Les Rhumatismes inflammatoires du sujet âgé

Dr Anne Tournadre
Service de rhumatologie
CHU

Quels diagnostics évoquer ?

- Pseudopolyarthrite rhizomélique
- Maladie de Horton
- SpA/ LOPS
- RS3PE
- Polyarthrite rhumatoïde
- Paranéoplasiques et diagnostics différentiels

PPR : Quand y penser ?

- Sujet âgé
- Atteinte de la ceinture scapulaire/pelvienne
- Horaire inflammatoire
- Syndrome inflammatoire biologique
- Atteinte périphérique possible (~ 50 %)
  - Etude prospective 177 patients
    - Manifestations périphériques : 79 patients (45 %), isolées (31 %)
      - Polyarthrite asymétrique non érosive : 25%
      - Syndrome du canal carpien : 14%
      - Œdème des mains : 12%
      - Tenosynovites: 3 %

Salvarini Arthritis Rheum, 1998

PPR: Critères de Bird (1979)

- Âge > 65 ans
- Douleurs et/ou raideur des 2 épaules
- Raideur matinale > 1h
- Douleurs à la pression des masses musculaires scapulaires
- Dépression et /ou perte de poids
- VS > 40 mm
- Tableau rapide < 2 sem

- **3 critères**

Bird HA. Ann Rheum Dis 1979.

PPR: critères ACR/EULAR 2012

- Age > 50 ans
- Douleurs inflammatoires des 2 épaules
- Dérouillage matinal > 45 mn
- VS > 40 mm et /ou CRP≥10 mg/l
- Pas d'arthrite périphérique
- Echographie des épaules: lésions bilatérales (Absence d'atteinte des épaules ou de $ inflammatoire)

Sensibilité 91 %

PPR : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge *(British Society for Rheumatology)*

1. Critères d'inclusion

- Age > 50 ans
- Durée > 2 semaines
- Douleurs bilatérales de la ceinture scapulaire et/ou pelvienne
- Dérouillage matinal > 45 minutes
- Syndrome inflammatoire
  - Ou clinique typique et réponse aux corticoïdes, après avis d'expert

Dasgupta Rheumatology, 2010

PPR : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge *(British Society for Rheumatology)*

2. Critères d'exclusion

- Infections actives
- Néoplasies actives
- Horton
- Autres RIC (PR, LED, vascularite…)
- Myopathies, médicaments, dysthyroidie
- Affections neurologiques (Parkinson)
- Syndrômes douloureux chroniques

Dasgupta Rheumatology, 2010

PPR : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge *(British Society for Rheumatology)*

3. Réponse aux corticoïdes

- Prednisone 15 mg/j
- Amélioration ≥ 70 % dans la semaine
- Normalisation du syndrome inflammatoire en 4 semaines

Dasgupta Rheumatology, 2010

PPR : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge *(British Society for Rheumatology)*

Bilan biologique recommandé

- Hémogramme
- VS, CRP
- Ionogramme sanguin, fonction rénale
- Calcémie, phophorémie
- Bilan hépatique
- CPK
- EDP sang et urine, BU
- TSH
- FR, antiCCP, AAN
- RP

Dasgupta Rheumatology, 2010

PPR : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge *(British Society for Rheumatology)*

Avis spécialisé recommandé

- Age < 60 ans
- Début chronique > 2 mois
- Absence d'atteinte de la ceinture scapulaire
- Absence de dérouillage matinal
- Signes systémiques au 1er plan (AEG)
- Atteinte articulaire périphérique
- Un syndrome inflammatoire absent ou très élevé
- Mauvaise réponse aux corticoïdes, corticodépendance, ou contre-indications aux corticoïdes
- Corticoïdes > 2 ans

Dasgupta Rheumatology, 2010

PPR : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge *(British Society for Rheumatology)*

La corticothérapie

- Prednisone:
  - 15 mg/j pendant 3 semaines
  - 12,5 mg/j pendant 3 semaines
  - 10 mg/j pendant 4-6 semaines
  - Réduction 1 mg toutes les 4-8 semaines
- Durée 1- 2 ans (2 and 75 % des patients)
- Mesures associées
  - ≥ 65 ans et/ou FDR ostéoporose: Biphosphonate, Calcium, vit D
  - T score ≤ -1,5 DS à la DMO pour les autres

Dasgupta Rheumatology, 2010

PPR : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge *(British Society for Rheumatology)*

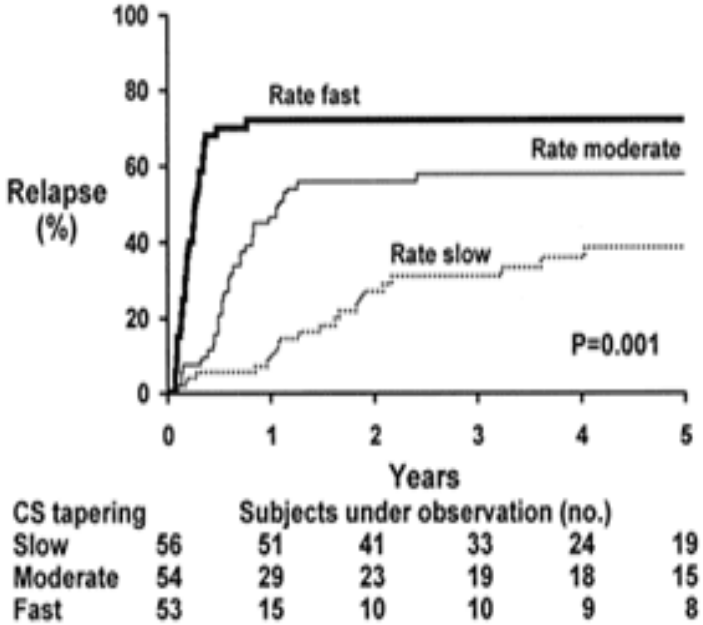
CAT en cas de rechutes

- 1ére et 2nde rechute
  - Augmenter au palier antérieur
- Plus de 2 rechutes
  - MTX
  - Echec MTX: biothérapies ? (anti-IL6)
- Exclusion:
  - Autres RIC
  - Néoplasie
  - Maladie de Horton

Dasgupta Rheumatology, 2010

PPR : Risque de rechutes

- Vitesse de décroissance de la corticothérapie
  - Lente: > 1an
  - Modérée: 9 mois
  - Rapide: 3 mois



Maradit-kremers J Rheum, 2006

PPR: Intérêt de l'imagerie

- Clinique et/ou biologie atypiques
- Corticorésistance
- Diagnostic différentiel: PR, SpA

  - Echographie des ceintures (épaules et hanches)
  - IRM rachis cervical

PPR: Intérêt de l'imagerie

- Echographie des épaules

	Cantini et al. [1] *J Rheumatol 2001*		Falsetti et al. [2] *J Rheumatol 2002*	
	PPR n =57	Contrôles n=114	PPR n=50	PR n=50
Bursite	96,5% ***	22%	70% NS	44%
Bursite bilatérale	92,9% ***	0,8%	54% NS	40%

Contrôles: >50 ans, douleurs et raideur des 2 épaules (PR=46, SPA=21, Arthrose=35, Fibromyalgie=6, CTD=6)

[1] **Sensibilité : 92,9%; Spécificité : 99,1%**

PPR: Intérêt de l'imagerie

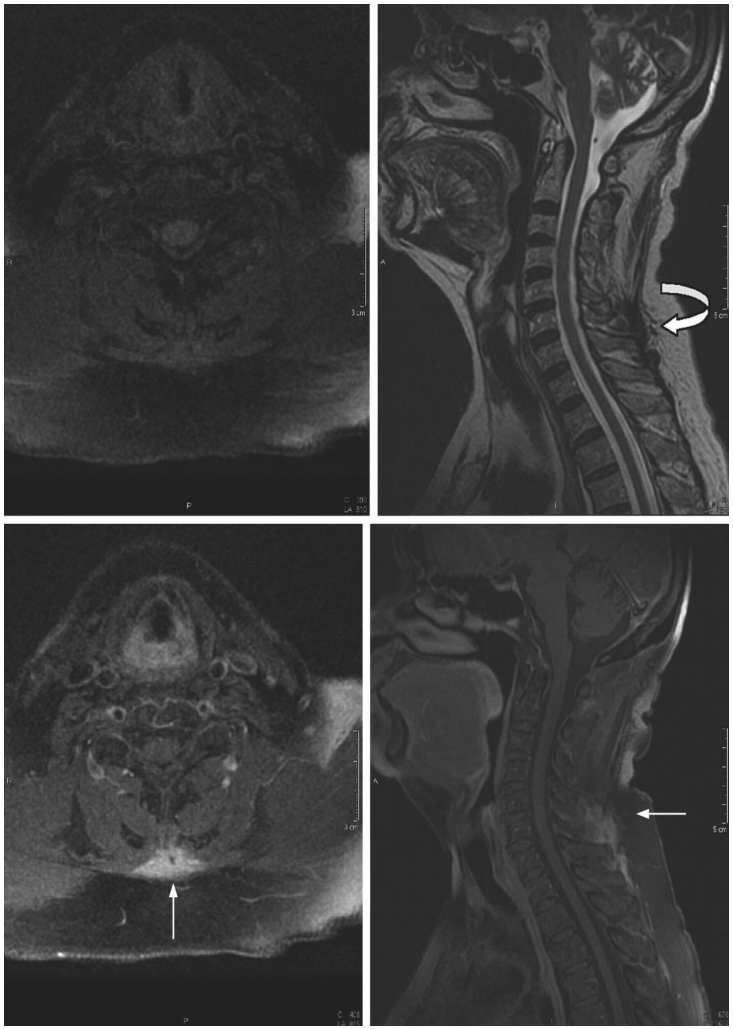
- Echographie des hanches

	PPR n = 20	Contrôles n = 40
Bursite trochantérienne	20/20 (100%)***	12/40 (30%)
Bursite bilatérale	18/20 (90%)	
Synovite	9/20 (45%)	12/40 (30%)

Cantini F Clin Exp Rheum, 2005

PPR: Intérêt de l'imagerie

- IRM rachis cervical: bursite interépineuse
  - PPR : 12/12
  - Contrôles: 6/13
    - Fibromyalgie : 3/5
    - Arthrose : 1/2
    - Spondylarthropathie: 2/6



Salvarani C ARD, 2008

Gonzalez-Gay ARD, 2008

Maladie de Horton

- 15% à 20% des patients ayant une PPR ont une maladie de Horton (même sans signe clinique)
- Arthrites périphériques possibles
- Œdème des mains possible

Weyand CM. Ann Intern Med 2003.
Salvarani C. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004.

Horton : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge *(British Society for Rheumatology)*

Symptomatologie évocatrice

- Age > 50 ans
- Céphalées d'apparition brutale (Hémicranie temporale)
- Hyperesthésie du cuir chevelu
- Signes visuels (20 %): Cécité transitoire ou permanente, diplopie, amputation du champ visuel
- Claudication mandibulaire, langue
- Atteinte des gros troncs artériels
  - Syndrôme de l'arc aortique, anévrisme Ao Thoracique, claudication des membres, AVC, coronaire
- PPR
- Signes systémiques

Dasgupta Rheumatology, 2010

Horton : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge *(British Society for Rheumatology)*

Examen clinique

- Anomalies des artères temporales:
  - Induration, douleur, pouls absent
- Hyperesthésie du cuir chevelu
- Ischémie du nerf optique
- Occlusion artère centrale de la rétine
- Paralysie des nerfs crâniens
- Asymétrie tensionnelle ou des pouls périphériques

Dasgupta Rheumatology, 2010

Horton : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge *(British Society for Rheumatology)*

FDR complications neuro-ophtalmologique (10-20 %)

- Claudication mandibulaire
- Diplopie
- Anomalies des artéres temporales

Dasgupta Rheumatology, 2010

Horton : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge *(British Society for Rheumatology)*

Bilan biologique recommandé

- Hémogramme
- VS, CRP, EDP sang
- Ionogramme sanguin, fonction rénale
- Bilan hépatique (Cholestase anictérique 70 %)
- BU
- RP

Dasgupta Rheumatology, 2010

Horton : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge *(British Society for Rheumatology)*

Biopsie d'artère temporale

- Vascularite caractérisée par un infiltrat lymphocytaire et un granulome à cellules géantes
- Ne doit pas retarder le mise en route des corticoïdes
- Positivité 2-6 semaines après corticothérapie
- Systématique
- 1 cm
- Négative:
  - Clinique évocatrice et réponse aux corticoïdes

Dasgupta Rheumatology, 2010

Horton : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge *(British Society for Rheumatology)*

La corticothérapie

- Absence de complications visuelles
  - Prednisone 40-60 mg/j
- Claudication mandibulaire: Prednisone 60 mg/j
- Signes visuels
  - Bolus MP 500mg-1g x3 puis 60 mg/j
- Réponse clinique et biologique
- Durée:
  - 40-60 mg/j 3-4 semaines (normalisation clinique et biologique)
  - 10 mg/ 2 semaines jusqu'à 20 mg/j
  - 2,5 mg/ 2-4 sem jusqu'à 10 mg/j
  - 1 mg / 1-2 mois

Dasgupta Rheumatology, 2010

Horton : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge *(British Society for Rheumatology)*

Traitements associés

- Aspirine à faible dose
- IPP, biphosphonate, Calcium-vit D
- MTX, immunosupresseurs: 3 éme rechute
- Biothérapies ?

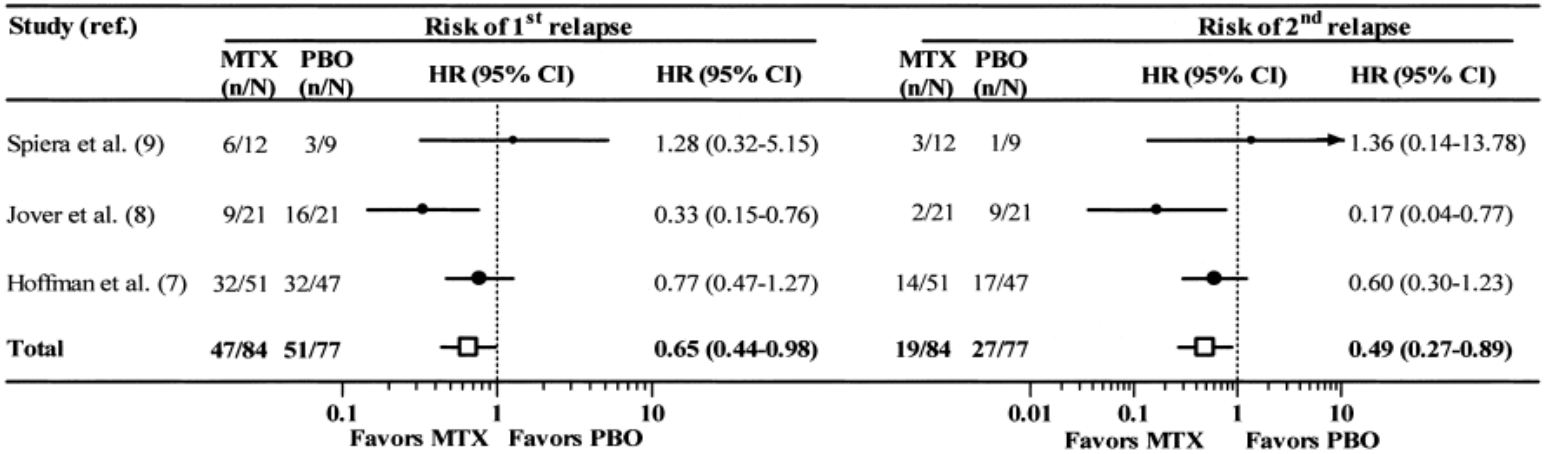
Dasgupta Rheumatology, 2010

Horton et Méthotrexate

- Méta-analyse 161 patients
  - Corticothérapie et placebo : 84
  - Corticothérapie et MTX : 77
    - MTX d'emblée ou corticodépendance à 30 mg/j
    - Posologie initiale : 9,4 mg/semaine
    - Posologie durant l'essai : 11.1mg/semaine (7,5-15 mg)
    - Suivi : 12-24 mois

Mahr AD et al Arthritis Rheum, 2007

Horton et Méthotrexate



- Surveillance clinique et biologique rapprochée dans cette population âgée
- Risque d'infections et de cytopénies
- Association systématique d'acide folique

Mahr AD et al Arthritis Rheum, 2007

Horton et anti-TNF

- Étude contrôlée, randomisée Infliximab (Rémicade) (n=28) *versus* PBO (n=16)
  - 44 patients en rémission après au moins 1 semaine de prednisone 40-60 mg/j puis décroissance
  - Critères d'efficacité:
    - % patients sans rechute à M6
      - 43% (IFX) vs 50% (PBO) *NS*
    - % patients à 10 mg de prednisone sans rechute
      - 61% (IFX) vs 75% (PBO) *NS*
    - Dose moyenne cumulée de corticoïdes
      - 3 154 (IFX) vs 3 049 mg (PBO) *NS*

Hoffman GS et al Ann Med Int, 2007

Horton et anti-TNF

- Étude contrôlée, randomisée Etanercept (Enbrel)+Pred (n=8) *versus* PBO (n=9)
  - Critères d'efficacité: arrêt des corticoïdes à 12 mois
    - 50 % (ETA) vs 22 % (PBO) *NS*
    - Dose cumulée de corticoïdes moins importante avec ETA à 12 mois

Martinez-Taboada VM et al ARD 2008

Horton et anti-TNF

- Adalimumab (Humira)
  - Pred 0.7 mg/kg/j+ADA (n=34) vs Pred+PBO (n=36) 10 sem
  - Critére d'efficacité:
    - % de patients à 6 mois pred< 0.1 mg/kg/j
    - 47.1 % ADA vs 47.2 % PBO
  - Absence d'efficacité sur épargne cortisonique

Mariette et al. ACR 2011

Horton et anti-IL6

- Case-reports n=3
  - Signes systémiques ++
  - Corticodépendance, CI ou intolérance MTX
  - Anti-IL6 (Roactemra) 8mg/kg 1x/mois pendant 6 mois
  - Normalisation clinique, biologique, TEPscan
  - Décroissance prednisone 7.5 mg/j

Beyer C et al Ann Rheum Dis 2011

Horton/PPR et anti-IL6

- Horton n=7; PPR n=1
- Corticodépendance (moy 21 mg/j), échec 1 immunosuppresseur
- Tocilizumab (Roactemra) 8 mg/kg 1xmois IV pendant 4-12 mois
  - Rémission clinique et biologique pour tous
  - Prednisone ≤ 6 mg/j pour tous (Moy 3,9 mg/j)

Unizony et al. ACR 2011

Horton: Devenir

- Durée moyenne: 36 mois
- Rechutes : 48% des patients (n=120)
  - 2 rechutes : 16% des patients

- Effets secondaires de la corticothérapie: 86% des patients
  - Diabète : 9%
  - Fractures ostéoporotique: 38%
  - HTA : 22%
  - Infection : 31%
  - Cataracte : 41%

Proven A et al Arthritis Rheum, 2003

Horton: Intérêt de l'imagerie

- Doppler des artères temporales
  - Signe du halo :
    - épaississement de la paroi vasculaire formant un halo hypo-échogène
    - Se 69 %, Spe 82 %
  - Sténoses et occlusion
    - Se 68 %, Spec 77 %

  - Si probabilité de maladie de Horton faible (10%), une échographie normale élimine pratiquement le diagnostic

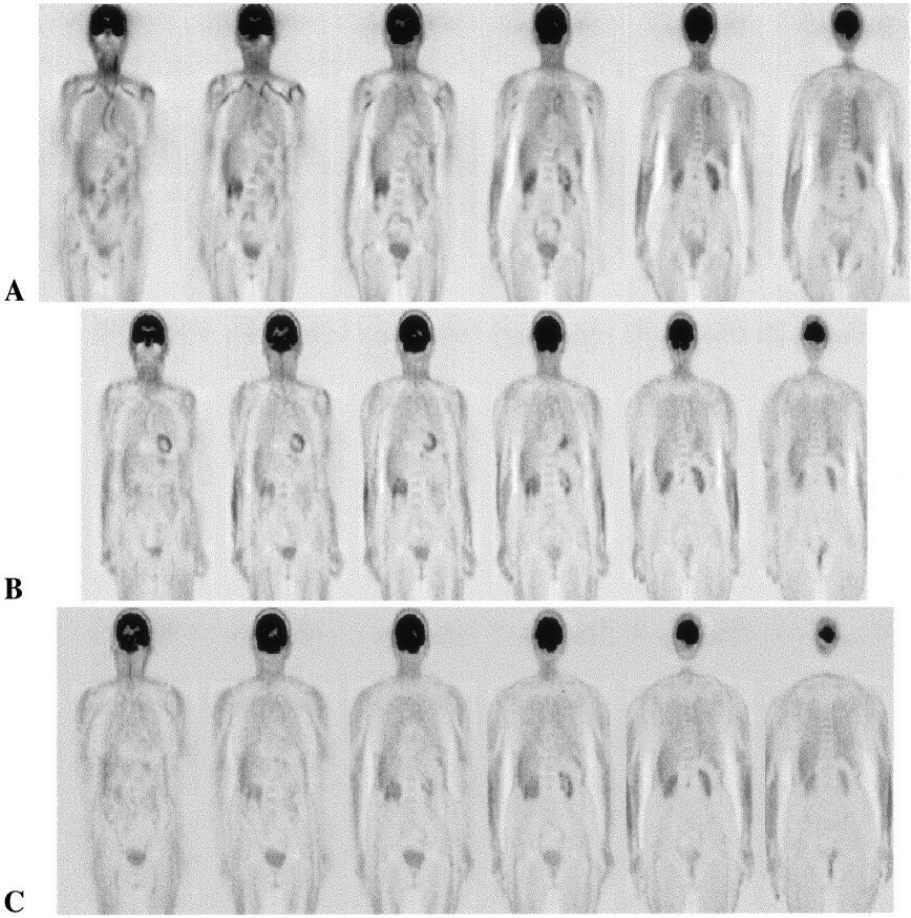
Schmidt WA Rheumatology, 2002

Karassa FB. Ann Intern Med 2005.

Horton: Intérêt de l'imagerie

- TEP scan

- 35 patients (33 BAT positive)
- 29 TEP positif
  - Sous clavière : 74%
  - Ao abdominale : 54%
  - Ao Thoracique : 51%
- Diminution du marquage : 3 mois
- Pas de corrélation entre persistance du marquage et récidive
- Pas d'intérêt pour documenter une activité évolutive chez des patients traités



Blockmans D Arthritis Rheum, 2006

Both M ARD, 2008

Spondylarthropathies du sujet âgé

- Définition : début clinique après 50 ans
- Fréquence : mal connue
- 75 spondylarthropathies diagnostiquées après 50 ans sur 10 ans (1987-97)
  - Spondylarthrite ankylosante : 16 (21%)
  - Rhumatisme psoriasique : 14 (19%)
  - Arthrite réactionnelle : 1 (1%)
  - Rhumatisme entérocolopathies : 1 (1%)
  - Spa indifférenciée : 43 (57%)

Dubost JJ, ACR, 1999

Spondylarthropathies du sujet âgé

	Sujet âgé	Sujet jeune
Manifestations axiales	Cervicale	Dorsolombaire
Oedèmes périphériques	fréquents	Absent
Altération de l'état général	fréquente	absente
Syndrome inflammatoire	Elevé	Souvent absent
HLA B27	70%	90%
Signes radiographiques	Interprétation difficile: Syndesmophytes grossiers Hyperostose Sacroiliaques dégénératives	Syndesmophytes fins
Réponse aux AINS	30%	80%

Dubost JJ, Rev Rhum, 1991
Le Parc JM Rev Rhum , 2004
Toussirot E, Drugs aging, 2010

Spondylarthropathies du sujet âgé

- Forme atypique : Late onset peripheral spondylarthropathy (LOPS)
  - **Oligoarthrite asymétrique**
    - Membres inférieurs
    - Atteinte des épaules : 1/3 des cas
    - Liquide peu cellulaire
  - **Œdème**
    - Prenant le godet
    - Asymétrique
    - Pieds et membres inférieurs
  - **Formes pseudoalgodystrophiques**
  - **Signes rachidiens discrets**
    - Cervicalgies, dorsalgies plus fréquentes que les lombalgies
  - **Signes généraux : fièvre supérieure à 38°, amaigrissement**
  - **Syndrome inflammatoire marqué**
  - **HLA B27 +**
  - **Mauvaise réponse aux AINS**

Dubost JJ, J Rheum, 1989

Olivieri I, J Rheum, 1995

Spondylarthropathies du sujet âgé

- Critères ASAS (lombalgie >3 mois, < 45 ans)

Sacroiliite RX ou IRM
+
1 critère

Lombalgie infl
Arthrite
Enthésite
Uvéite
Dactylite
Psoriasis
MICI
AINS+
ATCD fam SA
HLAB27
CRP

HLAB27
+
≥ 2 critères

- Intérêt de l'IRM des sacroiliaques ± rachis
- Evaluer prévalence et incidence sujet agé

RS3PE

Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema

- Sujet âgé (7e décennie)
- Début brutal
- Polyarthrite symétrique (MCP, IPP, poignets)
- Ténosynovite des fléchisseurs : constante ++
- Œdèmes symétriques des mains et également des pieds blancs, mous, prenant le godet
- Atteinte scapulaire
- Signes généraux : fébricule, amaigrissement
- Syndrome inflammatoire modéré (VS < 50mm 1ere heure)
- Liquide articulaire : < 3000 éléments/mm^3
- HLA B7 : 59% versus 24%
- Efficacité spectaculaire de la corticothérapie (10-15 mg)
- Évolution favorable en 12 à 18 mois sans rechute
- Diagnostic différentiel :
  - PR, SpA, PPR
  - Paranéoplasique (Hémopathies, K digestif/prostate/gynéco) si réponse incomplète

McCarthy DJ. JAMA 1985.
Russel EB. J Rheumatol 1990.

PR du sujet âgé

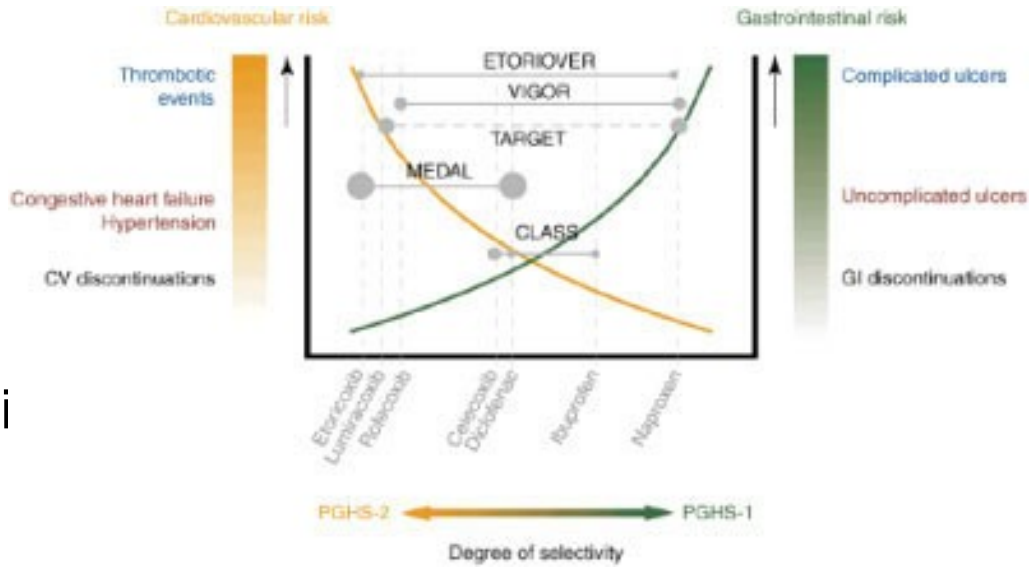
- **Arguments en faveur d'une PR du sujet âgé**
  - Début brutal : moins de 24 heures (40% des cas)
  - Signes généraux : amaigrissement, myalgies
  - Atteinte rhizomélique : 40% des cas
  - Œdème des mains : 10% des cas

Rhumatismes inflammatoires du sujet âgé: formes œdémateuses

	PPR	LOPS	RS3PE	PR
Manifestations articulaires	Ceintures Ténosynovites PolyA Asy MSup	Oligoarthrite MInf	Polyarthrite MSup Ténosynovites	Ceintures PolyA MSup
Œdème	+	++ MInf Asymétriques	+++ MSup Symétriques	+
Signes systémiques	+/-	Très marqués	Marqués	-
Syndrome inflammatoire		Important	Important	
AutoAc	-	-	-	FR, antiCCP
HLA		B27	B7	DRB104
Traitement	Corticoïdes très efficace	AINS et corticoides peu efficaces	Corticoïdes très efficace	Corticodépendance

Traitements: AINS

- Si risque CV (antiagrégant), sans risque digestif
  - Naproxéne + IPP
  - Eviter Diclofénac, Ibuproféne
- Si risque digestif
  - FDR: sexe F, >75 ans, ATCD di corticoides, anticoag
  - AINS NS+IPP
  - Coxib+IPP (HD)
- Si risque digestif+risque CV
  - Risque CV >dig: Naproxéne+IPP
  - Risque Dig > CV: Coxib+IPP



Solomon D, Arthritis Care & Research, 2008

Traitements de fond et sujet âgé

- MTX
  - Cl créatinine < 15 ml/mn : MTX contre indiqué
  - Cl creat 15-60ml/mn
    - Posologie initiale : 2,5 mg à 7,5 mg/semaine
    - Posologie maximale : 12,5 mg/semaine
  - AINS: surveillance fonction rénale
- Leflunomide (Arava): 20 mg/j

Léflunomide **90 patients (PR, Rh Pso)**	**Age < 65 ans** **N = 50**	**Age > 65 ans** **N = 40**	**p**
Inefficacité	17 (34 %)	13 (32,5%)	NS
Effets indésirables	6 (12%)	4 (10%)	NS
	12 (24%)	9 (22,5%)	NS
Hypertension artérielle	2 (4%)	2 (5%)	NS
Gastro-intestinaux	6 (12%)	4 (10%)	NS
Cutanés	4 (8%)	4 (10%)	NS
GI : diarrhée, hépatotoxicité, nausée, vomissements,; cutané : rash, chute cheveux			

Alivernini S drugs aging, 2009

Anti-TNF et sujet âgé

- Infections sévères (ATB IV, hospitalisation, décés)
  - Registre anglais (British society): antiTNF (n=11798) vs DMARD (n=3598)
  - 20 % plus élevé sous antiTNF que sous DMARD (HR=1.2)
  - Risque maximal les 6 premiers mois
  - Pas de différence entre les 3 classes d'anti-TNF
  - Age= facteur de risque indépendant dans les 2 groupes

TABLE 3 Risk of SI according to age

Galloway JB. Rheumatology, 2011

	DMARD			Anti-TNF			
Age band, years	Follow-up, pyrs	Infections (*n*)	Events/1000 pyrs (95% CI)	Follow-up, pyrs	Infections (*n*)	Events/1000 pyrs (95% CI)	AdjHR[a,b] (95% CI)
<55	2951	52	18 (13, 23)	17 100	477	28 (25, 31)	1.2 (0.8, 1.6)
55–64	2964	76	26 (20, 32)	11 608	533	46 (42, 50)	1.4 (1.1, 1.9)
65–74	2414	125	52 (43, 62)	6325	395	62 (56, 69)	0.9 (0.7, 1.2)
>75	931	43	46 (33, 62)	1198	99	83 (67, 101)	1.5 (0.9, 2.6)

[a]Adjusted for age, gender, COPD, diabetes, smoking, disease duration, DAS, HAQ, entry year, steroid use and MTX use.
[b]Wald test for significance between groups confirms non-significance ($P = 0.210$). pyrs: patient-years.

Anti-TNF et sujet âgé

- Insuffisance cardiaque :
  - Cohorte MEDICARE US
  - Patients PR > 65 ans
  - Anti-TNF (n=1002) vs MTX (n=5593)
    - Hospitalisation pour IC
      - RR : 1,7 (1.07-2.69) sous antiTNF
    - Chez patients avec ATCD d'IC
      - Risque de décès RR: 4.19 (1.41-11.89) sous antiTNF

Setoguchi S Am Heart J, 2008

AntiTNF et Insuffisance cardiaque: Recommandations CRI

- New York Heart Association
  - Grade I : asymptomatique, gêne lors d'efforts exceptionnels
  - Grade II : Gêne modérée pour des efforts importants
  - Grade III : Gêne ressentie lors d'efforts modérés
  - Grade IV : Gêne lors du moindre effort ou au repos
- Contre-indication : grades III et IV
- Surveillance de la fonction cardiaque : grade I et II
- Pas d'échographie cardiaque systématique
- Dyspnée d'effort
  - échographie cardiaque
  - Anti-TNF autorisés si FE > 50%

Diagnostics différentiels

- Maladie de Horton
- PR
- SpA/LOPS
- RS3PE
- Chondrocalcinose
- Polymyosite
- LEAD
- Vascularite

- Endocardite
- Néoplasies
  - Myélodysplasie,Myélome, amylose, lymphome
  - Adénocarcinome
- Endocrinopathies
  - Dysthyroidie, ostéomalacie
- Médicaments
  - Statines, β bloquant…