

Maladies immuno-inflammatoires en rhumatologie

Update 2017

Prof Pierre-André Guerne

Service de rhumatologie

Dr Yves Jackson

Service de médecine de premier recours

Mme B. 55 ans

- Anamnèse
 - Douleurs articulaires-musculaires progressives depuis environ 3 ans
 - Douleurs rachis sans horaire clair.
 - Faiblesse musculaire (difficultés majeures pour monter les escaliers, faire le ménage et les courses)
 - Fatigue
 - Syndrome sec
 - Pas constaté de rougeur ni de gonflement articulaire
- Status
 - Expression triste et déprimée
 - Bouche très sèche
 - Téguments sp
 - Articulations toutes douloureuses, mais sans tuméfactions
 - Douleurs diffuses à la palpation du rachis (muscles para spinaux)
 - Palpation musculaire diffusément douloureuse
 - Force (biceps et quadriceps) 5/5
 - Points de FM: 18/18
 - Status neurologique sp

Hypothèses

- Quels grands diagnostics différentiels (groupes) évoquez-vous?

Grands groupes de rhumatismes inflammatoires

- Diagnostic
 - Démarche
 - Outils
 - Pièges
 - « Trucs »

Mme B. 55 ans

- **Anamnèse**
 - Douleurs articulaires-musculaires **progressives** depuis environ 3 ans
 - Douleurs rachis sans horaire clair.
 - **Faiblesse musculaire (difficultés majeures pour monter les escaliers, faire le ménage et les courses)**
 - Fatigue
 - **Syndrome sec**
 - Pas constaté de rougeur ni de gonflement articulaire
- **Status**
 - Expression triste et déprimée
 - **Bouche très sèche**
 - Téguments sp
 - **Articulations toutes douloureuses, mais sans tuméfactions**
 - **Douleurs diffuses à la palpation du rachis (muscles para spinaux)**
 - **Palpation musculaire diffusément douloureuse**
 - Force (biceps et quadriceps) 5/5
 - Points de FM: 18/18
 - Status neurologique sp

Grandes étiologies – groupes

- Polyarthrite(s) rhumatoïde(s)
- Spondylarthrites
- Connectivites
- Fibromyalgie - syndromes fibromyalgiques ???

Principaux diagnostics différentiels - groupes

- Polyarthrite(s) rhumatoïde(s)
- Spondylarthrites
- Connectivites
 - Lupus, Sjögren, PM-DM, connectivites mixtes, connectivites indiff.
- Maladie « rares »
 - Vasculites
 - PAN
 - Vasculites à ANCA's
 - Behçet
 - Artérite giganto-cellulaire-polymyalgia
 - Infections avec arthromyalgies-polyarthrites
 - Sarcoidose
 - Maladie de Still
 - ...

Grandes étiologies – groupes : sémiologies

- Polyarthrite(s) rhumatoïde(s)
- Spondylarthrites
- Connectivites
- Fibromyalgie - syndromes fibromyalgiques

Grandes étiologies – groupes : sémiologies

- Polyarthrite(s) rhumatoïde(s)
 - Douleurs +/- tuméfactions polyarticulaires, symétriques
- Spondylarthrites
 - Douleurs +/- tuméfactions oligo-articulaires asymétriques et/ou rachialgies inflammatoires, douleurs enthésitiques
- Connectivites
 - Arthralgies, +/- tuméfactions, myalgies, douleurs diffuses, syndrome sec, atteintes d'organes
- Fibromyalgie - syndromes fibromyalgiques
 - Douleurs diffuses +/- centrées sur les articulation, les muscles et les insertions

Grandes étiologies – groupes : pathologie

- Polyarthrite(s) rhumatoïde(s)
 - Douleurs +/- tuméfactions polyarticulaires, symétriques
- Spondylarthrites
 - Douleurs +/- tuméfactions oligo-articulaires asymétriques et/ou rachialgies inflammatoires, douleurs enthésitiques
- Connectivites
 - Arthralgies, +/- tuméfactions, myalgies, douleurs diffuses, syndrome sec, atteintes d'organes
- Fibromyalgie - syndromes fibromyalgiques
 - Douleurs diffuses +/- centrées sur les articulation, les muscles et les insertions

Grandes étiologies – groupes : pathologie

- Polyarthrite(s) rhumatoïde(s)
 - Douleurs +/- tuméfactions polyarticulaires, symétriques
 - **Synovites**
- Spondylarthrites
 - Douleurs +/- tuméfactions oligo-articulaires asymétriques et/ou rachialgies inflammatoires, douleurs enthésitiques
 - **Arthro-enthésites - spondyliites**
- Connectivites
 - Arthralgies, +/- tuméfactions, myalgies, douleurs diffuses, syndrome sec, atteintes d'organes
 - **Synovites, myosites, neuropathies, autres ?**
- Fibromyalgie - syndromes fibromyalgiques
 - Douleurs diffuses +/- centrées sur les articulation, les muscles et les insertions
 - **???**

| | PR | SpA | Connectivites | FM |
|-----------------------------------|---|---|--|----------|
| Douleurs | Polyarticulaires Tendineuses Cervicales | Oligoarticulaires Enthésitiques Musculaires Rachidiennes | Polyarticulaires Musculaires Tendineuses Neuropathiques | Diffuses |
| Rachialgies | Cervicales | Cervicales Thoraciques Lombaires Sacro-coccyg. | Diffuses (musculaires) | Diffuses |
| Manifestations extra-articulaires | +/- | +/- | +++/- | ++/- |
| ↑ VS | ++ | ++/- | ++/- | - |
| ↑ CRP | ++ | +/- | +/- | - |
| Auto AC | ++/- | - | +++/- | - |
| Marqu. génét. | | HLA-B27 | | |



Mme B. 55 ans – Groupe ?

| Place de la radiologie | PR | SpA | Connectivites | FM |
|------------------------|--|----------------------------|---|----|
| Radiographie conv. | + (Diagnostic) Suivi | + (Diagnostic) Suivi | +/- Diagnostic (suivi) | |
| US | +++ Diagnostic Suivi | ++ Diagnostic Suivi | ++ Diagnostic Suivi | |
| IRM | + (Articulations) Manif extra-artic | +++ Diagnostic Suivi | ++ Manif extra-artic | |
| Scanner | - | + (Erosions SI) | ++ Manif extra-artic (<u>thoracique</u>) | |



Mme B. 55 ans – Connectivite ? FM ?

- **Anamnèse**
 - Douleurs articulaires-musculaires progressives depuis environ 3 ans
 - Douleurs rachis sans horaire clair.
 - Faiblesse musculaire (difficultés majeures pour monter les escaliers, faire le ménage et les courses)
 - Fatigue
 - **Syndrome sec**
 - Pas constaté de rougeur ni de gonflement articulaire
- **Status**
 - Expression triste et déprimée
 - **Bouche très sèche**
 - Téguments sp
 - Articulations toutes douloureuses, mais sans tuméfactions
 - Douleurs diffuses à la palpation du rachis (muscles para spinaux)
 - Palpation musculaire diffusément douloureuse
 - Force (biceps et quadriceps) 5/5
 - Points de FM: 18/18
 - Status neurologique sp

Connectivites ?

Connectivites !

- Lupus
- Sjögren
- Polymyosites-dermatomyosites
- Sclérodemie
- Connectivite mixte
- Connectivites indifférenciées

Connectivites !

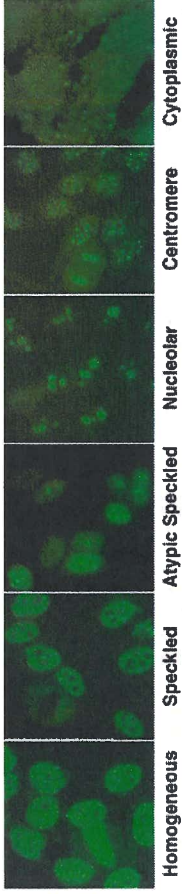
- Maladies auto-immunes
 - Auto-anticorps anti-nucléaires (FAN)
 - Atteintes musculosquelettiques multiples +/- atteintes d'organes

Lupus ? (prév 1/1500-2000)

- Arthrites-arthralgies
- +/- Rash
- Fatigue
- +/- Atteintes d'organes
 - Rénales, cérébrales



Lupus



- **FAN**
 - +/- anti-ADN +/- autres auto AC (Sm, SSa, SSB, RNP, ...)
- AC antiphospholipides
 - AC anti-B2 GP1
 - AV anti-cardiolipine
 - Lupus anticoagulant

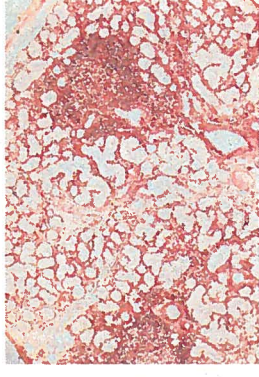
Polymyosites-dermatomyosites ?



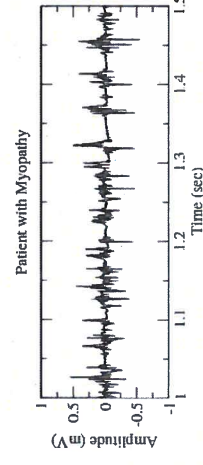
- +/- Myalgies
- +/- Faiblesse musculaire
- +/- arthr-arthromyalg
- **+/- Atteintes pulm**
- **+/- Cancer associé**
- +/- Rash
- +/- Fatigue
- +/- Élévation des CK, LDH, aldolase
- +/- FAN

Sjögren ? (prév 1/1500-2000)

- Syndrome sec
- Arthrites-arthromyalgies
- Fatigue
- +/- atteintes d'organes
- +/- FAN
- +/- anti-SSa-SSb



Polymyosites-dermatomyosites ?



Small amplitudes,
brief, polyphasic action potentials



- +/- Autoanticorps spécifiques des myosites
(= **bloc myosite**)
 - Anti-PL7, -PL12, -Sci70, -Mi2, -SRP, -PM-SCL, -Ku, -Jo1, -EJ, -MDA-5, -TIF1-gamma

Sclérodémie ?

- Arthro-myalgies-arthrites
- Raynaud
- +/- Sclérose cutanée
- +/- Sclérose d'organes
- +/- Télangectasies
- **+/- HTAP**
- FAN +++

Autoanticorps spécifiques des sclérodémies

- Anti-ScI70, -Cenp A/B, -RNA Pol 3, -fibrillarine, -NOR90, -Th/T0, -PM-ScI100, -PM-ScI75, -Ku, -SSA 52



Connectivite indifférenciée (UCTD)

- Arthro-myalgies-arthrites
- +/- Raynaud
- +/- syndrome sec
- +/- FAN
- +/- autres auto-anticorps
- +/- Facteur rhumatoïde
- +/- ↑VS ou CRP
- UCTD - polyarthrites indifférenciées: ~25% des rhumatismes inflammatoires

Panush, UpToDate 2017

Connectivite mixte(-MCTD-Sharp)?

- Arthro-myalgies-arthrites
- Raynaud
- Doigts boudinés
- +/- **Hypertension pulmonaire**
- +/- Télangectasies
- FAN +++
- AC anti-U1RNP



Critères de **classification**

- Disponibles sur internet
- Reprennent les principaux items mentionnés ci-dessus
- Servent à la classification dans des études
 - Bonne spécificité, mauvaise sensibilité
- Outils d'orientation (proche / pas proche du diagnostic)

Panush, UpToDate 2017

Connectivites - Signaux d'alertes

- Phénomènes de Raynaud « tardifs »
- Rash suspect
- Syndrome sec sans cause détectable; caries +++
- **Perte de force (difficulté à se lever d'un siège)**
- Thromboses-fausses couches
- Signes neurologiques périphériques
 - Polyneuropathies, troubles neurovégétatifs
- Signes neurologiques centraux
 - Chorée, vestibulite, sx pyramidaux, sy comitiaux, sy psy inattendus
- Augmentation de la VS - CRP
- Leucopénie, thrombopénie, anémie
- FAN, ↑CKs, ↑LDH
- Bonne réponse à un test à la prednisonne

Connectivites - Signaux d'alertes

- Phénomènes de Raynaud « tardifs »
- Rash suspect
- Syndrome sec sans cause détectable; caries +++
- **Perte de force (difficulté à se lever d'un siège)**
- Thromboses-fausses couches
- Signes neurologiques périphériques
 - Polyneuropathies, troubles neurovégétatifs
- Signes neurologiques centraux
 - Chorée, vestibulite, sx pyramidaux, sy comitiaux, sy psy inattendus
- Augmentation de la VS - CRP
- Leucopénie, thrombopénie, anémie
- FAN, ↑CKs, ↑LDH
- Bonne réponse à un test à la prednisonne

Mme B. 45 ans – Attitude ?

- **Anamnèse**
 - Douleurs articulaires-musculaires progressives depuis environ 3 ans
 - Douleurs rachis sans horaire clair.
 - **Faiblesse musculaire (difficultés majeures pour monter les escaliers, faire le ménage et les courses)**
 - Fatigue
 - Syndrome sec
 - Pas constaté de rougeur ni de gonflement articulaire
- **Status**
 - Expression triste et déprimée
 - Bouche très sèche
 - Téguments sp
 - Articulations toutes douloureuses, mais sans tuméfactions
 - Douleurs diffuses à la palpation du rachis (muscles para spinaux)
 - Palpation musculaire diffusément douloureuse
 - Force (biceps et quadriceps) 5/5
 - Points de FM: 18/18
 - Status neurologique sp

Testing musculaire



Testing musculaire



Testing musculaire



30-second chair stand

Agarwal, Rheumatology, 2006
Kuo, Aging Clin Exp Res. 2013

Mme B. 45 ans

- Levers de chaises en 30": 0

Mme B. 45 ans – Attitude ?

- Levers de chaises en 30": 0

Mme B. 45 ans

- Levers de chaises en 30": 0
- VS 20 mm/h
- CRP 4 mg/ml (<5)
- CKs totales 140 U/l (< 167)
- FAN à 80 (négatif)
- B27 –
- Facteur rhum - ACPAs négatifs
- Sérologies HIV et Hep C négatives

Enzymes musculaires - Pièges

- CK, aldolase, LDH
 - may be normal
 - Early myositis
 - Mild myositis
 - Focal myositis
 - Late disease, when extensive fatty degeneration of muscle has occurred
 - Clinically amyopathic - Hypomyopathic DM (Anti-CADM-140 (MDA5))

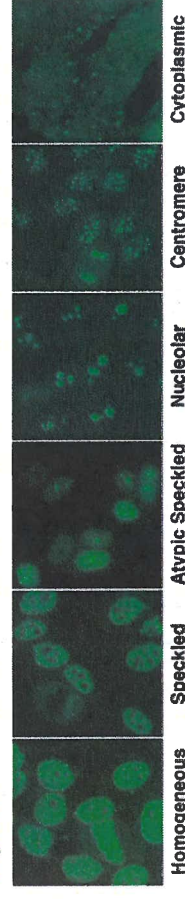
Lazarou-Guerne, J Rheumatol, 2013

CRP - pièges

- Pathologies inflammatoires « à CRP basse-normale »
 - Lupus-Sjögren-polymyosites (+/- dissociation de la VS)
 - Maladie de Behcet
 - SpA
 - 2/3 des patients (CRP classique, <5mg/l)
 - Meilleures sensibilité de la CRP ultrasensible (1-5 mg/l)

Turina - Baeten, Arthritis Research & Therapy 2014
Mohan, BMJ, 2015
I. Kushner, UpToDate, Feb 2016

FAN – Anticorps anti-nucléaires



■ AAN -FAN

- Quasiment jamais absents dans le lupus
- Très rarement absent dans la sclérodermie et la MCTD
- Fréquemment absents dans les myosites et le syndrome de Sjögren

Mme B. 45 ans – Attitude ?

- Levers de chaises en 30": 0
- VS 20 mm/h
- CRP 4 mg/ml (<5)
- CK totale 140 U/l (< 167)
- FAN négatif

Mme B. 45 ans – Attitude ?

- Levers de chaises en 30": 0
- VS 20 mm/h
- CRP 4 mg/ml (<5)
- CK totale 140 U/l (< 167)
- FAN négatif
- +/- Autoanticorps spécifiques des myosites
 - Anti-PL7, -PL12, -Scl70, -Mi2, -SRP, -PM-SCL, -Ku, -Jo1, -EJ, -MDA-5, -TIF1-gamma

Mme B. 45 ans – Attitude ?

- Levers de chaises en 30": 0
- VS 20 mm/h
- CRP 4 mg/ml (<5)
- CK totale 140 U/l (< 167)
- FAN négatif
- +/- Autoanticorps spécifiques des myosites
 - Anti-PL7, -PL12, -Scl70, -Mi2, -SRP, -PM-SCL, -Ku, -Jo1, -EJ, -MDA-5, -TIF1-gamma

Mme B, 45 ans

- Diagnostic: **syndrome antisynthétases !**
 - Arthralgies
 - Faiblesse musculaire proximale
- Attitude
 - Test à la prednisonne: excellente réponse
 - Disparition des arthralgies en 2 jours
 - Amélioration significative de la force en 3 sem
 - Scan thoraco-abdominal : normal
- Évolution
 - Excellente sous prednisonne transitoire, méthotrexate-Imurek
 - Reprise de toute ses activités

Mme B, 45 ans - Hypothèse

- Auto-anticorps négatifs ! **Attitude ?**

Mme B, 45 ans - Hypothèse

- Auto-anticorps négatifs ! **Attitude :**
 - Dosages de cytokines (IL-6 et TNF, IL-1Ra) ?
 - Test à la prednisone
 - Exclusion des dx à ne pas louper

Test à la prednisone ?

Test à la prednisone

- Doses dégressives sur 4-6 sem, en partant de 20 à 60 mg/j (comorbidités, sévérité - durée de la maladie)
- **Mesures « objectives » avant/après**
 - Douleurs / VAS
 - Force (levers de chaise en 30')
 - CRP, VS, CKs, LDH, aldolase

Diagnosics à ne pas louper ?

- Maladies potentiellement sévères à traiter sans trop tarder, de manière spécifique
- Maladies immuno-inflammatoires
 - Vasculites
 - AGC, PAN, vasculites à ANCA, cryoglobulinémie (↑ CRP)
 - Behcet (aphtes, uvéites, ...)
 - Sarcoidose (adénopathies, pneumopathie, uvéite)
 - Still (rash, fièvre)
- Maladie tumorales
 - Syndrome paranéoplasiques (perte de poids, mains de prieurs)
 - Amyloïdoses I_{re} / gammopathie monoclonales)
- Hémochromatose

Dx de connectivite - Conclusion

- **Importance de l'anamnèse**
- Status et examens de laboratoire **orientés en fonction de l'anamnèse**
- Attention aux **signaux d'alerte**
- Utilité particulière des Auto-AC
- Attention aux examens négatifs (et aux examens positifs)
- Diagnostic précis pas toujours possible
 - Utilité du test à la prednisone
 - Élimination des « diagnostics à ne pas louper »

Diagnosics à ne pas louper ?

- Infections
 - VIH
 - *Tropheryma whipplei* (perte de poids - adénopathie; PCR selles + salive)
 - *Borrelia*
 - Hépatite C, Hépatite B
 - Rares, à prendre en compte en fonction des facteurs de risques
 - Brucella
 - Lèpre