. Rheumatol.* **27**, 1205–1206 (2008).
16. White, J. C., Brandt, F. B. & Geelhoed, G. W. Acute pseudogout following parathyroidectomy. *Am. Surg.* **54**, 506–509 (1988).
17. Pego-Reigosa, J. M. *et al.* Calcium pyrophosphate deposition disease mimicking polymyalgia rheumatica: a prospective followup study of predictive factors for this condition in patients presenting with polymyalgia symptoms. *Arthritis Rheum.* **53**, 931–938 (2005).
18. Peter, A., Simmen, B. R., Brühlmann, P., Michel, B. A. & Stucki, G. Osteoarthritis of the scaphoidtrapezium joint: an early sign of calcium pyrophosphate dihydrate disease. *Clin. Rheumatol.* **20**, 20–24 (2001).
19. Resnik, C. S. & Resnick, D. Crystal deposition disease. *Semin. Arthritis Rheum.* **12**, 390–403 (1983).

20. Neogi, T. *et al.* Lack of association between chondrocalcinosis and increased risk of cartilage loss in knees with osteoarthritis: results of two prospective longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Arthritis Rheum.* **54**, 1822–1828 (2006).
21. Viriyavejkul, P., Wilairatana, V., Tanavalee, A. & Jaovisidha, K. Comparison of characteristics of patients with and without calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease who underwent total knee replacement surgery for osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* **15**, 232–235 (2007).
22. Resnick, D. *et al.* Clinical, radiographic and pathologic abnormalities in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease (CPPD): pseudogout. *Radiology* **122**, 1–15 (1977).
23. Ishida, T., Dorfman, H. D. & Bullough, P. G. Tophaceous pseudogout (tumoral calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease). *Hum. Pathol.* **26**, 587–593 (1995).
24. Ivorra, J., Rosas, J. & Pascual, E. Most calcium pyrophosphate crystals appear as non-birefringent. *Ann. Rheum. Dis.* **58**, 582–584 (1999).
25. Frediani, B. *et al.* Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: ultrasonographic criteria proposed. *Ann. Rheum. Dis.* **64**, 638–640 (2005).
26. Filippou, G. *et al.* A ‘new’ technique for the diagnosis of chondrocalcinosis of the knee: sensitivity and specificity of high-frequency ultrasonography. *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 1126–1128 (2007).
27. Pascart, T., Norberciak, L., Legrand, J., Becce, F. & Budzik, J.-F. Dual-energy computed tomography in calcium pyrophosphate deposition: initial clinical experience. *Osteoarthritis Cartilage* (2019). doi:10.1016/j.joca.2019.05.007
28. Zhang, W. *et al.* EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 571–575 (2011).
29. Werlen, D., Gabay, C. & Vischer, T. L. Corticosteroid therapy for the treatment of acute attacks of crystal-induced arthritis: an effective alternative to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Rev. Rhum. Engl. Ed* **63**, 248–254 (1996).

30. Roane, D. W. *et al.* Prospective use of intramuscular triamcinolone acetonide in pseudogout. *J. Rheumatol.* **24**, 1168–1170 (1997).
31. Announ, N., Palmer, G., Guerne, P.-A. & Gabay, C. Anakinra is a possible alternative in the treatment and prevention of acute attacks of pseudogout in end-stage renal failure. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* **76**, 424–426 (2009).
32. McGonagle, D., Tan, A. L., Madden, J., Emery, P. & McDermott, M. F. Successful treatment of resistant pseudogout with anakinra. *Arthritis Rheum.* **58**, 631–633 (2008).
33. Moltó, A., Ea, H.-K., Richette, P., Bardin, T. & Lioté, F. Efficacy of anakinra for refractory acute calcium pyrophosphate crystal arthritis. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* **79**, 621–623 (2012).
34. Alvarellós, A. & Spilberg, I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J. Rheumatol.* **13**, 804–805 (1986).
35. Rothschild, B. & Yakubov, L. E. Prospective 6-month, double-blind trial of hydroxychloroquine treatment of CPDD. *Compr. Ther.* **23**, 327–331 (1997).
36. Chollet-Janin, A., Finckh, A., Dudler, J. & Guerne, P.-A. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. *Arthritis Rheum.* **56**, 688–692 (2007).
37. Finckh, A. *et al.* Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Res. Ther.* **16**, 458 (2014).
38. Doherty, M. & Dieppe, P. A. Effect of intra-articular yttrium-90 on chronic pyrophosphate arthropathy of the knee. *Lancet Lond. Engl.* **2**, 1243–1246 (1981).
39. Wright, G. D. & Doherty, M. Calcium pyrophosphate crystal deposition is not always ‘wear and tear’ or aging. *Ann. Rheum. Dis.* **56**, 586–588 (1997).
40. Runeberg, L., Collan, Y., Jokinen, E. J., Lähdevirta, J. & Aro, A. Hypomagnesemia due to renal disease of unknown etiology. *Am. J. Med.* **59**, 873–881 (1975).

41. Das, S. K. *et al.* A randomized controlled trial to evaluate the slow-acting symptom modifying effects of a regimen containing colchicine in a subset of patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* **10**, 247–252 (2002).
42. Kleiber Balderrama, C., Rosenthal, A. K., Lans, D., Singh, J. A. & Bartels, C. M. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease and Associated Medical Comorbidities: A National Cross-Sectional Study of US Veterans. *Arthritis Care Res.* **69**, 1400–1406 (2017).
43. Ellman, M. H., Brown, N. L. & Porat, A. P. Laboratory investigations in pseudogout patients and controls. *J. Rheumatol.* **7**, 77–81 (1980).
44. Pawlotsky, Y. *et al.* Elevated parathyroid hormone 44-68 and osteoarticular changes in patients with genetic hemochromatosis. *Arthritis Rheum.* **42**, 799–806 (1999).
45. Huaux, J. P. *et al.* The arthritis of hemochromatosis. A review of 25 cases with special reference to chondrocalcinosis, and a comparison with patients with primary hyperparathyroidism and controls. *Clin. Rheumatol.* **5**, 317–324 (1986).
46. Richette, P., Ottaviani, S., Vicaut, E. & Bardin, T. Musculoskeletal complications of hereditary hemochromatosis: a case-control study. *J. Rheumatol.* **37**, 2145–2150 (2010).
47. Husar-Memmer, E., Stadlmayr, A., Datz, C. & Zwerina, J. HFE-related hemochromatosis: an update for the rheumatologist. *Curr. Rheumatol. Rep.* **16**, 393 (2014).
48. Bardin, T. & Kuntz, D. [Joint chondrocalcinosis and primary hyperparathyroidism]. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* **55**, 511–513 (1988).
49. Rynes, R. I. & Merzig, E. G. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease and hyperparathyroidism: a controlled, prospective study. *J. Rheumatol.* **5**, 460–468 (1978).
50. Pritchard, M. H. & Jessop, J. D. Chondrocalcinosis in primary hyperparathyroidism. Influence of age, metabolic bone disease, and parathyroidectomy. *Ann. Rheum. Dis.* **36**, 146–151 (1977).
51. Yashiro, T. *et al.* Prevalence of chondrocalcinosis in patients with primary hyperparathyroidism in Japan. *Endocrinol. Jpn.* **38**, 457–464 (1991).

52. Sany, J., Rosenberg, F., Bataille, R. & Serre, H. [Associated and secondary chondrocalcinosis]. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* **44**, 565–577 (1977).
53. Shapiro, J. R. & Lewiecki, E. M. Hypophosphatasia in Adults: Clinical Assessment and Treatment Considerations. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* **32**, 1977–1980 (2017).
54. Mornet, E. Hypophosphatasia. *Orphanet J. Rare Dis.* **2**, 40 (2007).
55. Ho, A. M., Johnson, M. D. & Kingsley, D. M. Role of the mouse ank gene in control of tissue calcification and arthritis. *Science* **289**, 265–270 (2000).
56. Netter, P., Bardin, T., Bianchi, A., Richette, P. & Loeuille, D. The ANKH gene and familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* **71**, 365–368 (2004).
57. Hughes, A. E., McGibbon, D., Woodward, E., Dixey, J. & Doherty, M. Localisation of a gene for chondrocalcinosis to chromosome 5p. *Hum. Mol. Genet.* **4**, 1225–1228 (1995).
58. Andrew, L. J. *et al.* Refinement of the chromosome 5p locus for familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Am. J. Hum. Genet.* **64**, 136–145 (1999).
59. Ramos, Y. F. M. *et al.* A gain of function mutation in TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes osteoarthritis with chondrocalcinosis. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 1756–1762 (2015).
60. Williams, C. J. *et al.* Mutations in osteoprotegerin account for the CCAL1 locus in calcium pyrophosphate deposition disease. *Osteoarthritis Cartilage* **26**, 797–806 (2018).
61. Elin, R. J. Magnesium metabolism in health and disease. *Dis.--Mon. DM* **34**, 161–218 (1988).
62. Jahnen-Dechent, W. & Ketteler, M. Magnesium basics. *Clin. Kidney J.* **5**, i3–i14 (2012).
63. de Baaij, J. H. F., Hoenderop, J. G. J. & Bindels, R. J. M. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin. Kidney J.* **5**, i15–i24 (2012).
64. Quamme, G. A. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **24**, 230–235 (2008).
65. Jin-no, Y. *et al.* Primary hypomagnesemia caused by isolated magnesium malabsorption: atypical case in adult. *Intern. Med. Tokyo Jpn.* **38**, 261–265 (1999).

66. Musso, C. G. Magnesium metabolism in health and disease. *Int. Urol. Nephrol.* **41**, 357–362 (2009).
67. Richette, P. *et al.* Hypomagnesemia and chondrocalcinosis in short bowel syndrome. *J. Rheumatol.* **32**, 2434–2436 (2005).
68. William, J. H. & Danziger, J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Current research and proposed mechanisms. *World J. Nephrol.* **5**, 152–157 (2016).
69. Houillier, P. Mechanisms and regulation of renal magnesium transport. *Annu. Rev. Physiol.* **76**, 411–430 (2014).
70. Perez-Ruiz, F., Testillano, M., Gastaca, M. A. & Herrero-Beites, A. M. ‘Pseudoseptic’ pseudogout associated with hypomagnesemia in liver transplant patients. *Transplantation* **71**, 696–698 (2001).
71. Pham, P.-C. T., Pham, P.-M. T., Pham, S. V., Miller, J. M. & Pham, P.-T. T. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **2**, 366–373 (2007).
72. Blanchard, A. & Vargas-Poussou, R. [Magnesium disorders]. *Nephrol. Ther.* **8**, 482–491 (2012).
73. Alfrey, A. C., Miller, N. L. & Trow, R. Effect of age and magnesium depletion on bone magnesium pools in rats. *J. Clin. Invest.* **54**, 1074–1081 (1974).
74. Richette, P. *et al.* Hypomagnesemia associated with chondrocalcinosis: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum.* **57**, 1496–1501 (2007).
75. Hisakawa, N. *et al.* A case of Gitelman’s syndrome with chondrocalcinosis. *Endocr. J.* **45**, 261–267 (1998).
76. Cobeta-Garcia, J. C., Gascón, A., Iglesias, E. & Estopiñán, V. Chondrocalcinosis and Gitelman’s syndrome. A new association? *Ann. Rheum. Dis.* **57**, 748–749 (1998).
77. Joshi, A. & Siva, C. Magnesium disorders can cause calcium pyrophosphate deposition disease: A case report and literature review. *Eur. J. Rheumatol.* **5**, 53–57 (2018).
78. Ea, H.-K., Blanchard, A., Dougados, M. & Roux, C. Chondrocalcinosis secondary to hypomagnesemia in Gitelman’s syndrome. *J. Rheumatol.* **32**, 1840–1842 (2005).

79. Punzi, L. *et al.* Chondrocalcinosis is a feature of Gitelman's variant of Bartter's syndrome. A new look at the hypomagnesemia associated with calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rev. Rhum. Engl. Ed* **65**, 571–574 (1998).
80. Bennett, R. M., Lehr, J. R. & McCarty, D. J. Factors affecting the solubility of calcium pyrophosphate dihydrate crystals. *J. Clin. Invest.* **56**, 1571–1579 (1975).
81. Cheng, P. T., Pritzker, K. P., Adams, M. E., Nyburg, S. C. & Omar, S. A. Calcium pyrophosphate crystal formation in aqueous solutions. *J. Rheumatol.* **7**, 609–616 (1980).
82. Cheng, P. T. & Pritzker, K. P. The effect of calcium and magnesium ions on calcium pyrophosphate crystal formation in aqueous solutions. *J. Rheumatol.* **8**, 772–782 (1981).
83. Vallee, B. L., Wacker, W. E. & Ulmer, D. D. The magnesium-deficiency tetany syndrome in man. *N. Engl. J. Med.* **262**, 155–161 (1960).
84. Rude, R. K. & Gruber, H. E. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *J. Nutr. Biochem.* **15**, 710–716 (2004).
85. Rude, R. K., Singer, F. R. & Gruber, H. E. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J. Am. Coll. Nutr.* **28**, 131–141 (2009).
86. Nicolet-Barousse, L. *et al.* Inactivation of the Na-Cl co-transporter (NCC) gene is associated with high BMD through both renal and bone mechanisms: analysis of patients with Gitelman syndrome and Ncc null mice. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* **20**, 799–808 (2005).
87. Knoers, N. V. A. M. & Levtchenko, E. N. Gitelman syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* **3**, 22 (2008).
88. Blanchard, A. *et al.* Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* **91**, 24–33 (2017).
89. Gitelman, H. J., Graham, J. B. & Welt, L. G. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans. Assoc. Am. Physicians* **79**, 221–235 (1966).
90. Gitelman, H. J., Graham, J. B. & Welt, L. G. A familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **162**, 856–864 (1969).

91. Nijenhuis, T. *et al.* Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J. Clin. Invest.* **115**, 1651–1658 (2005).
92. Viering, D. H. H. M., de Baaij, J. H. F., Walsh, S. B., Kleta, R. & Bockenhauer, D. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* **32**, 1123–1135 (2017).
93. Colussi, G., Rombolà, G., De Ferrari, M. E., Macaluso, M. & Minetti, L. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman’s syndrome. *Am. J. Nephrol.* **14**, 127–135 (1994).
94. Fujimura, J. *et al.* Clinical and Genetic Characteristics in Patients With Gitelman Syndrome. *Kidney Int. Rep.* **4**, 119–125 (2019).
95. Dai, L. J., Friedman, P. A. & Quamme, G. A. Cellular mechanisms of chlorothiazide and cellular potassium depletion on Mg²⁺ uptake in mouse distal convoluted tubule cells. *Kidney Int.* **51**, 1008–1017 (1997).
96. Solomon, R. The relationship between disorders of K⁺ and Mg⁺ homeostasis. *Semin. Nephrol.* **7**, 253–262 (1987).
97. Lin, S.-H., Cheng, N.-L., Hsu, Y.-J. & Halperin, M. L. Intrafamilial phenotype variability in patients with Gitelman syndrome having the same mutations in their thiazide-sensitive sodium/chloride cotransporter. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **43**, 304–312 (2004).
98. Riveira-Munoz, E., Chang, Q., Bindels, R. J. & Devuyst, O. Gitelman’s syndrome: towards genotype-phenotype correlations? *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* **22**, 326–332 (2007).
99. Blanchard, A. *et al.* Resistance to Insulin in Patients with Gitelman Syndrome and a Subtle Intermediate Phenotype in Heterozygous Carriers: A Cross-Sectional Study. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **30**, 1534–1545 (2019).
100. Cruz, D. N. *et al.* Gitelman’s syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int.* **59**, 710–717 (2001).
101. Bockenhauer, D. *et al.* Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *N. Engl. J. Med.* **360**, 1960–1970 (2009).

102. Faguer, S. *et al.* Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int.* **80**, 768–776 (2011).
103. Tseng, M.-H. *et al.* Genotype, phenotype, and follow-up in Taiwanese patients with salt-losing tubulopathy associated with SLC12A3 mutation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, E1478-1482 (2012).
104. Wang, F., Shi, C., Cui, Y., Li, C. & Tong, A. Mutation profile and treatment of Gitelman syndrome in Chinese patients. *Clin. Exp. Nephrol.* **21**, 293–299 (2017).
105. McCarty, D. J., Lehr, J. R. & Halverson, P. B. Crystal populations in human synovial fluid. Identification of apatite, octacalcium phosphate, and tricalcium phosphate. *Arthritis Rheum.* **26**, 1220–1224 (1983).
106. Rosenthal, A. K. & Ryan, L. M. Nonpharmacologic and pharmacologic management of CPP crystal arthritis and BCP arthropathy and periarticular syndromes. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **40**, 343–356 (2014).
107. Derfus, B. A. *et al.* The high prevalence of pathologic calcium crystals in pre-operative knees. *J. Rheumatol.* **29**, 570–574 (2002).
108. Fuerst, M. *et al.* Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* **60**, 2694–2703 (2009).
109. Smilde, T. J. *et al.* Familial hypokalemia/hypomagnesemia and chondrocalcinosis. *J. Rheumatol.* **21**, 1515–1519 (1994).
110. Doherty, M. & Dieppe, P. A. Double blind, placebo controlled trial of magnesium carbonate in chronic pyrophosphate arthropathy. *Ann. Rheum. Dis.* **42**, 106–107 (1983).

**Maladie à dépôts de pyrophosphate de calcium :
étude d'une cohorte de 57 patients avec syndrome de Gitelman**

Résumé

Le syndrome de Gitelman (SG) est une tubulopathie génétique rare liée à une mutation inactivatrice du gène *SLC12A3*, codant pour un transporteur Na/Cl sensible aux thiazidiques au niveau du tube contourné distal du rein. Le tableau biologique associe hypokaliémie, alcalose métabolique et hypomagnésémie. Le diagnostic est porté devant des symptômes aspécifiques ou la découverte fortuite d'une hypokaliémie.

Il existe des manifestations rhumatologiques du SG comme les crampes, les paralysies flasques et la maladie à dépôts de pyrophosphate de calcium (PPC) déjà décrite dans des case-reports isolés. Mais sa prévalence et son phénotype clinique restent inconnus dans le SG.

Les objectifs de ce travail étaient d'étudier les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques de la maladie à dépôts de PPC dans une cohorte de 57 patients avec un SG génétiquement confirmé.

Des dépôts de PPC ont été mis en évidence chez près de 80% des patients (âge moyen 46.5 ± 12.4 ans). 42 % présentaient des arthralgies inflammatoires. Les dépôts siégeaient par ordre de fréquence dans les genoux, les poignets et le rachis cervical avec une localisation C1-C2 fréquente. L'atteinte était le plus souvent polyarticulaire, touchant au moins 3 sites dans 49% des cas. Les patients présentant des dépôts dans plus de 3 articulations étaient significativement plus âgés et plus souvent symptomatiques que les autres. De façon significative, la magnésémie était inversement corrélée, après ajustement pour l'âge, au nombre d'articulations avec dépôts de PPC.

Les dépôts de PPC sont une complication fréquente du SG, favorisés par l'hypomagnésémie et responsables d'arthralgies et de poussées inflammatoires.

Mots-clés :

Maladie à dépôts de pyrophosphate de calcium
Chondrocalcinose
Syndrome de Gitelman
Hypomagnésémie

Calcium pyrophosphate deposition disease in a cohort of 57 patients with Gitelman syndrome

Abstract

Gitelman syndrome (GS) is a rare genetic tubulopathy caused by an inactivating mutation of *SLC12A3* gene, encoding a thiazide sensitive Na/Cl transporter in the distal convoluted tubule of the kidney. Biological features associate hypokalemia, metabolic alkalosis and hypomagnesemia. Clinically, the diagnosis is most often made in young adults with non-specific symptoms or fortuitously with biological hypokalemia.

There are several rheumatological manifestations of GS such as cramps, flaccid paralysis of severe hypokalemia and calcium pyrophosphate (CPP) deposition disease which has been described in isolated cases. However, its prevalence and clinical phenotype remain unknown in the GS.

The aims of this study were to assess the clinical, biological and radiological characteristics of CPP deposition disease in a cohort of 57 patients with genetic-proven GS.

CPP deposits occurred in nearly 80% of patients (mean age 46.5 ± 12.4 years). 42% experienced inflammatory arthralgia. Deposits were evidenced by frequency in knees, wrists and cervical spine with frequent C1-C2 localization. Joint involvement was most often polyarticular affecting at least 3 sites in 49% of cases. Patients with more than 3 joints with CPP deposits were significantly older and more often symptomatic than patients with less than 3 joints affected. Significantly and after age adjustment, magnesemia was inversely correlated with the number of joints with CPP deposits.

CPP deposition disease is a frequent complication of GS, favored by hypomagnesemia and responsible for joint pain and inflammation. The prospective follow-up of this cohort will permit to understand how GS favors CPP crystal deposition.

Keywords :

Calcium pyrophosphate deposition disease
Chondrocalcinosis
Gitelman syndrome
Hypomagnesemia

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06**