

Rhumatismes Œdémateux du sujet âgé

M Soubrier. Clermont-Ferrand





Conflits d'intérêts

- Intérêts financiers
 - Aucun
- Liens durables ou permanents
 - Aucun
- Interventions ponctuelles
 - Abbvie, BMS, Chugai, MSD, Pfizer, Roche, UCB
- Intérêts indirects
 - Abbvie, BMS, Chugai, MSD, Pfizer, Roche, UCB



Rhumatismes Oedemateux

- Quels rhumatismes?
 - RS3PE
 - PR du sujet âgé
 - LOPS
 - PPR
- Quelles relations entre ces rhumatismes?
- Prise en charge



RS3PE : cas princeps

Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema

Les dix premiers cas

- 8 hommes, 2 femmes
- Début brutal (7 cas en 1 heure)
- Polysynovite (ténosynovite)
- Œdème du dos des mains et du dos des pieds
- Syndrome inflammatoire
- Absence de facteurs rhumatoïdes
- Absence d'érosions durant l'évolution
- Mais remplissant les critères de PR
- B7 : 6/7
- Evolution favorable
 - Aspirine, AINS, plaquenil, sels d'or (2)
 - Limitation non douloureuse de la mobilité poignets et doigts

sexe	Age	DM (h)	VS	Liquide (% Neutro)	HLA B
H	59	1	14	2320 (3)	7,13
H	71	4			7,39
H	65	5	79	2380 (82)	7,1
H	82	3	43		8,13
H	71	0	53		7,57
H	73	2	52	200 (26)	7,44
H	77	4	15	1200 (40)	7,88
H	66	2	38		
F	68	4	97	14 200 (83)	
F	65	6	104	250 (20)	



RS3PE : Revue de la littérature

- Cas : 331
- Hommes : 63,4 % (N = 211)
- Age moyen : 71 ± 10,4 ans
- Atteinte symétrique : 95,5% (297/311)
- Atteinte des mains : 94,6% (294/311)
 - Bilatérale 95,9% (282/294)
- Atteinte des pieds : 45% (140/311)
 - Bilatérale : 98,5 % (130/132)
- Autres atteintes
 - Poignets : 22,8% (71/331)
 - Chevilles : 8,7% (27/311)
 - Epauls : 6,4% (20/311)
 - Syndrome du canal carpien : 10,6%
- Manifestations générales
 - Fièvre : 6,3%
 - Fatigue : 3,7%
 - Anorexie, amaigrissement

RS3PE : Revue de la littérature

Syndrome inflammatoire

- VS : 61 mm 1^{ère} heure
- CRP : 36 mg/l

HLA

- HLA-A2 : 35 % (41/117)
- HLA-B7 : 32,5% (38/117)

Liquide articulaire :

- < 3000 éléments/mm³

Augmentation du VEGF

- 5 patients

Ténosynovites

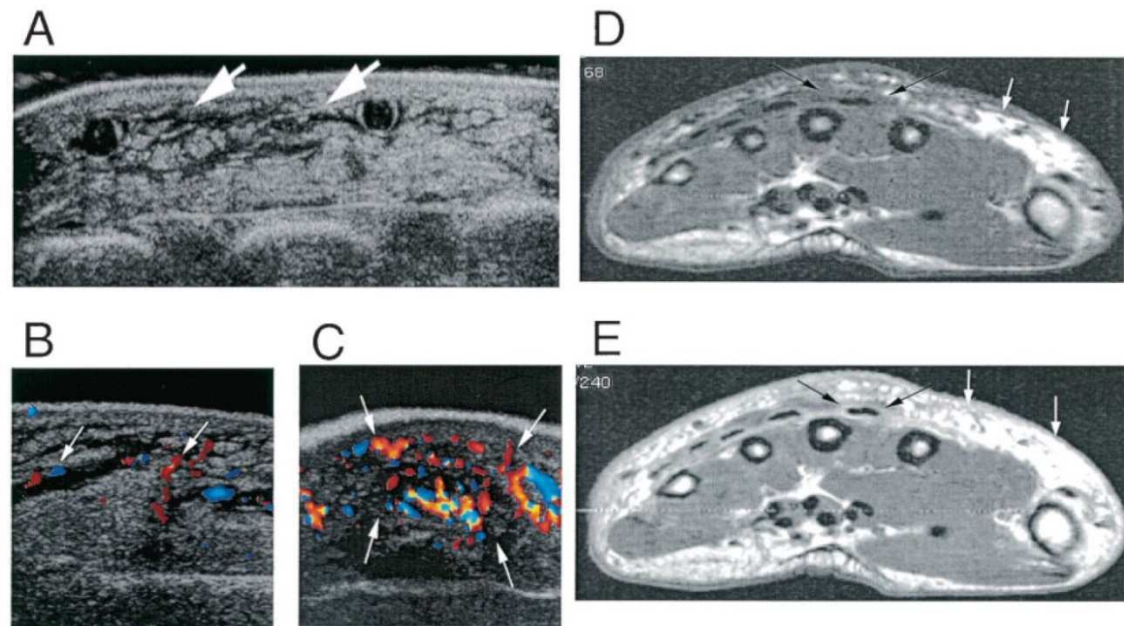


Figure 1. Ultrasound (US), color Doppler ultrasound (CDUS), contrast-enhanced CDUS, and magnetic resonance imaging (MRI) findings in a 63-year-old woman with remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema of the hand. A, Axial US shows subcutaneous edema with extensive hypoechoic dilatation of lymphatics (arrows). B, CDUS shows subcutaneous thickening with vascularity (grade 1) (arrows). C, Contrast-enhanced CDUS demonstrates increased vascularity at the extensor apparatus (grade 3) and the subcutaneous tissue (arrows). D, Axial T1-weighted MRI shows increased subcutaneous fluid at the radial aspect of the dorsal wrist (white arrows) and thickening of the extensor apparatus (black arrows). E, Contrast-enhanced MRI shows enhancement at the dorsal wrist (white arrows) and of the extensor apparatus (black arrows).



RS3PE : Revue de la littérature

- Pathologies associées :
 - Rhumatologiques : 22 (6,7%)
 - PPR : 5
 - LOPS : 2
 - syndrome de Goujerot Sjögren : 3
 - Maladie de Horton : 2
 - Sarcoidose : 2
 - Dermatomyosites : 2
 - arthropathies microcristallines : 3
 - PAN, Lupus, rhumatisme psoriasique



RS3PE : Revue de la littérature

- Pathologies associées
 - Cancers : 37 (11,2%)
 - Génito urinaires : 17 (5,1%)
 - Digestif : 12 (3,6%)
 - Poumon : 5 (1,5%)
 - Hémopathies : 17 (5%)
 - LNH (6) Myélodysplaises (4), LLC (4) leucémie aigue (1), Myélome multiple (2)
 - Traitements
 - gliptines, insulinothérapie, diurétiques
 - Antibiotiques : rifampicine, ampicilline, sulfaméthoxazole Trimétoprine, tobramycine, clofazimine



RS3PE : Revue de la littérature

- Traitement
 - Corticothérapie : 83,4% (276/331)
 - Posologie : $16,1 \pm 9,4$ mg
 - cancer : 18,1 vs 15,8 (p = 0,13)
 - Autres maladies rhumatologiques : 18,3 vs 16,0 (p = 0,3)
 - AINS associés à la corticothérapie : 32% (106)
 - Hydroxychloroquine : 24 (7,3%)
 - Durée d'évolution : 133 + 123 jours



RS3PE : critères diagnostiques?

1. Age > 60 ans (50 - 70 ans)
2. Début brutal
3. Œdème des extrémités : mains et/ou pieds
4. Corticosensibilité : 10-20 mg
5. FR et anti CCP négatif
6. Absence d'érosions
7. Echographie: ténosynovite des extenseurs des poignets et des doigts

RS3PE une maladie ou l'expression d'autres
affections rhumatologiques





RS3PE associé à un cancer

- Facteur prédictif de cancers
 - Sexe féminin
 - Récidive à l'arrêt de la corticothérapie
 - Cancer OR : 4,04 (1,01 - 14,9)
 - Cancer solide OR 6,74 (1,43 - 31,8)
- Facteur non prédictifs de cancer
 - Age
 - Intensité du syndrome inflammatoire : VS, CRP
 - Posologie de la corticothérapie nécessaire pour contrôler la symptomatologie
 - Réponse à la corticothérapie
- Expérience japonaise : 33 cas
 - Début brutal d'une polysynovite FR négatif chez des sujets > 50 ans
 - 8 patients qui développent un cancer dans les 2 ans
 - Corticosensibilité identique
 - MMP-3
 - cancer : 437,5 ng/ml vs 114,7 ng/ml sans cancer
- Rechercher le cancer
 - Récidive
 - corticorésistance



Caractéristiques de la PR du sujet âgé

- PR du sujet âgé : 10-33% des PR
- Prévalence sujet de plus de 60 ans : 2%; 2,8% (après 70 ans)
- Sex-ratio plus équilibré
- Début plus fréquemment aigu
- Syndrome inflammatoire plus marqué
- Facteurs rhumatoïdes et anti-CCP moins fréquemment positifs
 - FR : 50% - 60%
 - Anti-CCP : 47% - 55%
- Score initial d'activité de la maladie plus élevé
- HAQ plus élevé
- Score radiographique initial plus élevé
- Progression radiographique indépendante de l'âge (Rx, DAS, anti-CCP)
- Probabilité moindre d'obtenir rémission (femme, DAS élevé)
- Atteinte plus fréquente des grosses articulations ($\Delta \neq$ PPR)
- Possible forme œdémateuse ($\Delta \neq$ RS3PE)

Boots A, Nat Rev Rheumatol, 2013

Soubrier M, Drugs Aging, 2013

Mueller R, Rheumatology (Oxford), 2013

Ischchenko A, Drugs Aging, 2016

Examens biologiques

- Vitesse de sédimentation
- protéine C-réactive
- Hémogramme
- Transaminases

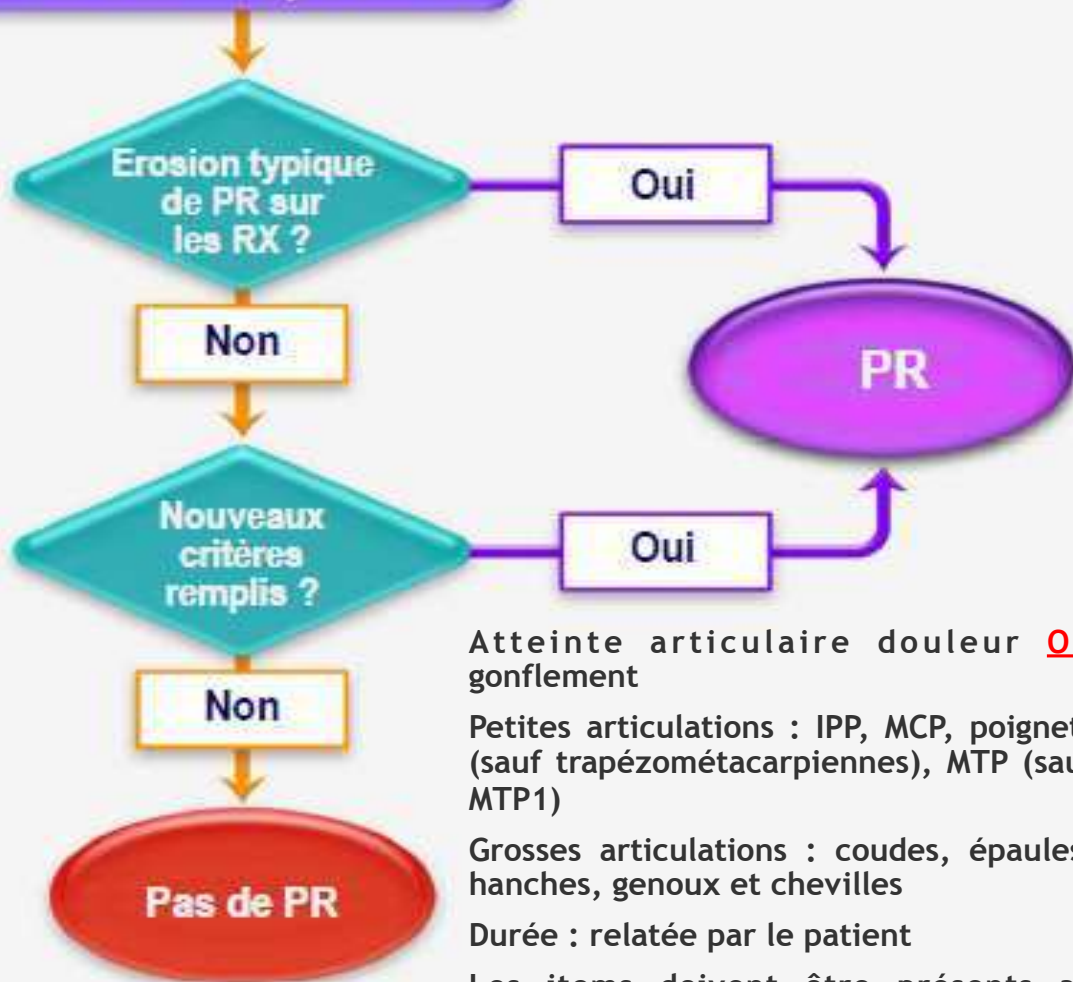
Examens biologiques

- Créatininémie
- bandelette urinaire (protéinurie, hématurie)
- Facteurs rhumatoïde, ACPA
- Anticorps antinucléaires (AAN)
- Sérologies virales : hépatite B et C (bilan préthérapeutique)

Examens radiographiques

- Mains et poignets F
- Avant pieds F et ¾
- RxP

≥1 articulation gonflée, sans autre explication



Atteinte articulaire douleur OU gonflement

Petites articulations : IPP, MCP, poignets (sauf trapézométacarpiennes), MTP (sauf MTP1)

Grosses articulations : coudes, épaules, hanches, genoux et chevilles

Durée : relatée par le patient

Les items doivent être présents au moment de l'évaluation du patient

Atteinte articulaire (0-5)	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4-10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
> 10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
FR négatif ET ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1 à 3 x normale) OU ACPA faiblement positif (1 à 3 x normale)	2
FR fortement positif (> 3 x normale) OU ACPA fortement positif (> 3 x normale)	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Biologie inflammatoire (0-1)	
CRP normale ET VS normale	0
CRP anormale OU VS anormale	1

PR : Score ≥ 6

RS3PE vs PR à début tardif

Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema

	RS3PE	PR à début tardif
Age	> 60 ans	> 60 ans
Début brutal	100 %	27 – 40%
Atteinte des épaules	habituelle	25%
Déformation des mains	Non	30%
Nodules sous cutanés	Absents	9%
Manifestations systémiques	Habituelles	Habituelles
Tableau de PPR	Fréquent	7%
Œdème périphérique	100%	Moins fréquent
Syndrome inflammatoire	Habituel	74%
Facteurs Rhumatoïdes et anti -CCP	Absents	50 %
Erosions	Non	OUI
HLA DRB1	Non	Oui
Réponse à la corticothérapie	Excellente	Bonne
Pronostic	Excellent	variable

LOPS

Late Onset Peripheral Spondylarthropathy

- Patients B27, âge > 50 ans :
 - 3 patients
- Etude rétrospective 118 hommes séronégatifs :
 - 7 patients

	LOPS N = 10	RS3PE N = 10
Hommes	10	8
Age > 50 ans	10	10
B27; B7	10; ND	0; 6/8
Oligoarthritis Mbres inférieurs	10	0
Atteinte symétrique mains	0	10
Œdème	8	10
Signes systémiques ou VS \geq 80	9	3
Mauvaise réponse corticoïdes ou AINS (Phénylbutazone exclue)	9	0
Absence de symptômes à un an	0	6
Critères d'Amor	9	0
Sacroiliite RX (suivi)	5	0



Critères de Classification de Spondylarthrite d'Amor

A. Signes cliniques / histoire clinique	Score
1. Douleurs nocturnes (rachis) ou raideur matinale	1
2. Oligoarthrite asymétrique	2
3. Douleur fessière (sans précision)	1
ou	
Douleur fessière à bascule	2
4. Doigt ou orteil en saucisse (dactylite)	2
5. Enthésite (talon)	2
6. Uvéite	2
7. Urétrite/Cervicite dans le mois précédent la survenue d'une arthrite	1
8. Diarrhée moins d'un mois avant le début d'une arthrite	1
9. Psoriasis, balanite ou maladie inflammatoire de l'intestin	2
B. Signes radiologiques	
10. Sacro-iliite (grade 2 bilatéral ou grade 3 unilatéral)	3
C. Terrain génétique	
11. Présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux de SA, d'arthrite réactionnelle, d'uvéite, de psoriasis ou de maladie inflammatoire de l'intestin	2
D. Sensibilité aux AINS	
12. Amélioration des douleurs sous AINS dans les 48 heures, ou rechute dans les 48h suivant l'arrêt des AINS	2

Critères de Classification ASAS de Spondylarthrite Périphérique (SpA)

**Arthrite, enthésite ou dactylite
plus**

≥ 1 critère de SpA

- uvéite
- psoriasis
- Crohn/RCH
- infection antérieure
- HLA-B27
- sacro-iliite à l'imagerie

OU

≥ 2 autres critères de SpA

- arthrite
- enthésite
- dactylite
- rachialgie inflammatoire (présente ou passée)
- antécédent familial de SpA

Sensibilité : 77,8%, Spécificité: 82,2% ; n=266



La PPR oedémateuse

- Etude rétrospective (1970 -1991)
 - PPR : 245 patients
 - Œdème périphérique : 19 (7,8%)
 - Contemporain de l'atteinte rhizomélique : 11 patients
 - Manifestation inaugurale : 2 patients
 - Survenue lors des rechutes : 6 patients
- Etude prospective 177 patients
 - Manifestations périphériques : 79 patients
 - Polyarthrite asymétrique non érosive : 25%
 - Syndrome du canal carpien : 14%
 - Œdème des mains : 12%



PPR : critères de Classification

- Sujet de 50 ans ou plus avec des scapulalgies bilatérales et un syndrome inflammatoire (VS et/ou CRP) et **> 4 points** (sans échographie) **> 5 points** avec échographie
 - Dérouillage matinal > 45 minutes **2 point**
 - Douleurs des hanches ou limitation à la marche **1 point**
 - Absence de facteurs rhumatoïdes ou d'anti-CCP **2 point**
 - Absence d'autre atteinte articulaire **1 point**
 - **Anomalie échographique d'au moins une épaule ***
Et d'une hanche** **1 point**
 - **Anomalies échographiques des deux épaules** **1 point**
- * : bursite sous deltoïdienne et/ou ténosynovite du biceps et/ou synovite glénohumérale (postérieure ou axillaire)
- ** Bursite trochantérienne ou synovite de hanche

Score > 4	Score > 5
Se 68%, Sp 78%	Se 66%, Sp 87%



RS3PE vs PPR

- Etude rétrospective 2000-2009
- RS3PE
 - Age \geq 50 ans
 - Début brutal de l'atteinte polyarticulaire
 - Œdème des mains et des pieds
 - Absence de FR
- PPR
 - Douleur bilatérale évoluant depuis au moins 1 mois et affectant au moins 2 des sites suivants :
 - Cou
 - Épaules ou région proximale des bras
 - Hanches ou région proximale des cuisses
 - Raideur matinale $>$ 1 heure
 - VS $>$ 40 mm à la 1^{re} heure



RS3PE vs PPR

Tous les patients ayant un RS3PE répondent aux critères de PPR

	RS3PE N = 28	PPR N = 123	p
Age	75,0	74,2	0,66
Sexe, Hommes	22 (78,6)	51 (41,4)	0,001
Durée d'évolution avt Dg (mois)	2,2	2,6	0,72
Tabac	11 (39,3)	19 (15,5)	0,008
Douleur et DM			
Epaules	25 (89,3)	110 (89,4)	1,0
Hanches/cuisses	11 (39,3)	91 (74)	0,001
Rachis cervical	12 (42,9)	56 (45,5)	0,836



RS3PE vs PPR

	RS3PE N = 28	PPR N = 123	p
Signes généraux	18 (64,3)	57 (46,3)	0,098
Fièvre $\geq 38^\circ$	10 (35,7)	24 (19,5)	0,08
Asthénie	5 (17,9)	31 (25,4)	0,47
Amaigrissement	8 (28,6)	20 (16,3)	0,175
Anorexie	3 (10,7)	12 (9,8)	1,0
Dépression	3 (10,7)	2 (1,6)	0,004
VS > 40 mm/h	23 (82,1)	110 (89,4)	0,33
VS, mm/h	79,6 \pm 33,2	84,4 \pm 32,7	0,486
CRP, mg/dl	7,1 + 4,9	8,4 + 7,2	0,39

RS3PE vs PPR

	RS3PE N = 28	PPR N = 123	p
Corticothérapie	27 (96,4)	110 (89,4)	0,306
AINS et corticothérapie	1 (3,6)	11 (8,9) 2 AINS	0,69
Corticothérapie posologie	12,0 (5,2)	13,8 (5,3)	0,08
Effets indésirables corticothérapie	10 (35,7)	26 (21,1)	0,14
Durée du traitement, mois	54,4	29,9	0,96
Rechute	7 (25)	29 (23)	0,39
cancers	2 (7)	7 (6)	0,67

Despite evidence that RS3PE is clinically distinct from PMR, we observed characteristics, treatment response, and outcomes like those expected in pure PMR



VEGF : Intérêt diagnostic ?

RS3PE : 5; PR : 13 (œdème : 4), PPR : 44; Horton : 18

Table 1 Characteristics of patients with a rheumatic disease and the controls

	Rheumatic disease (n = 80)	Control (n = 37)	P value (patients vs controls)
Age, years, mean ± SD	73.05 ± 8.03	73.35 ± 8.55	0.98
Sex, female/male	44/36	24/13	0.31
ESR, mm/h, mean ± SD	65.11 ± 32.01	35.60 ± 25.89	<0.001
CRP, mg/L, mean ± SD	80.79 ± 74.05	12.83 ± 19.92	<0.001
Platelets, Giga/L, mean ± SD	371.89 ± 119.56	262.50 ± 89.59	<0.001
Serum VEGF, pg/ml, median (ITQ)	849 (450.50–1 235.50)	484 (308–555)	<0.001
Plasma VEGF, pg/ml, median (ITQ)	86 (50.50–148.50)	67 (43–105)	0.16

SD standard deviation, ESR erythrocyte sedimentation rate, CRP C-reactive protein, VEGF vascular endothelial growth factor, ITQ interquartile

Bold is significant value

VEGF : Intérêt diagnostic ?

Table 2 Characteristics and levels of VEGF in the various rheumatic diseases

	RS3PE (n = 5)	RA (n = 13)	PMR (n = 44)	GCA (n = 18)	P value	Edematous forms (n = 10)	Non-edematous forms (n = 70)	P value
Age, years, mean ± SD	76.4 ± 9.56	71 ± 7.97	71.41 ± 7.43	76.44 ± 8.07	0.17	76 ± 8.42	72.63 ± 7.95	0.21
Sex, female/male	2/3	8/5	19/25	15/3	0.02 ^a	5/5	39/31	0.74
ESR, mm/h, mean ± SD	50.40 ± 29.84	61.67 ± 39.55	61.24 ± 30.35	82.44 ± 27.34	0.03 ^b	54.89 ± 31.14	66.50 ± 32.10	0.31
CRP, mg/L, mean ± SD	57 ± 35.95	113.62 ± 121.12	73.07 ± 63.11	82.63 ± 62.50	0.81	76.33 ± 54.91	81.38 ± 76.53	0.84
Platelets, Giga/L, mean ± SD	309.60 ± 58.796	334.33 ± 114.20	313.58 ± 104.71	432.56 ± 96.32	0.03 ^c	314.33 ± 63.69	379.29 ± 123.29	0.12
Serum VEGF, pg/ml, median (ITQ)	858 (801–1048)	590 (303–1117)	859.5 (413–1386.5)	882 (671–1131)	0.60	953 (712–1927)	844 (436–1160)	0.34
Plasma VEGF, pg/ml, median (ITQ)	79 (52–94)	90 (47–148)	67 (48–160.5)	120 (69–181)	0.57	108.5 (80.75–146.75)	78 (47–149)	0.58

^aSignificant difference ($p = 0.02$) between PMR and RA on the one hand and PMR and GCA on the other hand; ^bsignificant difference ($p = 0.03$) between GCA and RS3PE on the one hand and GCA and PMR on the other hand; ^csignificant difference ($p = 0.03$) between GCA and RA on the one hand and GCA and RS3PE on the other hand. VEGF vascular endothelial growth factor, RS3PE remitting symmetrical seronegative synovitis with pitting edema, RA rheumatoid arthritis, PMR polymyalgia rheumatica, GCA giant cell arteritis, SD standard deviation, ITQ interquartile, ESR erythrocyte sedimentation rate, CRP C-reactive protein



Prise en charge

- RS3PE
 - Prednisone : 10 mg plutôt que 15 mg
 - Hydroxychloroquine
- Polyarthrite rhumatoïde
 - Prise en charge thérapeutique initiale faisant plus souvent appel à la corticothérapie générale avec des ajustements thérapeutiques moins fréquents

Corticothérapie : risque infectieux

Etude cas témoins canadienne (PR > 65 ans; âge moyen 74 ans (70 - 79 ans)
45 jours avant infection (01/1985 - 12/2003)

	Cas 13634	Témoins 68170	RR
Corticothérapie dans les 45 j	37,9	32,6	1,20 (1,15 - 1,25)
< 5 mg	3,2	3,1	1,10 (0,99 - 1,22)
5 - 9,9 mg	17,8	17,1	1,10 (1,04 - 1,16)
10 - 14,9 mg	9,5	7,9	1,25 (1,17 - 1,34)
15 - 19,9 mg	2,7	2,1	1,26 (1,12 - 1,42)
≥ 20 mg	4,7	2,3	1,85 (1,68 - 2,05)

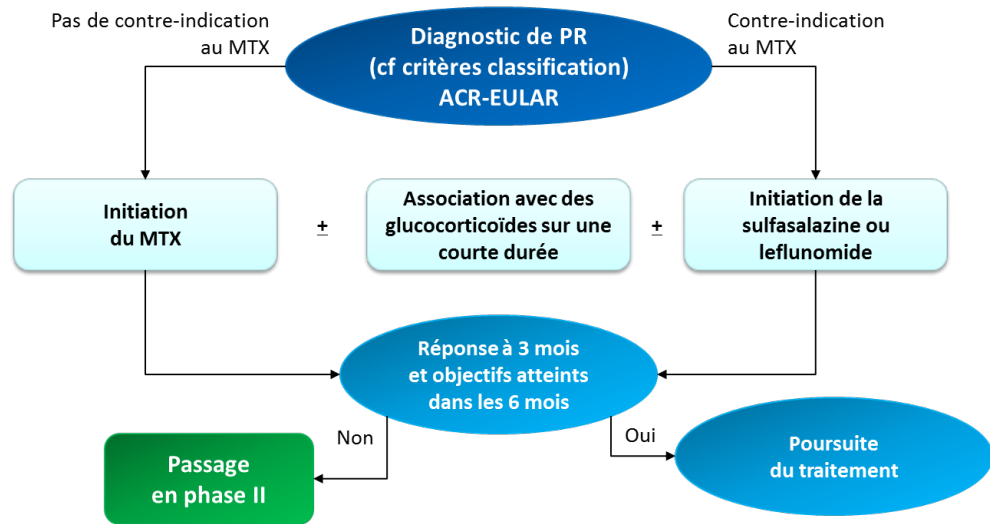
Corticothérapie : risque infectieux

Etude cas témoins canadienne (PR > 65 ans; âge moyen 74 ans (70 - 79 ans)
45 jours avant infection (01/1985 - 12/2003)

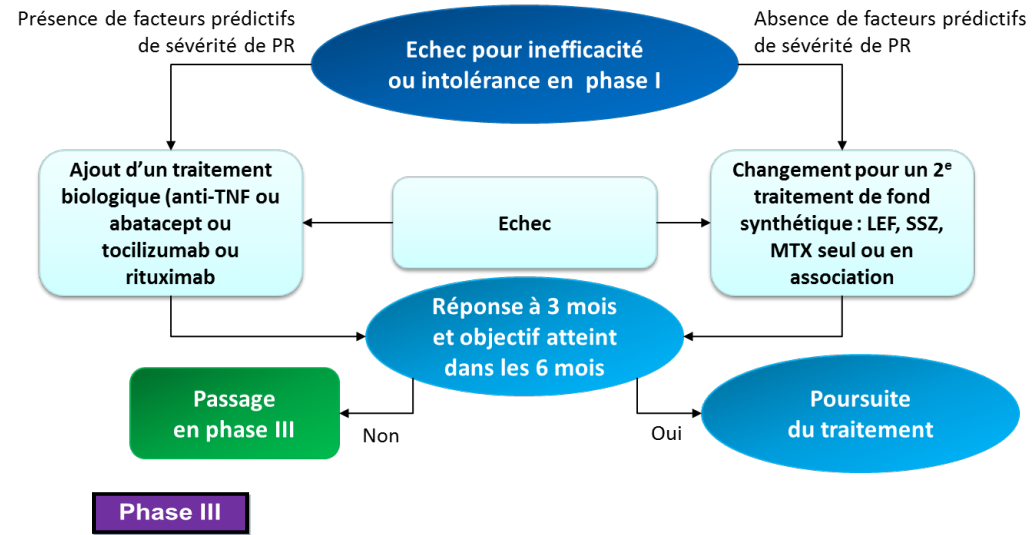
	RR (IC 95%)
5 mg depuis 7 jours	1,03 (1,02 - 1,11)
5 mg depuis 28 jours	1,11 (1,08 - 1,26)
5 mg depuis 3mois	1,30 51,21 - 1,45)
5 mg depuis 6 mois	1,46 (1,31 - 1,65)
5 mg depuis 1 an	1,55 (1,41 - 1,88)
5 mg depuis 3 ans	2,00 (1,63 - 2,26)
30 mg depuis 1 mois	1,84 51,58 - 4,00)

Quelle prise en charge de la PR du sujet âgé?

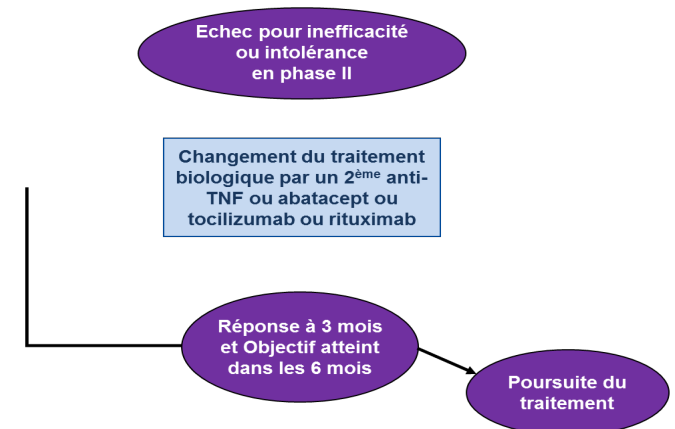
Stratégies thérapeutiques dans la PR débutante



Phase II



Phase III





Méthotrexate

- **Méta analyse**
 - 11 essais
 - 496 patients
 - Age > 60 ans : 31%
 - Efficacité clinique et biologique : identiques
 - Maintien thérapeutique plus faible que chez le sujet jeune
 - Effets secondaires : corrélés altération de la fonction rénale
 - MDRD, Cockcroft-Gault, CKD-EPI
 - www.paris-nord-sftg.com
 - < 15 ml/mn : MTX contre indiqué
 - 15 -60ml/mn
 - Posologie initiale : 2,5 mg à 7,5 mg/semaine
 - Posologie maximale : 12,5 mg/semaine
 - Ajustement fonction rénale : 50% des cas
 - AINS : surveiller la fonction rénale
- Administration systématique d'acide folique

Bressolle F et al, J Rheumatol, 1997

J Rheumatol, 1995

Wolfe F et al, J Rheum 1991

Bologna C et al, Br J Rheumatol, 1996

Vincent K A, Rheum Dis 2000



Autres traitements de fond

- Léflunomide
 - Etude rétrospective 90 patients (40 > 65 ans)
 - Efficacité, durée du maintien et effets indésirables : identiques
- Salazopyrine
 - Efficacité et tolérance : identiques
- Hydroxychloroquine
 - Posologie : 6,5 mg/kg/j
 - Toxicité accrue
 - Insuffisance rénale
 - Hépatopathie
 - Augmentation de la masse grasse

Alivernini S drugs aging, 2009

Wilkieson C Q J Med, 1993

Rigaudiere F J Fr Ophtalmol, 2004



Anti-TNF

- Efficacité un peu moindre des anti-TNF chez le sujet âgé : essais thérapeutiques, registres
- Tolérance
 - Infections
 - Plus d'infections mais du même ordre que chez les patients recevant un placebo
 - Patients à traiter pour avoir une infection sérieuse durant les 6 1ers mois
 - < 65 ans : 25 patients
 - > 65 ans : 19 patients

Anti-TNF : risque infectieux

	PR infectées 20,575	PR non infectées 102 860	OR (IC 95%)
Age > 65 ans			
Anti-TNF			
Actuel	129 (0,6)	169 (0,2)	1,60 (1,19 – 2,15)
Passé	28 (0,1)	57 (0,1)	1,97 (1,10 – 3,52)
Corticothérapie			
≤ 5 mg/j	2091 (10,2)	2 519 (2,4)	3,96 (3,67 – 4,27)
6 – 9 mg/j	541 (2,6)	562 (0,5)	4,28 (3,70 – 4,96)
10 – 19 mg/j	1 526 (7,4)	1 167 (1,1)	5,98 (5,42 – 6,59)
≥ 20 mg/j	1 569 (7,6)	1 195 (1,2)	7,57 (6,87 – 8,34)
Passée	4 978 (24,2)	14 711 (14,3)	2,28 (2,17 – 2,39)

Anti-TNF : cardiovasculaire

- Insuffisance cardiaque :
 - MEDICARE (âge > 65 ans) 1,7 (1,07 - 2,69)
- IDM, AVC
 - Age moyen 82 ans 3501 PR et 9460 contrôles

	IDM et AVC	IDM	AVC
MTX	1,0	1,0	1,0
Biothérapies (monothérapie)	1,0 (0,5-1,9)	1,7 (0,5-5,7)	1,5 (0,6-4,1)
Biothérapies et MTX	0,8 (0,3-2,0)	1,8 (0,5-6,8)	1,3 (0,4-4,0)
Corticothérapie(monothérapie)	1,5 (1,1-2,1)	1,5 (0,9-2,5)	1,7 (1,1-2,6)
Corticothérapie et autres tt de fond (MTX, biothérapies exclus)	1,3 (0,8-2,0)	1,1 (0,5-2,2)	1,5 (0,9-2,6)



Anti-TNF : mortalité

- Cancers : pas de sur risque essais thérapeutiques et registres
 - ARTIS sujets > 75 ans OR 1,03 (0,73 - 1,5)

Mortalité (bases de données américaines)

	Anti-TNF	Traitement de fond	HR
PR toutes	21 260	10651	0,94 (0,86 – 1,04)
Age > 75 ans	2742	1469	0,89 (0,76 – 1,03)
> 2 comorbidités	8655	4321	0,87 (0,72 – 1,05)



Biothérapies non anti-TNF

- Données moins nombreuses :
 - Abatacept, Tocilizumab, Rituximab
- Efficacité identique ou discrètement diminuée sujets très âgés (> 75 ans)
- Tolérance : effet âge?

SeKiguchi M, Jrheum, 2016
Lahaye C, Rheumatology (Oxford), 2015
Pers YM, Joint Bone spine, 2015
Specker C, Ann Rheum Dis 2016;75 (Suppl2): 504
Payet S, Arthritis res care, 2014
Wendler J, Arthritis Research therapy, 2014



Anti-TNF ou biologique non anti-TNF en 1^{ère} ligne de biothérapie?

Evènements cardiovasculaires lors de l'introduction d'une première biothérapie ?

47 193 PR (> 65 ans) sans maladie cardiovasculaire initiant un premier traitement biologique

HR IDM des anti TNF par rapport à l'abatcept

Tous les anti-TNF : 1,3 (1,0 -1,6)

Etanercept :1,3 (1,0 - 1,8)

Infliximab : 1,3 (1,0 - 1,6)

HR IDM ou revascularisation coronarienne du TCZ par rapport à l'abatcept : 0,64 (0,41 -0,99)

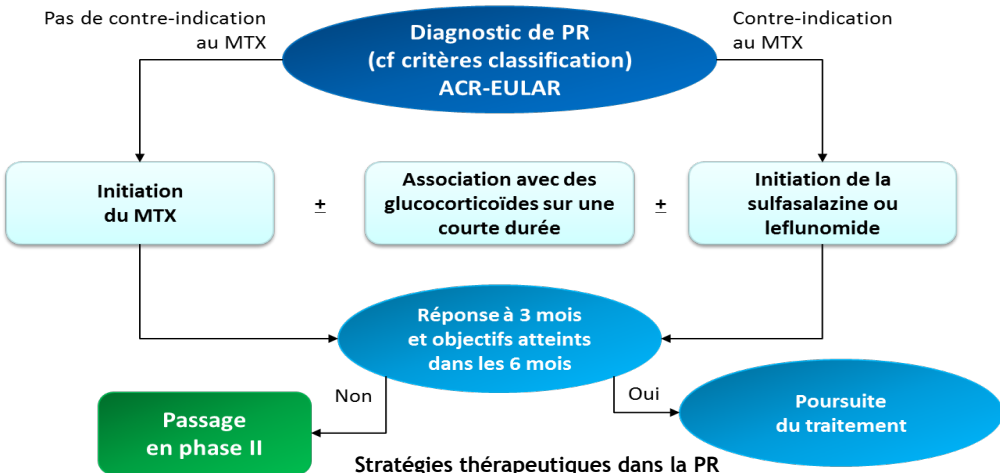


Biothérapies et PR du sujet âgé

Messages clefs

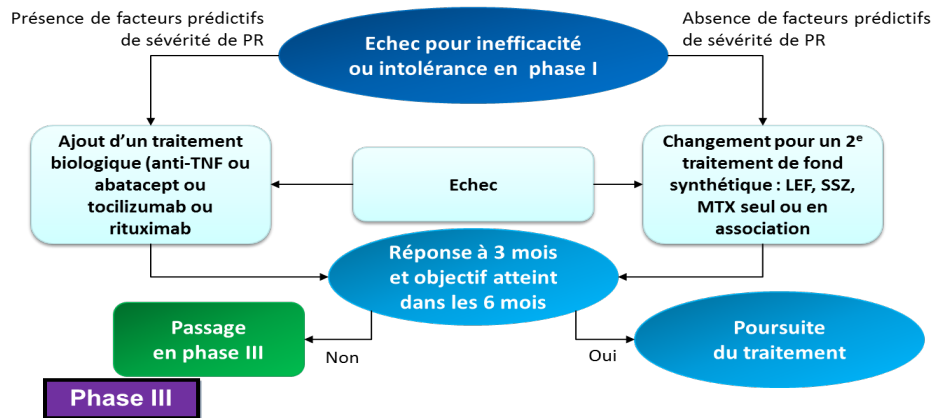
- Efficacité moindre
 - Anti-TNF : Effet âge ou effet comorbidités?
 - Efficacité supérieure des Anti-TNF association avec le MTX sur la progression structurale
- Tolérance
 - Plus d'infections : effet biologique ou effet âge
- Pas de critère clair pour décider du premier traitement biologique en première ligne de biothérapie

Stratégies thérapeutiques dans la PR débutante

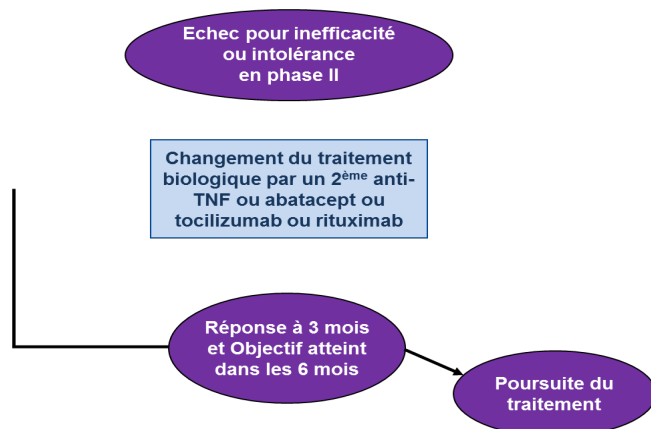


Phase II

Stratégies thérapeutiques dans la PR en insuffisance de réponse au MTX



Phase III



Quelle prise en charge de la PR du sujet âgé?

Identique en restant vigilant !

Le concept de Fragilité

- Perte de poids $\geq 5\%$ / an
- Fatigue subjective: Epuisé ou fatigué en permanence ou fréquemment?
- Activité physique: Aucune activité physique ou moins de 1 à 2 marches / semaine
- Vitesse de marche: Difficultés à marcher 100 mètres
- Force « grip strength »

3 ou plus = « Frail »

1 ou 2 = « pre frail »

0 = « non fragile »

Frail

- Risque d'infection
- Risque de chute
- Risque d'hospitalisation
- Risque de décès

Recommandations SFR 2014

Anti-TNF

SpA axiale

Réponse AINS insuffisante

ET

BASDAI $\geq 4^*$
ou
ASDAS $\geq 2.1^*$

SpA périphérique Articulaire

Réponse AINS insuffisante

ET ≥ 1 DMARD

ET

NAG et NAD $\geq 3^{**}$

SpA périphérique Enthésitique

Réponse AINS insuffisante
Et \pm infiltration

ET

-Signes objectifs d'inflammation
-Douleur ≥ 5 (item 4 du BASDAI)

ET

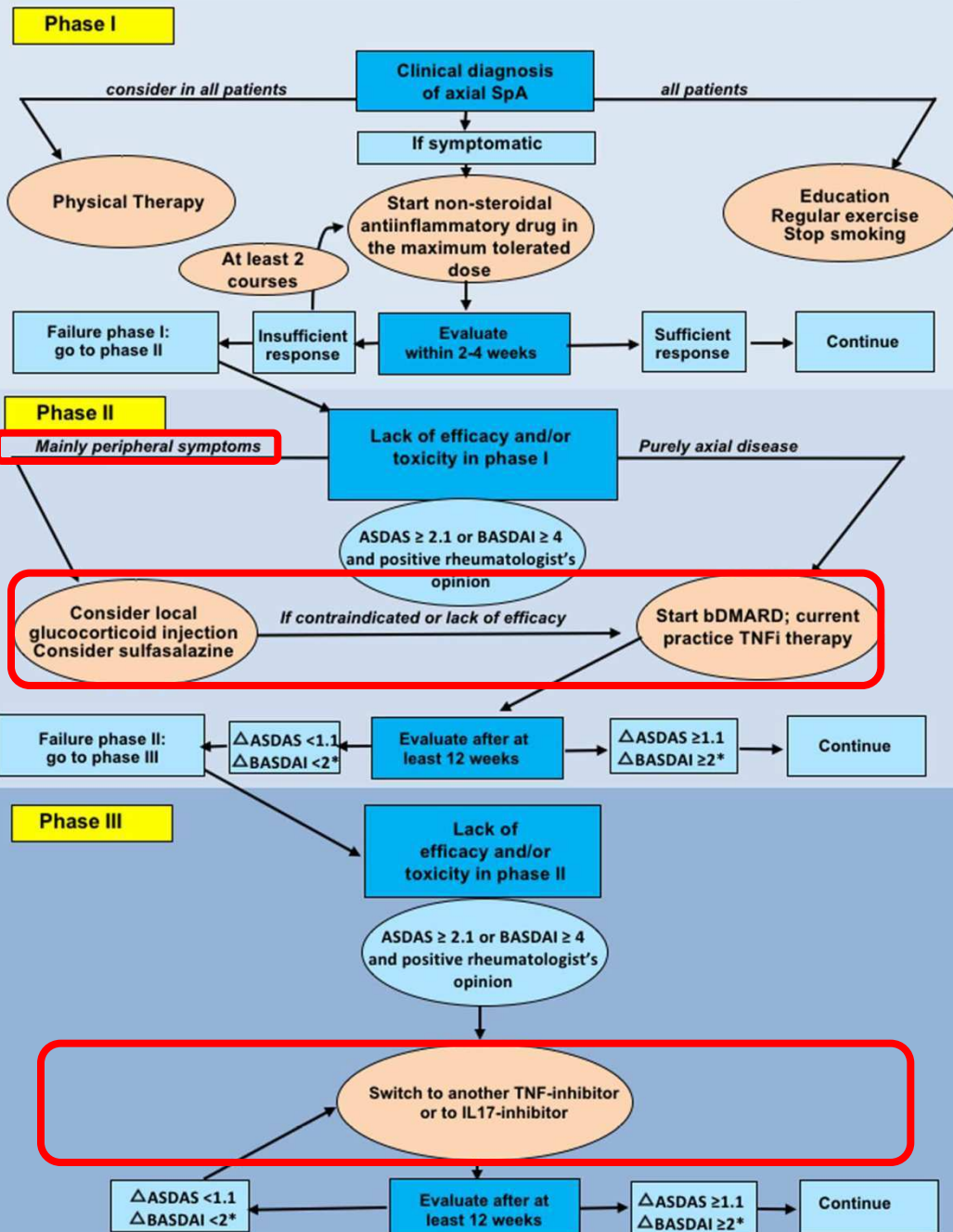
Signes objectifs d'inflammation (synovites, CRP, imagerie).
En leur absence : avis d'experts, prenant en compte également l'existence et l'évolutivité de manifestations extra articulaires (uvéïte, MICI, psoriasis), l'évolution structurale et le retentissement fonctionnel

*Valeur plus basse en cas de prise quotidienne de dose maximale d'AINS et risque cardio vasculaire

** nombre inférieur si coxite ou arthrite réfractaire aux infiltrations ou progression radiographique

BASDAI, ASDAS, NAD, NAG, CRP : constatés à 2 visites à 1 mois d'intervalle

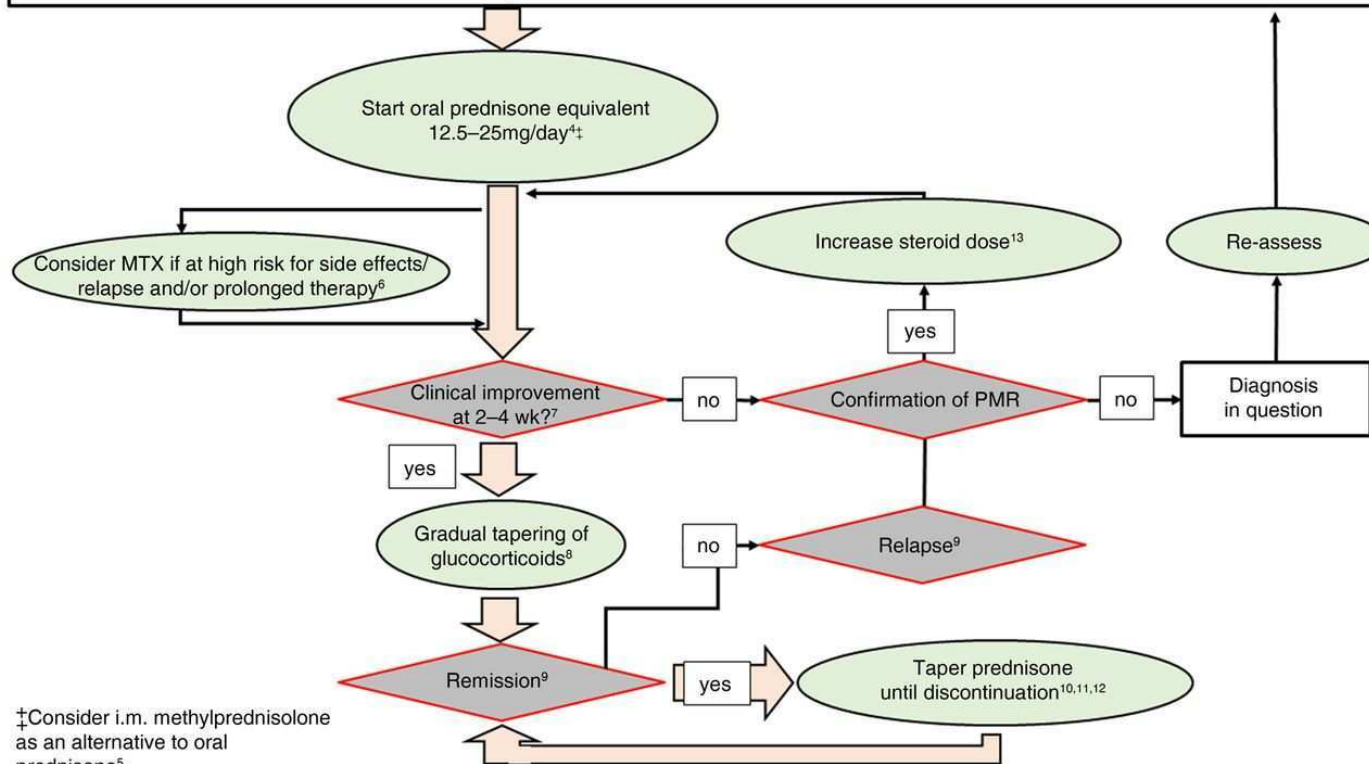
ASAS-EULAR 2016 RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS



Quelle prise en charge de la PPR ?

Patient fulfilling PMR case definition (primary or secondary care)

1. Assess comorbidities¹, other relevant medications and other risk factors for steroid related side effects²
2. Assess possible risk factors for relapse/prolonged therapy³
3. Consider specialist referral (experience or risk of side-effects, relapse/prolonged therapy and/or atypical presentation)
4. Document minimal clinical and laboratory dataset

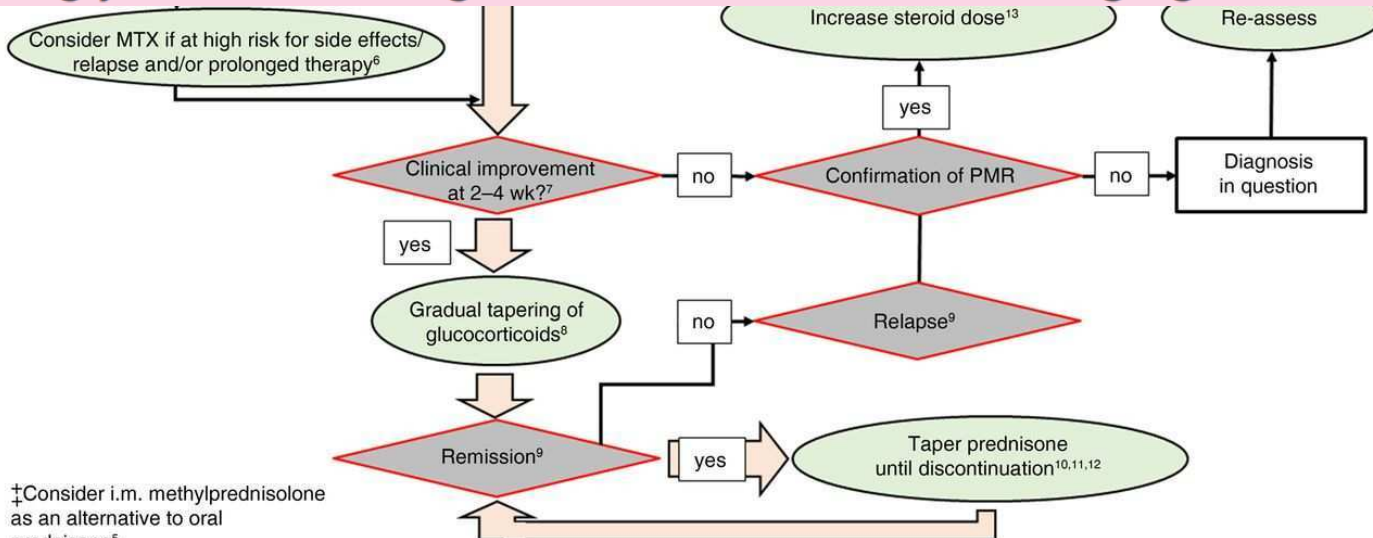


PPR : Recommendations EULAR/ACR

- Patient fulfilling PMR case definition (primary or secondary care)
1. Assess comorbidities¹, other relevant medications and other risk factors for steroid related side effects²
 2. Assess possible risk factors for relapse/prolonged therapy³
 3. Consider specialist referral (experience or risk of side-effects, relapse/prolonged therapy and/or atypical presentation)
 4. Document minimal clinical and laboratory dataset

Start oral prednisone equivalent
12.5–25mg/day^{†‡}

8. The panel strongly recommends against the use of TNF α blocking agents for treatment of PMR.



† Consider i.m. methylprednisolone as an alternative to oral prednisone⁵

Tocilizumab et PPR : études rétrospectives

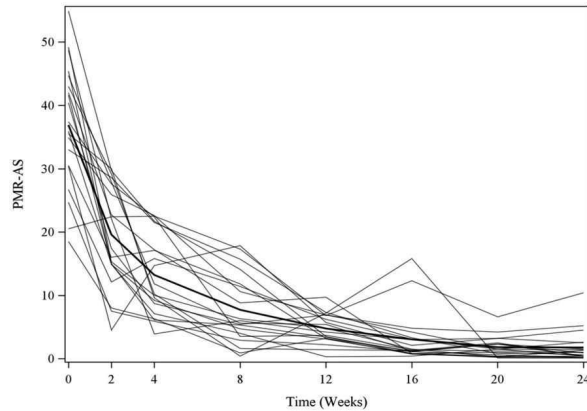
Table 1 Characteristics of patients with PMR treated by TCZ

Author/reference	N	Age (years)/sex	Immunosuppressive agent before starting TCZ	Prednisone-equivalent/day before starting TCZ	TCZ dosage and duration of treatment	Results	Onset of response	Adverse events
Macchioni <i>et al</i> ²²	2	79, F 87, F	No	No CS (declined by the patients)	8 mg/kg 2–6 months	1 responder	2 months	No
Mori and Koga ²³	3	55, F 67, F 55, F	MTX=1 (8 mg/week) SLZ=1	5–10 mg	8 mg/kg 2–6 months	Remission	1 month	No
Unizony <i>et al</i> ²⁴	1	ND	No	20 mg	8 mg/kg ND	Remission	2–3 months	No
Hagihara <i>et al</i> ²⁵	1	85, F	No	10 mg	8 mg/kg ND	Remission	1 month	No
Izumi <i>et al</i> ²⁶	13	74 (mean), 11F, 2 M	MTX=7 (mean 8.3±2.1) mg/week	6 mg	8 mg/kg 12–96 months	Remission for all	2 months	1 infection, 1 thrombocytopenia, 1 leucopenia
Toussirot <i>et al</i> ²⁷	7	73 (mean) 1F, 6 M	MTX=6 (mean 12.5±1.5) LFM=1, anti-TNF=2	20.5 mg	8 mg/kg 2–22 months	5 responders	1–3 months	No

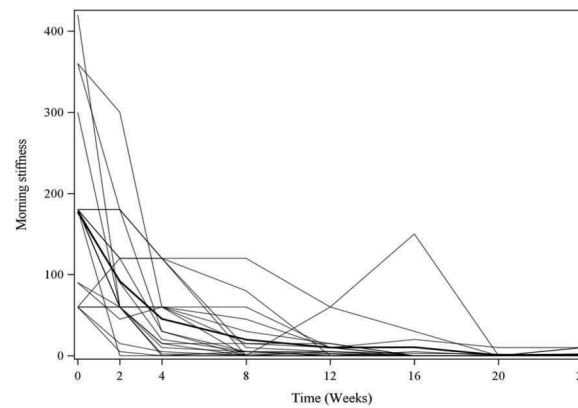
27 Patients : 22 patients répondeurs !

Tocilizumab et PPR : études Prospectives

PMR-AS



DM



Epargne cortisonique

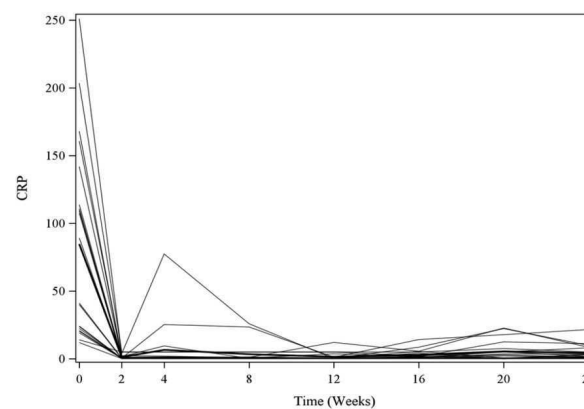
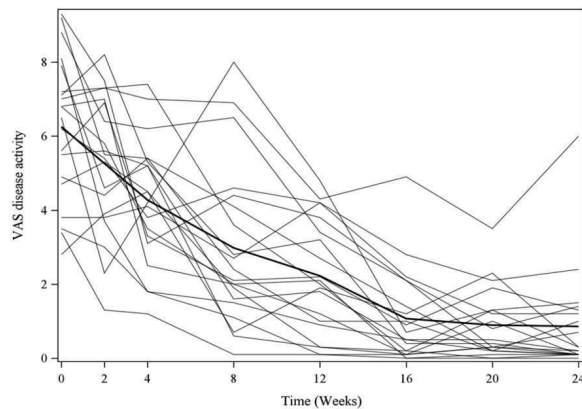
808mg

Vs

1704 mg (15 mg)

Vs

2705 mg (0,3 mg/kg)



EVA activité

CRP



Tocilizumab et PPR : études Prospectives

PPR (critères ACR/EULAR) Prednisone < 1 mois Décroissance standardisée TCZ 8 mg/kg 1 an	Patients traités par TCZ (n = 10) 9 évaluables	Groupe Comparateur (n = 10) 10 évaluables	
Age/ Sexe (F , %)	68 ± 8,5 / 50	72 ± 10,7 / 50	
VS (mm à la 1 ^{ère} h)	63,2 (13 – 116)	62,5 (30-125)	
CRP (X par rapport à valeur sup)	3, 8 (1,3 – 6,0)	9,7 (1,1 – 22,2)	
Rémission à 6 mois sans PDN (n, %)	9 (100)	0 (0)	< 0,0001
Rechute à 12 mois (n, %)	0 (0)	6 (60)	0,03
Dose cumulée de PDN (mg; moy + SD)	1,08 + 301,3	2,56 + 1,35	0,01
Durée exposition à la PDN (Mois); moy + SD	3,9 ± 0,9	14,1 ± 6,0	0,002



Tocilizumab et PPR : études Prospectives

- Effets indésirables (groupe traité par TCZ)
 - Réaction à la perfusion : 1 (arrêt traitement)
 - Infection tractus respiratoire supérieur (faible à modérée) : 5 patients
 - Neutropénie : 1 patient sans épisode infectieux



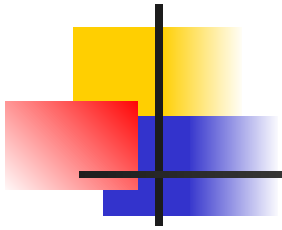
TCZ et PPR et MH

- Efficacité du TCZ dans la maladie de Horton
 - Essai phase 2
 - Essai phase 3 : *GIACTA*
- Quelle place pour le TCZ dans la PPR et la maladie de Horton?
 - Première intention : en monothérapie avec relais par une faible dose de corticoïdes chez les patients ayant des comorbidités ou à risque de comorbidités (ostéoporose, diabète..)
 - Seconde intention : en cas de corticodépendance
 - En cas d'échec ou d'intolérance au MTX
 - avant le MTX?



Rhumatismes « oedémateux »

	RS3PE	PR	PPR	LOPS
Localisation	Ténosynovites Polyarthrite symétrique Atteinte des ceintures	Ceinture (25%) Polyarthrite distale	Ceintures Polyarthrite distale	Oligoarthrite asymétrique
Oedèmes	Mains (95%) et pieds (45%)	mains	Mains	Pieds
Imagerie	Ténosynovites des extenseurs	synovites	Bursite sous deltoïdienne Bursite trochantérienne	
Enthésopathie	Non	Non	Non	Oui
AEG	Oui	Oui	Oui	Oui
inflammation	Marqué	Marqué, inconstant (75%)	Marqué	Marqué
Génétique	HLA-A2 et B7	HLA-DR4	HLA-DR4	HLA-B27
traitement	Corticothérapie (10 - 15 mg)	MTX (ou léflunomide, SZP) puis biothérapies	Corticothérapie (12,5 -25 mg) MTX, TCZ	AINS (SZP, MTX) Biothérapies
Évolution	Guérison en un an à 18 mois	Chronique	Cela dépend...	Chronique
Rechutes	Non	Oui	Cela dépend...	Oui



Tocilizumab et MH

Author/ reference	N	Age (years)/ sex	Immunosuppressive agent before starting TCZ	Prednisone-equivalent/day before starting TCZ	TCZ dosage and duration of treatment	Results	Onset of response	Adverse events
Kieffer <i>et al</i> ²⁹	3	73, F 70, F 7, F	MTX=2 (15 mg/week) anti-TNF α =1	6–30 mg	8 mg/kg 3–17 months	Remission	1–2 months	1 death caused by cardiogenic shock and septicaemia
Vinit <i>et al</i> ³⁰	1	63, F	MTX (20 mg/week)	20 mg	8 mg/kg 3 months	Remission	1 month	No
Unizony <i>et al</i> ²⁴	7	69 (NA)	MTX=3 (dosage ND) AZA=1 anti-TNF α =2 CYC=3	20 mg	8 mg/kg (4 mg/kg in 2 cases) ND	Remission	2–3 months	Leucopaenia N=4 liver cytolysis N=4 Death (myocardial infarction) N=1
Beyer <i>et al</i> ³¹	3	79, F 72, F 71, F	AZA=1, mycophenolate mofetil=1	30 mg	8 mg/kg 6 months	Remission	Rapid (no precision)	NA
Seitz <i>et al</i> ³²	5	70 (mean) 3F, 2 M	No	30 mg	8 mg/kg 4–7 months	Remission	2 months	No
Christidis <i>et al</i> ³³	1	63, F	MTX (dosage ND), AZA	60 mg	8 mg/kg 6 months	Remission	1 month	neutropaenia
Evans <i>et al</i> ³⁴	8	70 (mean) 4 F, 4 M	LFM N=3	24.6 mg	8 mg/kg 34 months	Clinical improvement N=1	ND	1 neutropaenia 1 infection (empyema)
Loricera <i>et al</i> ³⁵	22	69 (mean) 17F, 5 M	Immunosuppressive drugs=19 (MTX=18 dosage ND; AZA=1; LFM=1) Anti-TNF α N=2 RTX=1 ABA=1	26 mg	8 mg/kg 12 months	Clinical improvement N=20 No change in visual impairment N=2	1 month	1 death (stroke) 2 neutropaenia 1 pneumonia
Régent <i>et al</i> ³⁶	34	70.5 (mean) 27 F, 7 M	Immunosuppressive drugs=20 (MTX=18 dosage ND; AZA=1; LFM=1; dapsonne=1) anti-TNF α N=4 anti-IL-1=1	26 mg	8 mg/kg (4 mg/kg N=1) 13 months	Responders N=28 Non-responders N=6	1–2 months	Neutropaenia N=3 infections N=2 (one death due to septic shock) liver cytolysis N=1

84 patients : 76 patients répondeurs



Tocilizumab et MH : 1^{er} essai randomisé

- Horton
 - De novo ou en Rechute
 - Diagnostic : BAT ou angio IRM
 - VS > 40 mm et CRP > 20 mg/l
- Tocilizumab (8 mg/kg) ou placebo : 13 perfusion mensuelles
- Prednisone
 - 1 mg/kg
 - Décroissance
 - 0,1 mg/kg/j chaque semaine entre S2 et S8
 - 0,05 mg/kg/j chaque semaine entre S9 et S12
 - 1 mg/kg/j chaque mois jusqu'à l'arrêt
- Traitements concomitants : aspirine 100 mg/j ; pantoprazole 40 mg/j ; calcium 1 g/j ; vitamine D 800 UI/j ; ibandronate 3 mg i.v. tous les 3 mois

	TCZ (n = 20)	Placebo (n = 10)
Âge à l'inclusion (ans)	71,3	68,8
Femmes	13/20 (65%)	8/10 (80%)
Nouveau diagnostic	16/20 (80%)	7/10 (70%)
VS	69,0 (45,5 – 80,0)	40,0 (27,3 – 68,8)
CRP	25,5 (16,8 – 50,3)	39,0 (23,5 – 64,3)

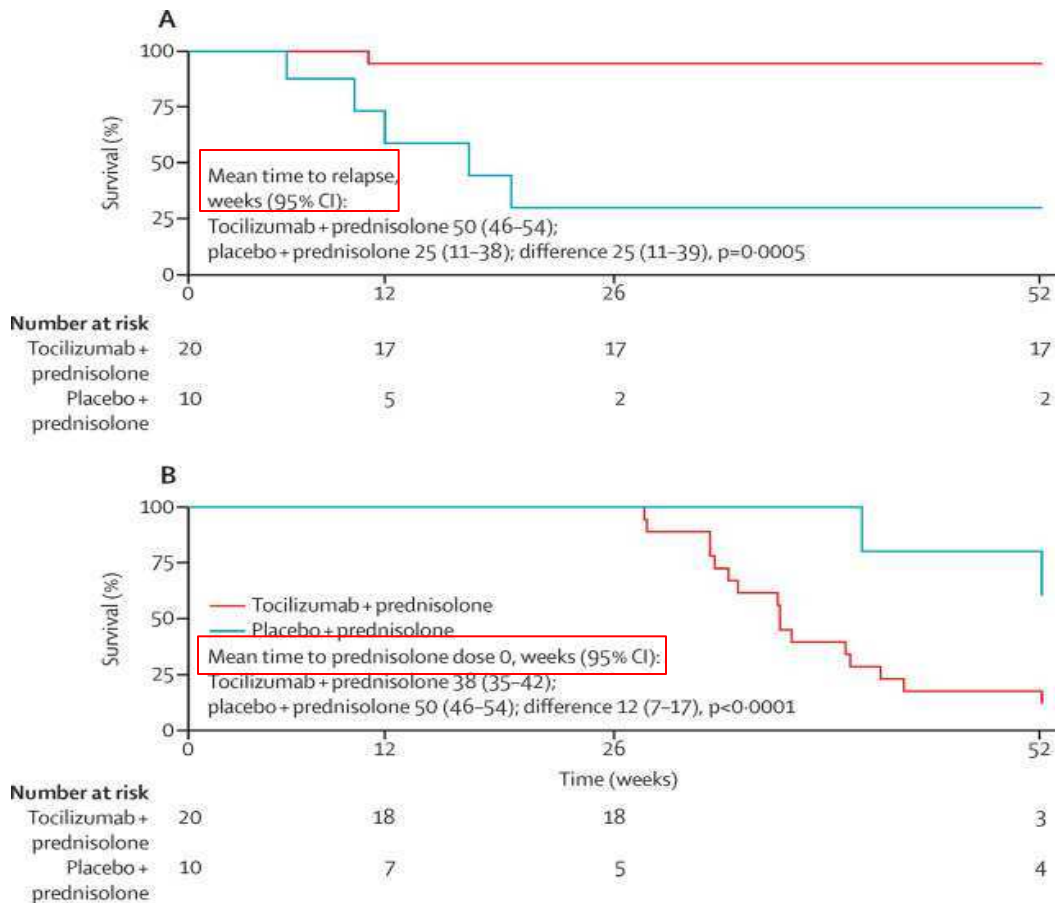


Tocilizumab et MH : 1^{er} essai randomisé

- Critère principal
 - Rémission complète à S12 sans symptômes de MH avec une VS et une CRP normale à une posologie de prednisone de 0,1 mg/Kg/j
 - Critères secondaires
 - Maintien sans rechute à S52
 - Survenue de la première rechute après la rémission
 - Posologie cumulée de PDN

	TCZ (n = 20)	Placebo (n = 10)	P
Rémission complète S12	17 (85%)	4 (40%)	0,03
Rémission complète S52	17 (85%)	2 (20%)	0,001
PDN cumulée S12 (mg/kg)	34 (32 – 35)	36 (34 – 39)	0,047
PDN cumulée S26 (mg/kg)	41 (39 – 46)	66 (52 – 75)	0,0015
PDN cumulée S 52 (mg/kg)	43 (39 – 52)	110 (88 – 150)	0,0005

Tocilizumab et MH : essai randomisé



	Tocilizumab plus prednisolone (N=20)	Placebo plus prednisolone (N=10)
Number of adverse events	26 (15 patients)	23 (7 patients)
Serious adverse events	7 (7 patients)	10 (5 patients)
Cardiovascular disease	1	5 (1 cardiovascular-related death)
Gastrointestinal disease	4	1
Osteoporotic fracture	1	3
Musculoskeletal disease	5	8
Glucocorticoid-related hyperglycaemia and myopathy	3	3
Infectious disease	10	1
Skin disease	1	2
Cystic lesion mamma	1	0

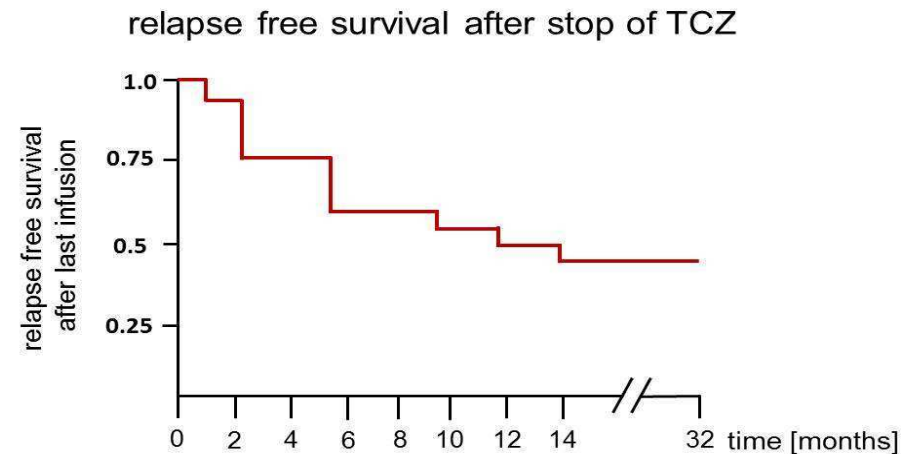
The list of serious adverse events is shown in the appendix.

Table 3: Adverse events

TCZ: perforation ulcère, hépatopathie, hémorragie digestive
PDN: perforation sigmoïdienne

Tocilizumab et MH : la suite de l'essai..

- A la fin de l'essai : 18/20 en rémission sans corticoïdes
- Rechute : 11/20
 - Absence de complications vasculaires majeures
- Traitement
 - Reprise de la corticothérapie
 - 6/11 reprise du tocilizumab



Ces données suggèrent que le traitement initial ne devra pas être interrompu trop précocement (18 mois de traitement ?)