

Polymyalgia rheumatica en 2012

Guillaume Buss^a, Stéphanie Petitpierre^a, Daniel Beer^b, Pascal Zufferey^c, Pierre-Alexandre Bart^d

^a Service d'immunologie et allergie, Département de médecine, CHUV, Lausanne

^b FMH médecine interne générale, Lausanne

^c Service de rhumatologie, Département de l'appareil locomoteur, CHUV, Lausanne

^d Service de médecine interne, Département de médecine, CHUV, Lausanne

Quintessence

- La polymyalgia rheumatica (PMR) est une pathologie relativement fréquente affectant presque exclusivement des personnes de plus de 50 ans, se manifestant principalement par des douleurs des ceintures scapulaire et pelvienne, et une raideur matinale.
- Le diagnostic de PMR repose sur la présentation clinique caractéristique, l'élévation des paramètres inflammatoires biologiques (VS et CRP), une valeur de procalcitonine classiquement normale, la réponse rapide aux corticostéroïdes et l'exclusion de pathologies confondantes.
- Une artérite gigantocellulaire (AGC) sous-jacente ou une autre affection doivent être suspectées chez des patients restant symptomatiques ou conservant des paramètres inflammatoires élevés malgré une corticothérapie bien conduite.
- Dans la phase de sevrage des corticostéroïdes, une récurrence des symptômes et une ré-ascension des marqueurs inflammatoires peuvent survenir chez 25 à 50% des patients.
- En cas de récurrences cliniques successives lors du sevrage de la corticothérapie, un traitement immunosuppresseur de fond à visée d'épargne des corticostéroïdes peut être considéré, en particulier si des effets secondaires liés à la corticothérapie sont constatés.

Introduction

La polymyalgia rheumatica (PMR) est une pathologie affectant presque uniquement des individus de plus de 50 ans, caractérisée par des douleurs et une raideur des ceintures scapulaire et pelvienne, ainsi qu'une élévation des paramètres inflammatoires biologiques (vitesse de sédimentation, CRP). Dans cette revue, nous résumons les caractéristiques épidémiologiques de la PMR, sa pathogénèse, ses aspects cliniques et diagnostiques, de même que son approche thérapeutique. Les liens de la PMR avec l'artérite gigantocellulaire (AGC) sont également discutés.



Guillaume Buss

Epidémiologie

La polymyalgia rheumatica (PMR) touche presque exclusivement des personnes de plus de 50 ans, avec un ratio femme:homme d'environ 2-3:1 [1]. La prévalence de la maladie augmente avec les années, l'âge moyen au diagnostic étant situé entre 70 et 80 ans [1]. Il s'agit

d'une maladie relativement fréquente, avec toutefois une incidence variable selon les régions géographiques. La PMR est plus répandue chez les Européens du nord que chez ceux du sud (par exemple, incidence de 113/100 000 personnes de plus de 50 ans en Norvège, contre 13/100 000 personnes de plus de 50 ans en Italie) [2]. La maladie est beaucoup moins fréquente dans les autres groupes ethniques. Selon des études américaines, elle est sept fois moins fréquente chez les Africains, et quatre fois moins fréquente chez les Asiatiques [3, 4]. L'AGC a la même distribution ethnique, mais elle est trois fois moins fréquente que la PMR [5].

Etiologie et Pathogénèse

La PMR et l'AGC ont la même distribution entre les différents groupes ethniques, le même rapport homme: femme, et surviennent de manière concomitante plus fréquemment qu'un simple hasard ne le laisserait supposer. C'est pour cette raison qu'une étiologie et une pathogénèse communes sont postulées pour ces deux entités. Leurs causes restent toutefois inconnues. Une origine infectieuse a été suspectée en raison d'une incidence de l'AGC qui semble varier selon les saisons [6]. Cette hypothèse infectieuse est soutenue par la mise en évidence de cellules dendritiques (DCs) de phénotype «activé» (haute expression de CD83) dans l'adventice de segments artériels enflammés chez des patients avec AGC, cellules typiquement activées par des pathogènes via les Toll-like receptors (TLRs) [7]. Toutefois, aucun microorganisme n'a pu être relié à la PMR ou à l'AGC à ce jour.

La réponse inflammatoire dans l'AGC est donc probablement initiée par des DCs localisées à la jonction media-adventice dans la paroi des gros vaisseaux. Ces cellules peuvent recruter et stimuler des lymphocytes T CD4+, permettant la production d'interféron- γ (IFN- γ), puis le recrutement et l'activation de macrophages dans la paroi des vaisseaux. Ces derniers vont produire des cytokines pro-inflammatoires (Interleukine-1 β , Interleukine-6, *Tumor necrosis factor*) et du *platelet-derived growth factor* (PDGF) qui vont favoriser l'hyperplasie intimale, et ainsi la sténose vasculaire dans l'AGC [8]. La pathogénèse de la PMR est similaire à celle de l'AGC, avec toutefois une atteinte vasculaire beaucoup moins marquée et une inflammation prédominante des bourses, des fascias et des gaines tendineuses. L'analyse d'artères temporales de patients avec PMR sans manifestation clinique d'AGC montre la présence de cytokines dérivées des macrophages et des lymphocytes T (IL-1, IL-2), mais pas d'IFN- γ , suggérant un rôle clé de cette dernière

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

cytokine dans le processus vasculitique [8]. Finalement, comme nous l'avons décrit précédemment, une influence génétique est suggérée au vu d'une plus grande incidence de la maladie dans les populations scandinaves.

Clinique

La PMR se présente typiquement par des douleurs des ceintures scapulaire (épaules et nuque) et pelvienne, associées à une raideur matinale, chez des patients de plus de 50 ans [9]. Ces manifestations doivent être présentes au moins deux semaines et la raideur matinale durer au moins 30 minutes. Cette dernière peut interférer avec les activités quotidiennes simples des patients, telles que sortir du lit ou s'habiller. Les symptômes débent parfois de façon unilatérale mais deviennent ensuite bilatéraux et symétriques. Les épaules sont plus souvent atteintes (70–95% des cas) que les hanches (50% des cas). Aux épaules, l'atteinte est localisée au niveau des structures périarticulaires: il s'agit de bursites sous-deltaïdiennes ou sous-acromiales bilatérales (fig. 1 ) , et parfois de synovites ou de ténosynovites bicipitales.

On observe des manifestations musculo-squelettiques distales chez près de la moitié des patients, sous la forme d'arthrites périphériques (environ 25%), de syndromes du tunnel carpien (environ 14%) ou d'œdèmes des mains et des pieds. Les arthrites sont plutôt asymétriques, non érosives et touchent les poignets, les genoux et les articulations métacarpo-phalangiennes.

Des symptômes systémiques tels qu'un état subfébrile à fébrile, une anorexie, une perte de poids ou une fatigue sont présents chez 40% des patients.

A l'examen clinique, on observe une limitation douloureuse de la mobilité des épaules et des hanches, sans clairs signes de synovite ou d'épanchement articulaire. Chez les patients avec des atteintes musculo-squelettiques distales, des tuméfactions et des douleurs à la palpation des articulations peuvent être retrouvées [8].

Examens complémentaires

De façon caractéristique, le bilan biologique met en évidence une augmentation des marqueurs de l'inflammation que sont la vitesse de sédimentation (VS) et la CRP. La CRP semble plus sensible que la VS. Selon une étude portant sur 177 patients, 6% des patients avaient une VS normale au moment du diagnostic, contre 1% pour la CRP. Neuf des dix patients avec une VS normale avaient une CRP augmentée, quoique avec des valeurs peu élevées [10]. Une étude prospective regroupant 46 patients atteints de PMR ou d'AGC a trouvé une procalcitonine normale chez tous les patients [11]. En présence d'un syndrome inflammatoire, une procalcitonine élevée rend donc une PMR peu probable et doit faire rechercher une autre cause, notamment bactérienne.

Une anémie normocytaire d'origine inflammatoire peut parfois être associée, voire – plus rarement – une thrombocytose. Le bilan immunologique (ANA, FR, Anti-CCP) est typiquement négatif.

Un bilan complémentaire par imagerie n'est en principe pas nécessaire pour le diagnostic. En l'absence de syndrome inflammatoire, un examen par ultrason peut toutefois être particulièrement utile. La présence de bursites bilatérales au niveau des épaules (sous-acromiales ou sous-deltaïdiennes), lésions caractéristiques de la PMR, est fortement évocatrice de cette maladie et est retrouvée chez plus de 90% des cas. Cette atteinte n'est toutefois pas complètement spécifique, étant donné qu'on la retrouve chez 20% des patients avec une polyarthrite rhumatoïde, de même que dans les atteintes mécaniques de la coiffe des rotateurs, où l'on retrouve généralement en plus des lésions tendineuses dégénératives.

Diagnostic

Aucune atteinte clinique ou anomalie de laboratoire n'est spécifique de la PMR. Ainsi, le diagnostic est basé sur l'association d'une présentation clinique typique, d'une élévation des marqueurs inflammatoires, d'une réponse rapide aux corticoïdes et de l'exclusion d'autres pathologies pouvant ressembler à la PMR (tab. 1 ) . Il existe plusieurs séries de critères, dont les plus récents, développés sous l'égide de l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) et de l'ACR (*American College of Rheumatology*), ont une sensibilité de 68% et une spécificité de 78% pour différencier une PMR d'une maladie confondante, uniquement chez des patients de plus de 50 ans avec un syndrome inflammatoire [12]. Tous ces différents types de critères ont été développés en vue d'études et sont peu utiles dans la pratique clinique.

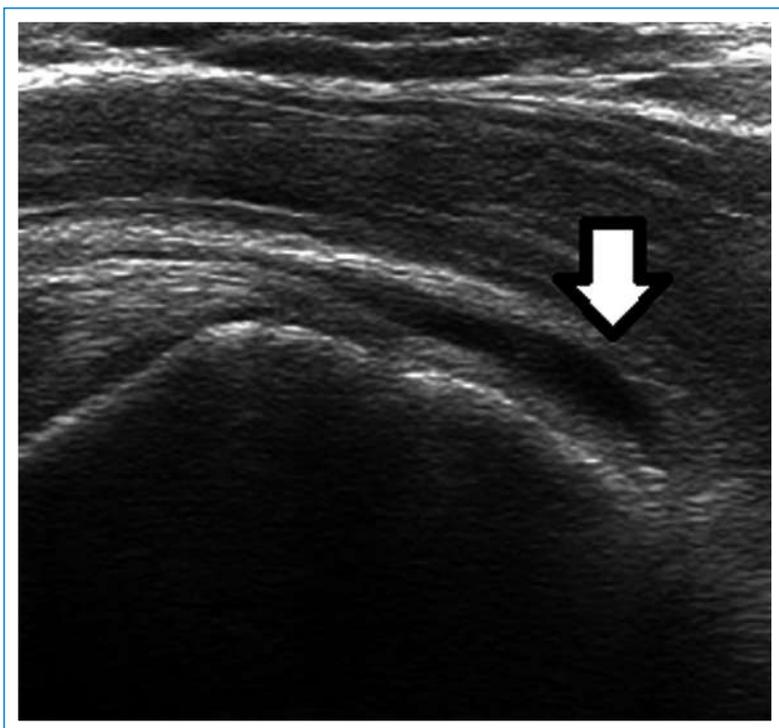


Figure 1
Bursite sous-acromiale, dans le prolongement du muscle sus-épineux.

PMR et artérite gigantoméridienne

Dans l'évaluation d'une PMR, il s'agit d'être particulièrement attentif à la présence de symptômes ou de signes évocateurs d'une AGC (tab. 2 ). Comme mentionné précédemment, ces deux maladies représentent probablement les deux extrémités du spectre d'une même entité, bien que la nature exacte du lien entre elles n'ait pas été complètement élucidée. Environ 20% des patients avec une PMR ont des manifestations d'AGC, et la moitié des patients avec une AGC ont une atteinte musculo-squelettique typique d'une PMR. Environ 4% des patients avec une PMR, sans clinique d'AGC, ont pourtant des lésions pathologiques de l'artère temporale, et 1/3 ont une artérite subclinique des gros vaisseaux au PET-CT. Ces patients ne semblent toutefois pas à risque d'une complication ischémique [13].

Il est recommandé d'effectuer une biopsie de l'artère temporale uniquement en présence de symptômes ou signes cliniques d'AGC, c'est-à-dire des douleurs des artères temporales, des céphalées, une claudication de la mâchoire, des troubles de la vision, ou une ischémie extra-crânienne (claudication des membres supérieurs, ischémie cérébrale). L'ultrason-doppler des artères temporales peut permettre la mise en évidence de certaines anomalies vasculaires dans l'AGC (sténose ou signe du «halo», ce dernier correspondant à un halo hypoéchogène circonscrivant l'artère atteinte). Il s'agit toutefois d'un examen qui nécessite un examinateur expérimenté, et dont la sensibilité n'est pas suffisante (40 à 69% selon différentes études) [14, 15], raison pour laquelle il n'est pas répandu en pratique clinique. Lors du suivi des patients avec une PMR sans autre atteinte, il s'agit de rester attentif à la survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une AGC. Le cas échéant, une biopsie de l'artère temporale doit alors être effectuée, même si le patient est déjà sous corticothérapie.

Diagnostic différentiel

Il est parfois difficile de différencier une PMR d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) du sujet âgé, cette dernière se présentant plus souvent avec une atteinte proximale que chez le sujet jeune. De plus, la PMR se manifeste dans 25% des cas par des synovites périphériques, qui à l'ultrason s'avèrent le plus souvent être des ténosynovites. La présence d'un FR et/ou d'anticorps anti-CCP dans la PR, ou une bonne réponse à de petites doses de corticoïdes dans la PMR permettent souvent de faire la différence. De plus, comme déjà mentionné, des arthrites érosives ne sont jamais observées dans la PMR. Une spondylarthropathie d'apparition tardive peut plus rarement mimer une PMR. La présence d'autres manifestations de spondylarthropathie telles que des enthésites périphériques, une dactylite ou une uvéite antérieure, ainsi que la présence d'un HLA-B27 ou d'une sacro-iliite aident à les différencier. Les tuméfactions et œdèmes des mains et des pieds de la PMR ressemblent à ceux de la RS3PE (*Remitting Seronegative Symmetric Synovitis with Pitting Edemas*), forme particulière de polyarthrite séronégative caractérisée par des synovites des mains

| |
|---|
| Présentation clinique typique |
| Elévation des marqueurs inflammatoires courants (CRP, VS) |
| Réponse rapide aux corticoïdes |
| Exclusion de pathologies confondantes |

Tableau 1
Eléments utiles au diagnostic de la PMR.

| |
|--|
| Douleurs des artères temporales |
| Palpation pathologique des artères temporales (rigidité anormale, abolition des pouls) |
| Céphalées |
| Claudication de la mâchoire |
| Troubles de la vision (amaurose, diplopie, etc.) |
| Ischémie extra-crânienne (claudication des membres supérieurs, ischémie cérébrale) |

Tableau 2
Symptômes et signes évocateurs d'une artérite giganto-cellulaire (AGC), impliquant alors la réalisation d'une biopsie de l'artère temporale.

| |
|--|
| AGC |
| Polyarthrite rhumatoïde de l'âge avancé |
| Autres connectivites (Lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren, myosites, sclérodermie) |
| Spondylarthropathie de survenue tardive |
| RS3PE |
| Arthrose |
| Fibromyalgie |
| Tendinopathie de la coiffe des rotateurs |
| Chondrocalcinose |
| Syndrome paranéoplasique |
| Infections (Syndrome viral, ostéomyélite, endocardite bactérienne, tuberculose,...) |

Tableau 3
Liste des principales pathologies à évoquer dans le contexte d'une atteinte des ceintures scapulaire et/ou pelvienne (voir texte pour les détails).

s'accompagnant d'un œdème et répondant souvent très bien à de petites doses de stéroïdes. La fibromyalgie survient chez des patients plus jeunes, sans syndrome inflammatoire, et on retrouve habituellement les points douloureux relativement spécifiques de cette maladie. D'autres diagnostics différentiels peuvent être évoqués (tab. 3 ) , tels qu'une tendinopathie de la coiffe des rotateurs, une chondrocalcinose et, dans les cas atypiques surtout, notamment en présence d'une mauvaise réponse aux corticostéroïdes, un syndrome paranéoplasique.

Traitement

La thérapie est principalement à but symptomatique, celle-ci n'ayant en effet pas clairement montré améliorer le pronostic ou prévenir la progression en AGC.

Corticothérapie

La corticothérapie reste le traitement de première intention, avec une dose initiale de prednisone recommandée entre 15 et 20 mg/jour. L'efficacité est en général spectaculaire avec une nette diminution voire une disparition des symptômes en 48 à 72 heures. Les paramètres inflammatoires biologiques (VS, CRP) se normalisent habituellement rapidement sous traitement. Une AGC sous-jacente ou une autre affection doivent être suspectées chez des patients qui nécessitent des doses supérieures de prednisone ou qui conservent des paramètres inflammatoires élevés [16]. La corticothérapie est généralement poursuivie pour une durée minimale d'une année selon un schéma dégressif empirique. Nous proposons de conserver la dose initiale de prednisone durant 2 à 4 semaines après la résolution des symptômes. La posologie du traitement pourra ensuite être réduite par paliers de 2,5 mg toutes les 2 à 4 semaines, jusqu'à une dose de 10 ou 7,5 mg/jour. Dès lors, la dose sera réduite par paliers de 1 mg par mois.

Avant d'initier la corticothérapie, il est souhaitable d'effectuer des sérologies pour les hépatites B et C. Une recherche de tuberculose par IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*, e.g. ELISpot TB ou T-Spot) peut également être effectuée, en particulier chez des patients provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse ou avec anamnèse de contagé. Si un diagnostic de tuberculose latente est retenu, une chimioprophylaxie devra être prescrite (par exemple rifampicine pour une durée de 4 mois), au vu d'un risque non négligeable de réactivation tuberculeuse sous corticothérapie. Par ailleurs, un traitement prophylactique de l'ostéoporose cortico-induite doit être associé dès le début de la corticothérapie, i.e. au moyen d'une supplémentation en calcium/vitamine D et d'un bisphosphonate [17]. Une densitométrie osseuse est en général planifiée en début de traitement, puis tous les deux ans. Une glycémie devrait être effectuée lors de chaque contrôle clinique, afin de dépister au mieux l'apparition d'un diabète cortico-révéle.

Une récurrence des symptômes (douleurs, raideur) et une ré-ascension des paramètres inflammatoires peuvent survenir chez 25 à 50% des patients, en particulier dans la phase de sevrage de la corticothérapie [18]. Dans ces cas, nous proposons de reprendre la dose minimale de

prednisone qui permettait de contrôler les symptômes. Le sevrage devra ensuite être tenté à nouveau, avec des réductions de dose élargies à des intervalles de 2 ou 3 mois. En cas de récurrences successives des symptômes, il peut être décidé de conserver la dose minimale de prednisone permettant d'améliorer les symptômes. Un traitement de fond d'épargne des corticostéroïdes doit alors être considéré, en particulier chez des patients présentant des effets secondaires de la corticothérapie (diabète, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, ostéoporose).

Méthotrexate

Le méthotrexate est le traitement de fond qui a été le plus étudié dans la PMR. Les résultats des diverses études effectuées restent toutefois controversés. Une première étude randomisée contrôlée n'a pas montré de bénéfice d'un traitement de méthotrexate per os 7,5 mg/semaine par rapport au placebo (pas de réduction du nombre de rechute ou de la dose cumulée en corticostéroïdes) [19]. Cependant, une autre étude randomisée contrôlée a montré qu'un traitement oral de méthotrexate 10 mg/semaine était supérieur au placebo (réduction du risque de rechute et de la dose cumulée en corticostéroïdes), mais sans diminuer le taux et la sévérité des effets secondaires liés à la corticothérapie [20].

Léflunomide

Un traitement de léflunomide s'est montré efficace dans une série de cas incluant 14 patients avec une PMR, chez qui un échec du sevrage de la corticothérapie avait été observé, et dont 3 avaient présenté un échec préalable à un traitement de méthotrexate. Une réponse complète a été observée chez 4 patients (arrêt de la corticothérapie), et une réponse partielle chez 8 patients (dont 1 en association avec du méthotrexate), soit un bénéfice observé chez 13/14 patients [21]. Bien que ces résultats semblent encourageants, il s'agit d'un collectif modeste et d'une étude non contrôlée. Une étude randomisée contrôlée sera à l'avenir nécessaire pour évaluer l'efficacité du léflunomide.

Anti-TNF

Plusieurs études évaluant le rôle des anti-TNF dans la PMR ont déjà été publiées, afin de déterminer s'ils pouvaient être efficaces en monothérapie ou en traitement d'épargne des corticostéroïdes. Deux études randomisées contrôlées, dont la première dans l'AGC [22] et la seconde dans la PMR [23], n'ont pas montré de bénéfice à ajouter l'infliximab à la prednisone dans des maladies nouvellement diagnostiquées. Une autre étude randomisée contrôlée portant sur un petit collectif de 20 patients avec PMR, naïfs de corticothérapie, a montré un modeste bénéfice de l'étanercept par rapport au placebo (24% de réduction dans le score d'activité de la PMR après 2 semaines) [24]. Finalement, quelques rapports de cas ont montré un bénéfice de l'infliximab dans la PMR, permettant une réduction de la posologie des corticostéroïdes, une amélioration clinique et une baisse des paramètres inflammatoires [25, 26]. L'efficacité des anti-TNF reste donc sujette à caution dans la PMR et l'AGC. Ce traitement peut toutefois être tenté en cas d'échec du sevrage de la corticothérapie, dans le cadre d'une maladie mul-

ti-récidivante malgré l'instauration préalable d'autres traitements de fond.

Tocilizumab

Un rapport de cas publié en 2010 cite une patiente de 65 ans avec PMR résistante aux corticostéroïdes, et présentant des complications de ce traitement (diabète, hypertension artérielle, ostéoporose), chez qui un traitement de tocilizumab (inhibiteur des récepteurs à l'interleukine-6 humaine) 8 mg/kg aux 4 semaines a permis une rémission complète de la maladie après 5 perfusions (disparition des douleurs et de la raideur, normalisation des paramètres inflammatoires, réduction de la prednisone de 10 à 6 mg/j) [27]. Le tocilizumab s'est également montré susceptible d'induire rapidement une amélioration clinique et une diminution des paramètres inflammatoires chez 7 patients avec AGC [28, 29]. Il s'agit de résultats prometteurs qui devront être vérifiés dans le futur par des études contrôlées avec de plus grands collectifs.

Conclusion

La PMR est une pathologie relativement fréquente affectant presque exclusivement des personnes de plus de 50 ans, se manifestant principalement par des douleurs

et une raideur des ceintures scapulaire et pelvienne. Le diagnostic repose avant tout sur la présentation clinique caractéristique, l'élévation quasi systématique des marqueurs inflammatoires courants (VS et CRP), la réponse rapide aux corticoïdes et l'exclusion d'autres pathologies pouvant ressembler à la PMR. Typiquement, la procalcitonine est dans la norme et le bilan immunologique (ANA, FR, Anti-CCP) est négatif. En cas de récurrences cliniques successives lors du sevrage de la corticothérapie, un traitement de fond d'épargne des corticostéroïdes peut être considéré, le méthotrexate en particulier. Le tocilizumab a également montré des résultats prometteurs dans la PMR et l'AGC résistantes aux corticostéroïdes, efficacité qui reste toutefois à démontrer dans le futur par des études contrôlées incluant un plus grand nombre de patients.

Correspondance:

Prof. Pierre-Alexandre Bart
CHUV
BH-10/632
Av. Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[Pierre-Alexandre.Bart\[at\]chuv.ch](mailto:Pierre-Alexandre.Bart[at]chuv.ch)

Références

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.

Erratum

Une erreur s'est malheureusement glissée dans la figure 1 de l'article «Prévention à la fin?» du Dr Christoph Junker paru dans le SMF 3/2013 (page 55). Au lieu d'être imprimées en couleur, les lignes du graphique ont été imprimées en noir, si bien qu'il n'était pas possible d'interpréter le graphique. La rédaction de SMF présente ses excuses à l'auteur pour cette erreur (elle a été corrigée dans la version en ligne). La figure 1 telle qu'elle aurait dû apparaître:

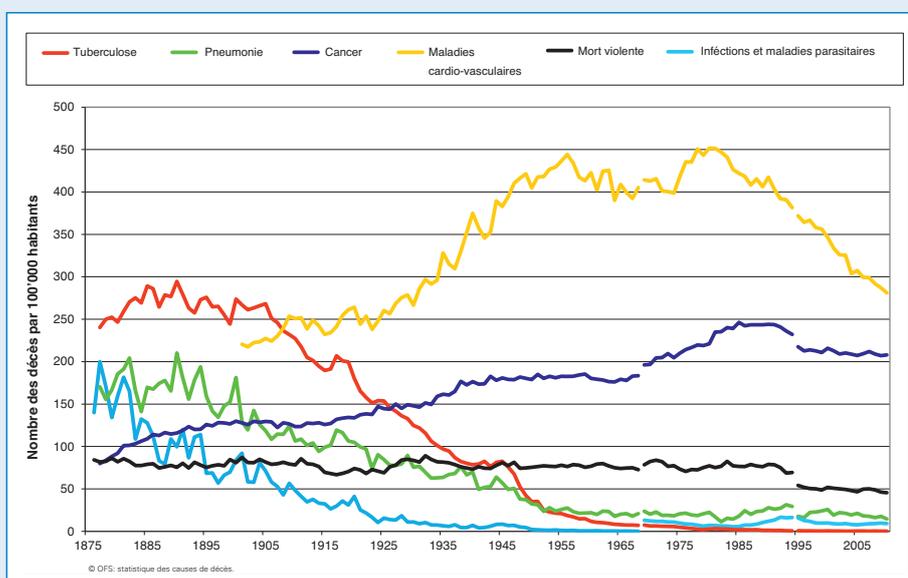


Figure 1

Courbe des causes de décès depuis 1877.