Académie d'Orléans –Tours

Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2015 **N°**

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

HENIQUE Hélène

Née le 4 juin 1985 à ARRAS

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2015

EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE ET DU PRONOSTIC DU SYNDROME RS3PE

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur François MAILLOT
Membres du jury : Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE
Monsieur le Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM
Madame le Docteur Nicole FERREIRA-MALDENT

Résumé

Introduction. Le syndrome RS3PE (Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema) est une polyarthrite séronégative non érosive du sujet âgé, associée à des œdèmes des extrémités. L'association à des néoplasies a été décrite, ce qui influence le pronostic des patients même si l'évolution est le plus souvent favorable sous corticoïdes. En l'absence de consensus, la prise en charge des patients paraît hétérogène. Dans ce contexte, l'objectif de notre étude a été d'évaluer la prise en charge et le pronostic du RS3PE.

Patients et méthodes. Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle dans des services de médecine interne et rhumatologie de la région Centre-Ouest. Des données cliniques, biologiques, thérapeutiques et pronostiques ont été recueillies et ont fait l'objet d'une analyse statistique descriptive et par un test t de Student.

Résultats (moyenne ± écart-type). Vingt patients ont été inclus (12 hommes et 8 femmes). L'âge au diagnostic était de 74 ± 9 ans. La CRP initiale était de 96,3 ± 57,2 mg/l [11-197]. La totalité des patients avait bénéficié de la recherche d'une néoplasie. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien était l'examen le plus pratiqué dans cette optique. Deux cancers (10% des cas) ont été découverts avec un délai médian 9 mois. 80% des patients ont bénéficié d'une corticothérapie orale à la posologie moyenne de 32 mg/j [10-80] d'équivalent prednisone. Cinq patients, tous masculins, ont rechuté dans un délai médian de 12 mois. Ils présentaient un syndrome inflammatoire biologique initial statistiquement plus élevé que les autres patients (139 vs 82 mg/L, p=0,05). Le traitement de deuxième intention était le méthotrexate pour 4 de ces patients.

Discussion/Conclusion. Notre étude montre que la recherche d'une néoplasie a été systématique et homogène chez les patients. En revanche, la prise en charge thérapeutique est hétérogène, avec une posologie initiale des corticoïdes très variable. Il existe un risque non négligeable de rechute, le méthotrexate semblant être une alternative intéressante. Ces résultats doivent confirmés par une étude à plus grande échelle.

Mots-clés :
RS3PE
Néoplasie
Corticothérapie

Abstract

Introduction. RS3PE syndrome (Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema) is a non erosive, seronegative polyarthritis with edema of the extremities, occuring in the elderly. Its prognosis is usually favorable with steroids but RS3PE can be also a paraneoplastic manifestation of an underlying malignancy. Nowadays, the management of patients is not consensual. In this context, the aim of our study was to evaluate the treatment and prognosis of RS3PE.

Patients and methods. We performed a retrospective observational study in internal medicine and rheumatology units of the Centre-Ouest region. Clinical, biological, and outcome data were collected. A descriptive statistical analysis, Wilcoxon and Student t tests were used.

*Results (*mean ± SD). Twenty patients were included (12 men and 8 women). The age at diagnosis was 74 ± 9 years. The initial CRP was 96.3 ± 57.2 mg/l [11-197]. Additional tests were performed in all patients to exclude underlying malignancies. The body CT was the most frequently done exam. Two cancers (10% of cases) were found with a median 9 months. 80% of patients received oral corticosteroids average dosage of 32 mg/day [10-80] of prednisone equivalent. Five patients, all male, have relapsed within a median of 12 months. They had an initial inflammatory syndrome statistically higher than the other patients (139 vs 82 mg/L, p = 0.05). The second-line treatment was methotrexate for 4 of these patients.

Discussion / Conclusion. Our study shows that the detection of underlying tumors was quite homogeneous. However, the therapeutic management is various in duration and dosage. There is a significant risk of relapse. Methotrexate appears to be an interesting second-line treatment. These results must be confirmed by a larger study.

Key words *:*
RS3PE
Cancer
Corticosteroids

FACULTÉ DE MÉDECINE
TOURS

03 avril 2015

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS
Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE
Madame Fanny BOBLETER

****

DOYENS HONORAIRES
Professeur Emile ARON (†) – *1962-1966*
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- *1966-1972*
Professeur André GOUAZÉ - *1972-1994*
Professeur Jean-Claude ROLLAND – *1994-2004*
Professeur Dominique PERROTIN – *2004-2014*

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - Ch. BERGER – J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER – J. MOLINE - Cl. MORAINE - J.P. MUH - J. MURAT - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
	BALLON Nicolas	Psychiatrie ; Addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GYAN Emmanuel	Hématologie ; thérapie cellulaire
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Régis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie

	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	REMERAND Francis	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire

	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier *(éthique médicale)*
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier *(CSCT)*
Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier *(endocrinologie)*
M.	GAROT Denis	Praticien Hospitalier *(sémiologie)*
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier *(sémiologie)*
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier *(CSCT)*

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,
ma langue taira les secrets qui me seront confiés
et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

A mes maîtres, membres du jury

A mon directeur de thèse et président du jury Monsieur le Professeur MAILLOT : merci de m'avoir encadrée pour ce travail et de me faire l'honneur d'assurer la présidence de ce jury de thèse. Merci également pour tout le savoir que vous m'avez transmis et pour votre bienveillance au quotidien.

A Monsieur le Professeur MARCHAND-ADAM : merci de m'avoir fait découvrir la pneumologie, d'avoir fait preuve d'autant de disponibilité lors de mon passage dans le service et de me faire confiance pour cette nouvelle aventure qu'est le clinicat. Je suis très honorée que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur GOUPILLE. En dépit de la charge de travail qui vous incombe, vous avez accepté immédiatement de faire partie de mon jury et de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Docteur FERREIRA-MALDENT : merci pour toutes les connaissances que tu m'as apportées, toujours dans la bonne humeur et la simplicité. Merci également pour ta gentillesse qui m'a permis de prendre confiance en moi au fil des mois. Je suis très touchée et honorée que tu aies accepté de juger ce travail.

Remerciements

A tous les médecins que j'ai rencontrés au cours de mes études, en particulier Mesdames les Docteur BARBET, DIOT, LISSANDRE, MAGNAN, MILLE, et Messieurs les Docteurs BIGOT, GUILLEMINAULT, FRIOCOURT, LIOGER pour le savoir, la rigueur ou les valeurs humanistes que vous avez tenté de me transmettre au cours des différents stages.

Aux Docteurs LESIRE, PIQUEMAL, SMATI et TUDORANCEA : votre service est un lieu de formation idéal pour les internes où il fait bon travailler. Merci de m'avoir permis de m'autonomiser au cours de ce dernier semestre et de dégager du temps pour le travail universitaire.

A l'ensemble du personnel paramédical et administratif des services de médecine interne, de pneumologie, de néphrologie et d'hématologie du CHU de Tours, de rhumatologie et de maladies infectieuses du CHR d'Orléans, de réanimation du CH de Chartres, et de gériatrie et médecine interne du CH de Blois, en particulier merci à Sophie et Florence pour leur soutien et leurs litres de café !

A mes co-internes Juliette SORET, Valérie LAFON, Yann MOTTAZ, Fatoumata OUANE, Olivier CUVILLIER, Frédéric MEDINA, Marion NADAL, Amélie MARTEL, Mathilde MONSEU, Elodie PONCE, Coralie LECOQ, Quentin BELOT, Elodie HONOLD, Maxime PAUTRAT, Sophie DERIAZ, Adeline BAUVOIS, Claire JACOB, Guillaume BOTTO, Thomas FLAMENT, Marion CAMPANA, Benoit ROCH, Tatiana PERIER, Johan NOBLE, Claire GENESTE, Charlotte JAULERRY, Pauline D'HALLUIN, Merwan AFARA, Marie-Charlotte DELAVEAU, Sophie VIBET qui ont fait de mon internat une aventure riche en discussions et en fous rires.

A tous les enseignants du primaire et du secondaire qui m'ont donné le goût d'apprendre.

A la famille BELTRAN et à tous les copains pictaviens : merci de m'avoir si bien accueillie.

A mes amis tourangeaux Anna, Julien, Thomas, Jeanne, Alice, Marie, Monsieur Coui, Elodie, Charlotte : vous avez fait de Tours ma deuxième maison !

Aux amis de longue date Marine, Tom-Bux, Laetitia, toujours présents malgré l'éloignement.

A mes amis Sofia, Mariam et les deux Olivier et aux moments inoubliables passés sur les bancs de la fac et en dehors : eh oui finalement on y est arrivé !

A mes grands-parents et à toute ma famille pour tous les souvenirs d'enfance et les belles histoires à venir.

A mon frère Julien pour cette belle relation faite de batailles de chaussettes et de confidences, tu es un ami précieux pour moi. A Alice et à mes deux adorables grumeaux Camille et Théo qui forment avec toi une famille magnifique.

A mes parents pour m'avoir aimée et soutenue dans tous mes choix malgré mes nombreuses périodes de doute.

A Stéphane pour ta gentillesse, ta patience, ton humour et… ta science de l'informatique ! Merci pour la sérénité et l'équilibre que tu m'apportes au quotidien.

Table des matières

Introduction 13

Matériel et méthodes 14

Collecte des données 14

L'analyse statistique 15

Résultats 15

Caractéristiques initiales des patients 15

Recherche d'une néoplasie sous-jacente 17

Prise en charge thérapeutique et suivi 18

Rechute 20

Discussion 21

Critères diagnostiques et diagnostic différentiel 22

Représentativité de l'échantillon et prise en charge diagnostique 23

RS3PE et néoplasie 24

Prise en charge thérapeutique et rechute 25

Forces et limites de cette étude 26

Conclusion 28

Bibliographie 29

Annexe 1 : Formulaire de recueil de données 31

Annexe 2 : Critères diagnostiques 39

Annexe 3 : Critères ACR/EULAR 2010 de la polyarthrite rhumatoïde 40

Lexique

ACR : American College of Rheumatology

AEG : Altération de l'état général

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Anti-CCP : Cyclic citrullinated protein antibody

CRP : C-Reactive Protein

ENA : Extractable Nuclear Antigens

EPP : Electrophorèse des protéines plasmatiques

EULAR : European League Against Rheumatism

FAN : Facteurs antinucléaires

FR : Facteurs Rhumatoïdes

HLA : Human Leukocyte Antigen

MGUS : Monoclonal gammapathy of undetermined significance

NS : Non significatif

PPR : Pseudopolyarthrite rhizomélique

PR : Polyarthrite rhumatoïde

RP : Radiographie pulmonaire

RS3PE : Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema

Scanner TAP : Scanner thoraco-abdomino-pelvien

TEP TDM : Tomographie à émission de positons

VS : Vitesse de Sédimentation

Introduction

Le syndrome RS3PE (Remmitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema) est une entité clinique rare décrite pour la première fois par Mc Carty *et al.* en 1985 (1). Il survient généralement chez le sujet d'âge mûr, car 65 % des patients ont plus de 70 ans. Une prédominance masculine a été constatée, avec un sex ratio compris entre 2/1 et 4/1 selon les études. Le RS3PE se caractérise par la survenue souvent brutale d'œdèmes des doigts et des poignets, parfois des pieds, blancs, prenant le godet. Il s'y associe une polyarthrite des petites articulations, notamment des métacarpo-phalangiennes, des inter-phalangiennes et des poignets. Les articulations des pieds peuvent également être touchées. Au cours des poussées, il existe souvent de la fièvre et une altération de l'état général avec parfois un amaigrissement important.

Au cours du RS3PE, le bilan biologique montre quasi systématiquement un syndrome inflammatoire biologique qui peut être plus ou moins marqué. Sur le plan immunologique, les anticorps anti-CCP et les facteurs rhumatoïdes (FR) sont négatifs. Les facteurs anti nucléaires (FAN) peuvent être positifs mais à des titres peu significatifs. Les radiographies standard ne mettent pas en évidence d'érosions osseuses. L'évolution est généralement favorable sous traitement mais il a été rapporté à de nombreuses récidives de RS3PE associés à des néoplasies solides (2-4) ou des hémopathies. Le RS3PE peut évoluer vers un rhumatisme inflammatoire chronique comme la polyarthrite rhumatoïde (PR) (5).

A ce jour, la prise en charge du RS3PE est mal codifiée. La corticothérapie est souvent utilisée mais la durée et la posologie du traitement ne sont pas définies. D'autres thérapeutiques peuvent également être utilisées, notamment le méthotrexate. Du fait d'un possible caractère paranéoplasique, il paraît adapté de rechercher une lésion tumorale au diagnostic mais il n'existe pas de consensus sur le type et le rythme des examens à effectuer pour mettre en évidence une néoplasie. Dans ce contexte, il nous a semblé nécessaire d'établir

un état des lieux concernant la prise en charge des patients porteurs de RS3PE. L'objectif de ce travail a donc été de recenser tous les cas de RS3PE des services de médecine interne et de rhumatologie de la région Centre-Ouest et d'en étudier la prise en charge initiale ainsi que le pronostic.

Matériel et méthodes

Collecte des données

Nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective multicentrique descriptive. La collecte des données a été possible grâce à un formulaire de recueil élaboré par nos soins et adressé à différents praticiens exerçant dans des services de médecine interne et de rhumatologie des CHRU de Poitiers, Rennes, Angers, Brest, Nantes, Tours et des centres hospitaliers d'Orléans et de Blois (cf annexe 1). Ce questionnaire comportait une description des caractéristiques démographiques initiales du patient à savoir le sexe, l'âge et le service où il était pris en charge. La recherche d'une altération de l'état général, définie comme l'existence d'une asthénie et/ou d'un amaigrissement et/ou d'une fièvre était également consignée au diagnostic et lors du suivi, ainsi que l'existence et les caractéristiques cliniques des œdèmes et des synovites. Les explorations paracliniques collectées étaient la C-Reactive Protein (CRP) et la Vitesse de Sédimentation (VS), ainsi qu'une recherche de FR, d'anticorps anti-CCP et de FAN. Les résultats des radiographies des mains et des pieds ainsi que d'échographies doppler articulaires étaient également consignés. Ces données étaient renseignées au moment du diagnostic et lors des consultations de suivi. Le choix du traitement mis en œuvre ainsi que la posologie prescrite étaient également rapportés. Nous avons également voulu explorer la démarche des cliniciens quant à la recherche de néoplasie associée au RS3PE. Elle était définie par la réalisation d'une ou plusieurs explorations complémentaires comprenant le dosage des marqueurs tumoraux, l'électrophorèse des

protéines plasmatiques, une radiographie thoracique, un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) ou un TEP-scanner, ou un autre examen considéré opportun par le clinicien. Le cahier une fois complété nous était renvoyé pour le traitement des données.

L'analyse statistique

L'analyse statistique est essentiellement descriptive. La comparaison des moyennes d'âge, de CRP et de dose de corticoïdes a été réalisée grâce au test *t* de Student pour les variables paramétriques et au test de Wilcoxon pour les variables non paramétriques en utilisant Biostatgv.

Résultats

Caractéristiques initiales des patients

20 patients ont été inclus dans notre étude dont 3 patients de Nantes, 6 d'Orléans, 7 de Tours et 4 de Blois, tous pris en charge entre 2006 et 2015. 12 patients étaient suivis dans un service de médecine interne, 8 en rhumatologie. L'âge moyen des patients était de 74 ± 9 ans au diagnostic. Le sex-ratio était de 1,5 en faveur des hommes. Les caractéristiques cliniques et paracliniques au diagnostic de RS3PE des patients inclus sont résumées dans le tableau 1.

Dans 45 % des cas, le début était jugé comme brutal par l'évaluateur. Tous les patients pour lesquels les données étaient disponibles présentaient au diagnostic une altération de l'état général. La perte pondérale qui concernait uniquement 8 patients était en moyenne de 4 kg [2-7]. 100% des patients présentaient des œdèmes des mains qui prenaient le godet. Ils n'étaient en revanche que 55% à présenter également des œdèmes des membres inférieurs. Il existait des synovites cliniques des mains dans 70% des cas.

Sur le plan biologique, tous les patients avaient un syndrome inflammatoire d'intensité variée, avec une CRP moyenne à 96,3 ± 57,2 mg/L [11-197]. Les anticorps anti-CCP étaient

négatifs dans 100% des cas, un seul patient présentait des FR discrètement positifs à 30 UI/L pour une norme du laboratoire < 30 UI/l. Les FAN étaient positifs chez 6 patients sur 20 avec des titres d'anticorps allant de 1/80 à 1/1280. Des radiographies standard ont été réalisées dans 90% des cas. Il n'existait des érosions osseuses que chez une seule patiente. Parmi les 20 patients, 4 ont bénéficié d'une échographie articulaire qui a confirmé les synovites.

Service	Sexe	Age au diagnostic	Début brutal	Signes généraux	Œdèmes des mains	Autre localisation des œdèmes	Synovite	CRP (mg/l)	Bilan immunologique	Erosions osseuses
R	M	82	NP	O	O	CHEVILLES	N	155	FR 30 UI/L	N
R	F	83	NP	NP	O	CHEVILLES	O	160	N	N
R	M	67	NP	NP	O	N	O	197	N	N
R	M	82	NP	NP	O	PIEDS	O	63	N	N
R	M	81	N	O	O	N	O	33	FAN 1/160	N
R	M	67	O	O	O	N	O	50	N	N
MI	F	65	N	O	O	N	N	130	N	NP
MI	M	61	N	O	O	CHEVILLES	N	65	N	N
MI	M	65	N	O	O	CHEVILLES	N	93	N	N
MI	M	65	O	O	O	MB INF	N	138	N	NP
MI	F	90	O	O	O	N	O	101	N	N
MI	M	64	NP	NP	O	N	N	20,5	FAN 1/200	N
MI	M	69	N	O	O	N	O	39*	N	N
MI	M	82	O	O	O	PIEDS	O	148	FAN 1/400	N
MI	F	83	O	O	O	N	O	142	N	N
MI	F	80	O	O	O	PIEDS	O	143	FAN 1/1200	N
MI	F	84	O	NP	O	PIEDS	O	28	FAN 1/1280 Anti-SM et RNP	N
R	F	82	N	NP	O	N	O	11	N	O
R	M	69	O	O	O	PIEDS	O	157	FAN 1/80	N
MI	F	68	O	O	O	PIEDS	O	54	N	N

Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients atteints de RS3PE
MI= Médecine interne, R = Rhumatologie, F= Féminin, M=Masculin, O = Oui, N = Non,
NP= Non Précisé, MB INF = Membres inférieurs, FAN = Facteur antinucléaire, FR = facteur rhumatoïde
*Dosage réalisé sous corticoïdes

En dehors du syndrome RS3PE, les principaux diagnostics différentiels évoqués au diagnostic sont résumés dans la figure 1.

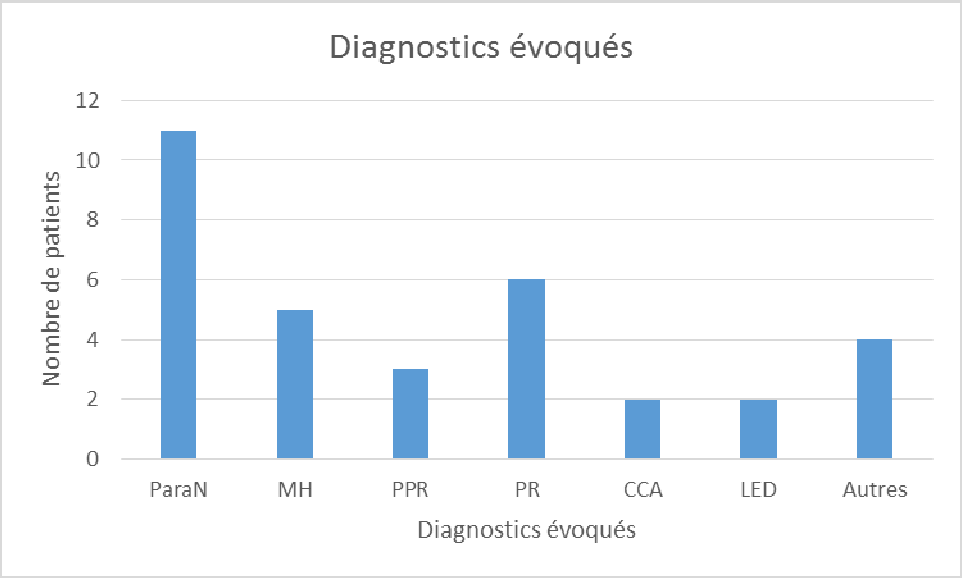

Figure 1. RS3PE : Diagnostics différentiels évoqués.
ParaN = Paranéoplasique, MH = Maladie de Horton, PPR = Pseudopolyarthrite rhizomélique, PR = Polyarthrite rhumatoïde, CCA = Chondrocalcinose articulaire, LED = Lupus érythémateux disséminé, Autres = Vascularite à ANCA, endocardite infectieuse, maladie de Still de l'adulte, spondylarthropathie avec atteinte périphérique

Recherche d'une néoplasie sous-jacente

Une néoplasie sous-jacente a été recherchée chez tous les patients au diagnostic. Cinq patients avaient une tumeur maligne associée au syndrome RS3PE. Trois précédaient l'apparition des troubles rhumatologiques et deux étaient découvertes au cours de la prise en charge du RS3PE. Le délai médian de survenue de ces deux cancers par rapport au diagnostic était de 9 mois. Il s'agissait de tumeurs malignes du rein et de la prostate. Les trois cancers antérieurs au diagnostic de RS3PE étaient d'origine vésicale et mammaire. Par ailleurs, deux tumeurs bénignes étaient également été détectées, à savoir un oncocytome rénal bénin et une tumeur villeuse du rectum. Le diagnostic de MGUS (gammapathie monoclonale de signification indéterminée) était mis en évidence chez un patient. La recherche d'une néoplasie sous-jacente était à nouveau effectuée chez 5 patients sur 16 et 7 sur 12

respectivement à la deuxième et à la troisième consultation.

Les examens complémentaires les plus réalisés pour éliminer une pathologie tumorale solide ou hématologique sont résumés dans la figure 2.

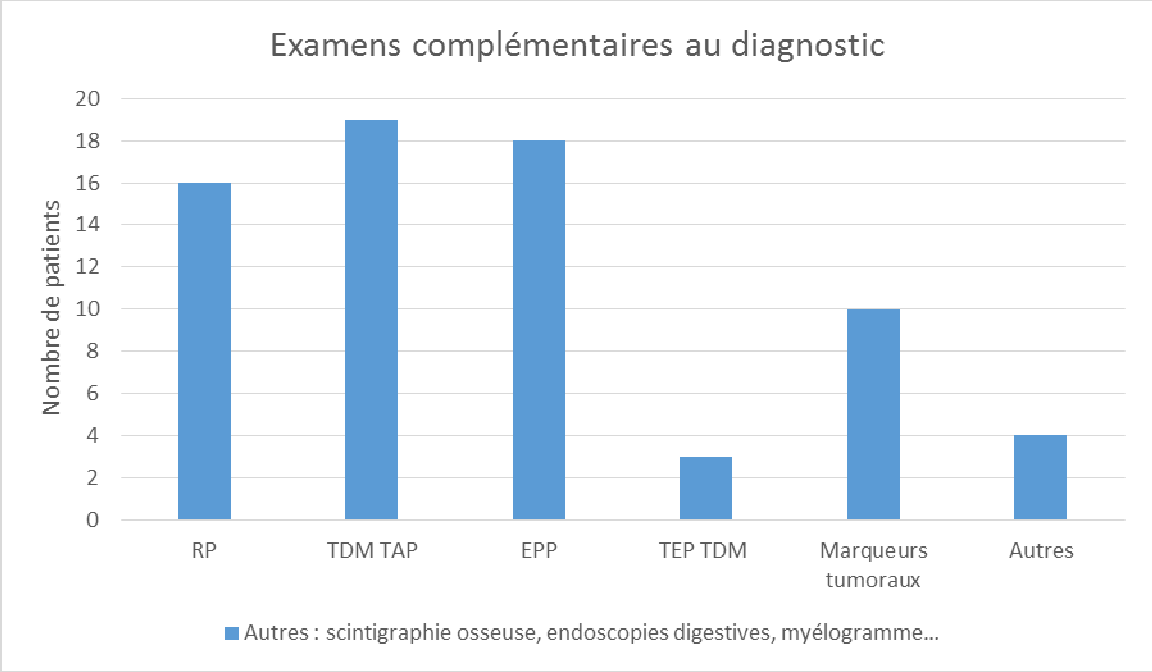

Figure 2. RS3PE : examens complémentaires réalisés au diagnostic.
RP = Radiographie pulmonaire, TDM TAP = Scanner thoraco-abdomino-pelvien, EPP = Electrophorèse des protéines plasmatiques, TEP TDM = Tomographie à émissions de positons

Prise en charge thérapeutique et suivi

Sur le plan thérapeutique, 95 % des patients ont bénéficié d'un traitement médicamenteux au diagnostic. Parmi eux, 80 % ont reçu une corticothérapie orale. La dose moyenne d'équivalent prednisone était de 32 ± 19 mg/jour [10-80]. 91% des patients suivis en médecine interne ont reçu une corticothérapie orale en première intention, *versus* 62 % pour ceux suivis en rhumatologie. Un patient a reçu d'emblée du méthotrexate seul à la dose de 15 mg/semaine. Les autres traitements administrés étaient du paracétamol et de la colchicine pour un patient respectivement. Ces trois patients étaient suivis en rhumatologie. Le seul

patient n'ayant pas reçu de traitement au diagnostic était suivi en médecine interne. Les patients suivis en rhumatologie recevaient une dose moyenne d'équivalent prednisone de 25 mg/j, *versus* 35 mg/j en médecine interne (NS). A la deuxième consultation, la dose moyenne d'équivalent prednisone reçue par 10 patients était de 15,3 ± 15 mg/j. Au cours du suivi, le méthotrexate a été utilisé chez 4 patients au total dont 3 étaient suivis en rhumatologie. 75% de ces patients ont vu leur symptomatologie rhumatologique et/ou le syndrome inflammatoire biologique disparaître grâce à ce traitement. Le quatrième patient a été perdu de vue. Les stratégies thérapeutiques utilisées tout au long du suivi des patients sont résumées dans la figure 3.

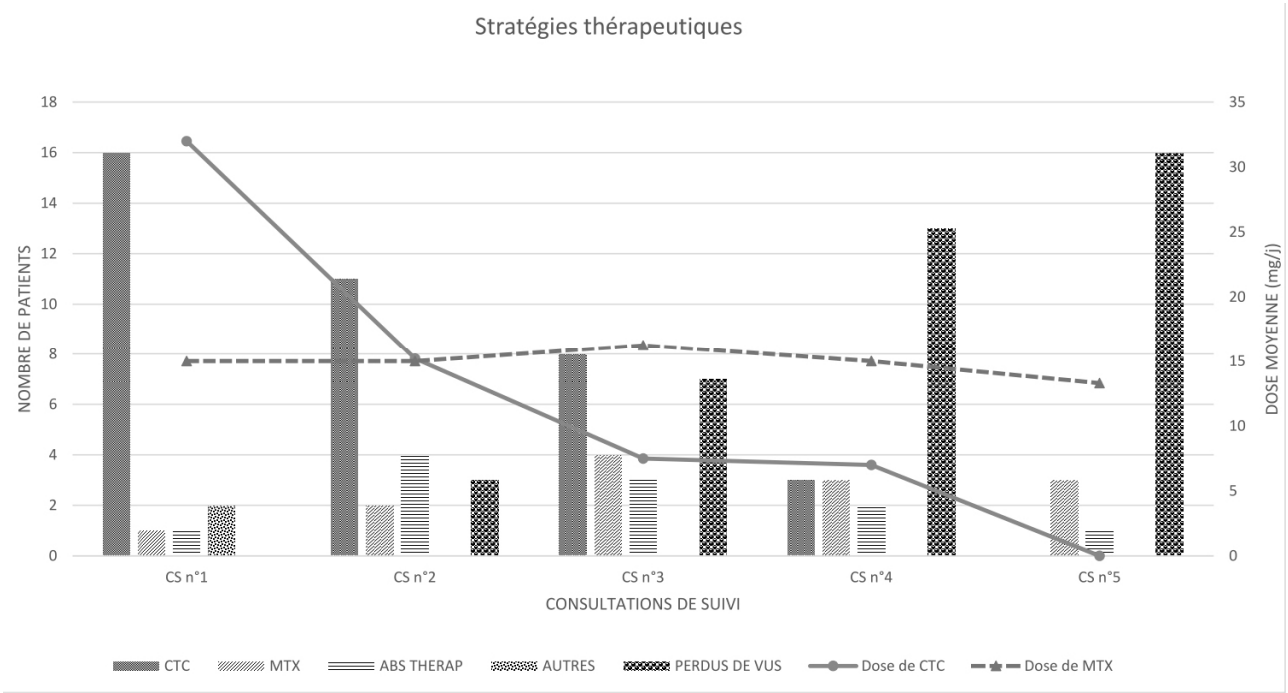

Figure 3. RS3PE : stratégies thérapeutiques utilisées.
CTC = Corticoides, MTX = Methotrexate, ABS THERAP = abstention thérapeutique, CS = consultation

Le délai médian de programmation de la deuxième consultation était de 6 mois. Trois patients, soit 15 % des patients, étaient perdus de vue à l'issue de la première consultation. A cette 2ème consultation, il existait une amélioration clinique avec une absence de signes généraux chez 90% des patients et une disparition des œdèmes chez 82 % des patients. Sur le

plan biologique, la CRP moyenne à la deuxième consultation était à 9,6 mg/l sur les 13 patients pour lesquels les données étaient disponibles.

La médiane de suivi était de 12 mois, avec des écarts très importants en fonction des patients. En effet, 3 patients étaient perdus de vue dès la première consultation et un patient a bénéficié d'une surveillance pendant 7 ans. Le délai médian de survenue des troisième, quatrième, et cinquième consultations était respectivement de 12, 24 et 57 mois.

Rechute

Cinq patients ont présenté une rechute des symptômes du syndrome RS3PE. Leurs caractéristiques cliniques et biologiques sont présentées dans le tableau 2. Quatre de ces patients avaient initialement évolué de façon favorable après la mise sous corticoïdes. Le cinquième patient n'avait bénéficié initialement que d'un traitement symptomatique par paracétamol, et l'évolution avait tout de même était jugée favorable avec une disparition des signes cliniques et du syndrome inflammatoire à la deuxième consultation au sixième mois. A la rechute, 4 patients ont bénéficié d'une intensification thérapeutique, par majoration de la corticothérapie et/ou introduction de méthotrexate. Un seul patient n'a bénéficié que d'un traitement symptomatique par antalgique de palier 2 du fait de la survenue de complications infectieuses post-opératoires de la chirurgie d'un oncocytome rénal.

Le délai médian de survenue de la rechute était de 12 mois. 100% des patients « rechuteurs » étaient de sexe masculin *versus* 46% des patients n'ayant pas rechuté. L'âge moyen des patients dans le sous-groupe « rechute » était de 73,8 ans *versus* 74,6 ans dans le sous-groupe « non rechute » (NS).

Il existait une différence significative entre la moyenne de la CRP au diagnostic des patients « rechuteurs » *vs* « non rechuteurs » (139 *vs* 82 mg/l, p=0,05). Il n'y avait pas de différence dans la dose de corticoïdes reçue initialement entre les deux sous-groupes, soit 33,75 mg/j dans le sous-groupe « rechute », *vs* 32,5 mg/j dans le sous-groupe « non rechute » (NS). Il existait un antécédent de cancer chez un seul patient. Les différentes explorations

complémentaires n'avaient pas mis en évidence de néoplasie chez les 4 autres patients.

Service	Âge	Sexe	AEG	Synovite	CRP (mg/l)	Traitement	Délai de survenue (en mois)	AEG	Synovite	CRP (mg/l)	Traitement à la rechute	Traitement entrepris	Néoplasie
R	82	M	O	O	155	Parac.	12	N	O	100	CTC 8 mg/j	MTX 15 mg/s	O
R	67	M	NP	O	197	CTC 60 mg/j	12	O	O	0	CTC9 mg/j	MTX 15 mg/s	N
R	69	M	O	O	157	CTC 15 mg/j	6	N	O	65	CTC 7 mg/j	MTX 15 mg/s	N
MI	82	M	O	O	148	CTC 40 mg/j	12	N	O	NP	0	Paracétamol codéine	N
MI	73	M	O	O	39 *	CTC 20 mg/j	72	O	O	18	0	CTC 30 mg/j + MTX 10	N

Diagnostic Rechute

Tableau 2. Caractéristiques des patients ayant présenté une rechute du syndrome RS3PE.

R = Rhumatologie, MI = Médecine Interne, M = Masculin, CTC = Corticoides en équivalent prednisone, MTX = Methotrexate, N = Non, O= Oui, NP= Non précisé
*Dosage réalisé sous corticoides.

Discussion

Dans cette étude, notre objectif a été d'observer les pratiques de prise en charge des patients atteints de RS3PE dans les services de médecine interne et de rhumatologie de la région Centre-Ouest. Globalement, ce travail permet de montrer que la prise en charge diagnostique est relativement homogène entre les différents centres et spécialités avec la recherche systématique d'une néoplasie associée, que cela soit initialement ou lors des consultations de suivi. Si la corticothérapie semble faire consensus en traitement de première intention, il existe en revanche de grandes variations concernant la posologie, le rythme de décroissance, et la durée de suivi.

Critères diagnostiques et diagnostic différentiel

Pour réaliser cette étude, nous avons élaboré un formulaire de recueil de données. Nous nous sommes basés sur une revue de la littérature et sur les différents critères suggérés par certains auteurs, comme Olive *et al.* ou Olivo *et al*.(6,7) dont le but était d'améliorer la prise en charge diagnostique (cf annexe 2). En effet, bien que la pathologie ait été décrite pour la première fois il y a maintenant 30 ans, et que depuis, de nombreux cas aient été rapportés, la distinction avec d'autres rhumatismes inflammatoires comme la PR du sujet âgé et la pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) n'est pas toujours aisée.

Dans notre travail, le diagnostic de PR était initialement évoqué dans 30% des cas. En effet, en cas de forme très « synovitique », et devant la constance du syndrome inflammatoire biologique, les critères ACR/ EULAR de diagnostic des PR débutantes (cf. annexe 3) peuvent être satisfaits et cela malgré la négativité de la sérologie rhumatoïde. C'est l'évolution avec une réponse favorable rapide sous traitement qui a permis d'orienter vers le diagnostic de syndrome RS3PE. A l'inverse, certains auteurs ont évoqué la possibilité d'une évolution du RS3PE vers une authentique PR (8), ce qui n'a pas été retrouvé dans notre travail, mais nous n'avons pas eu le suivi suffisant sur l'ensemble des dossiers. Entre le RS3PE et la PR, il existe des différences physiopathologiques notables. Ainsi, dans la PR, l'haplotype HLA-DR a été décrit comme le principal facteur génétique de susceptibilité (9), ce qui n'a pas été rapporté dans le RS3PE. A l'inverse, il a été évoqué un possible lien entre RS3PE et HLA B7, comme dans la série de Roblot *et al.* (10) où 42% des patients étaient HLA B7 +. A ce jour, la relation n'ayant pas encore été parfaitement démontrée, nous avons choisi de ne pas inclure le typage HLA dans notre cahier de recueil de données. De plus, Shimojima *et al*. (11) avaient étudié les aspects immunologiques des deux pathologies en réalisant une analyse phénotypique des lymphocytes du sang circulants, qui a montré que dans le cadre du RS3PE,

il existe une augmentation du taux de lymphocytes T produisant de l'interféron gamma et une baisse des lymphocytes T cytotoxiques activés, et ce de façon significative par rapport à la PR.

La PPR est également fréquemment suspectée initialement devant le tableau de polyarthralgies inflammatoires séronégatives du sujet âgé, voire la maladie de Horton devant l'intensité de l'AEG et du syndrome inflammatoire biologique. Selon l'étude de Cantini *et al*. (12), il existe des caractéristiques cliniques, démographiques et d'imagerie identiques entre les patients porteurs d'une PPR et ceux porteurs d'un RS3PE. Ceci est confirmé sur le plan immunologique dans le travail de Shimojima *et al*. avec l'absence de différence majeure dans l'étude phénotypique des lymphocytes T de ces deux groupes de patients. Pour certains auteurs, le RS3PE ne serait d'ailleurs qu'une forme particulière de PPR (13).

Représentativité de l'échantillon et prise en charge diagnostique

Dans notre étude, l'échantillon de patients semble assez représentatif de ce qui a été décrit dans la littérature, avec une prédominance masculine et un âge moyen au diagnostic de 74 ± 9 ans. Dans une revue de la littérature publiée en 2015 (14), l'âge moyen des 108 patients analysés était de 72,3 ans. Selon les études, le sex ratio varie entre 2/1 et 4/1, en faveur des hommes.

La négativité de la sérologie rhumatoïde fait partie des critères fréquemment cités par les auteurs dans le cadre du RS3PE (1,6). Parmi nos patients, un seul présentait des FR faiblement positifs, avec un titre égal à la valeur seuil supérieure définie par le laboratoire. Les anticorps anti-CCP étaient toujours négatifs dans notre étude. Cependant, nous avons retrouvé des FAN positifs chez 6 patients sur 20. Dans 5 cas, ils étaient sans spécificité avec pour 4 d'entre eux, des taux apparaissant comme non significatifs au vu de l'âge des patients. En revanche pour une patiente, il existait des FAN à 1/1200 avec positivité des anti-ENA de type anti-Sm et anti-RNP. Malheureusement, la courte durée de suivi de la patiente (4 mois)

n'a pas permis de mettre en évidence l'évolution vers un authentique lupus érythémateux disséminé ou un syndrome de Sharp.

Le RS3PE est classiquement une polyarthrite non érosive. De façon assez surprenante, il existait des érosions osseuses chez une patiente. Nous les avons rattachées à ses antécédents de chondrocalcinose articulaire.

Les patients qui ont bénéficié d'une échographie articulaire étaient tous issus d'un service de rhumatologie. Il est possible qu'il y ait une différence de facilité d'accès à l'échographie entre les services de médecine interne et de rhumatologie. Il peut également s'agir d'habitudes de pratique distinctes, l'échographie articulaire représentant de nos jours le prolongement de la main du rhumatologue.

RS3PE et néoplasie

L'association du RS3PE à une pathologie tumorale a été rapportée à de nombreuses reprises depuis les premiers cas décrits en 1985. Tous nos patients ont donc bénéficié d'explorations complémentaires à la recherche d'une néoplasie sous-jacente. Nous avons considéré que la radiographie pulmonaire faisait également partie de cette recherche, même si elle a été souvent réalisée dans le cadre du bilan pré-thérapeutique et qu'elle n'est pas un bon examen de dépistage du cancer pulmonaire. Nous avons également inclus les marqueurs tumoraux dans notre cahier de recueil de données, même si leur dosage n'est pas recommandé dans le bilan de dépistage. Malgré cela, ils ont été réalisés chez 50 % des patients de notre étude. Il n'existe pas de données dans la littérature concernant les examens complémentaires à effectuer pour rechercher une pathologie néoplasique. Nous pensons qu'il est opportun de réaliser en priorité des examens orientés par les signes d'appel clinique. Le scanner TAP semble néanmoins être l'examen de référence dans notre étude puisque prescrits à 19 des 20 patients par des praticiens différents issus d'hôpitaux distincts.

Nous avons retrouvé dans notre cohorte de 20 patients 5 néoplasies associées à des syndromes RS3PE dont 2 découvertes au diagnostic, soit une incidence de 10%. Ceci est

largement supérieur à l'incidence des cancers solides puisqu'en 2012, on a relevé en France 115310 cas de cancers solides (15) chez les 5,6 millions de Français de plus de 75 ans (16) soit une incidence de 2,05 %. Une tumeur villeuse du rectum a également été diagnostiquée, avec pour risque principal la dégénérescence maligne. Nous n'avons pas mis en évidence d'hémopathie maligne. Une MGUS a été découverte, mais il est possible qu'il n'y ait pas de lien avec le RS3PE, la prévalence de cette gammapathie bénigne étant de 10% chez les patients de plus de 80 ans dans la population générale (17). Du fait du nombre réduit en valeur absolue de patients ayant un cancer dans notre cohorte, il ne nous a pas été possible de rechercher des marqueurs cliniques ou biologiques prédictifs de survenue de néoplasie.

Prise en charge thérapeutique et rechute

Le traitement du RS3PE n'est actuellement pas codifié. De nombreuses publications ont fait état de l'utilisation de corticoïdes, ce qui est également le cas dans notre étude, avec une évolution favorable dans la majorité des cas à 6 mois. Dans la revue d'Amodeo *et al*. (14), les corticoïdes sont utilisés dans 95 % des cas, avec une dose moyenne de 18 mg/j d'équivalent prednisone, ce qui représente une dose inférieure à celle retrouvée dans notre travail. Notre étude a montré qu'il existe cependant une grande hétérogénéité dans les schémas thérapeutiques, notamment entre les différentes spécialités. Malgré l'absence de différence significative, il semblerait que les rhumatologues utilisent des doses réduites de corticoïdes, et ont recours plus rapidement à des traitements à visée d'épargne cortisonique, tel que le méthotrexate. Dans la littérature, les autres thérapeutiques utilisées en première ou deuxième intention sont les AINS, l'hydroxychloroquine (5) et le tocilizumab (18). Nous n'avons pas retrouvé de données concernant l'intérêt du méthotrexate dans le RS3PE mais du fait de son utilisation dans la PR et dans la PPR, il nous semble intéressant en cas d'échec de la corticothérapie.

Le risque de rechute existe au cours de l'évolution du RS3PE. Il semble être plus

important dans la première année suivant le diagnostic, mais l'existence d'une rechute à 6 ans chez un de nos patients plaide pour une surveillance prolongée. Dans notre travail, il semble que le sexe masculin et l'intensité du syndrome inflammatoire soient des facteurs associés au risque de rechute mais les analyses ont été effectuées en sous-groupes sur des faibles échantillons. Dans la littérature, l'association à une néoplasie est rapportée comme étant à risque de moins bonne réponse aux corticoïdes et donc de rechute (19).

Forces et limites de cette étude

Le RS3PE est une pathologie rare ce qui induit des difficultés de recrutement des patients. Une seule étude japonaise a estimé l'incidence du RS3PE à 0,09% des patients pris en charge dans un service de médecine générale sur une durée de 6 ans (20) . Du fait des spécificités des populations asiatiques, il est possible que cela ne soit pas applicable à une population caucasienne. Dans la littérature, peu de séries de cas avec un nombre important de patients ont été rapportées. A ce jour, la cohorte la plus importante est de 27 patients (6). Même si notre échantillon représente l'une des plus grosses cohortes rapportées, nos résultats sont difficilement généralisables car ils ne concernent que 20 patients. De plus, le caractère rétrospectif de l'étude est à l'origine de données manquantes, et des patients ont été perdus de vue, notamment dès la deuxième consultation. Il nous semble donc nécessaire de compléter ses résultats par la réalisation d'une étude à plus large échelle sur une durée plus importante afin de mieux caractériser l'évolution de ce syndrome.

De notre travail semblent se dégager les grandes lignes de la prise en charge d'un patient avec un diagnostic récent de syndrome RS3PE. La recherche d'un cancer associé doit être systématique. Nous proposons donc la réalisation d'un scanner TAP initialement et dans l'année qui suit le diagnostic. Du fait de son caractère irradiant, il paraît cependant difficile de recommander son utilisation répétée au cours du suivi des patients.

La corticothérapie est le traitement de choix de première intention, débutée à une posologie modérée, probablement comprise entre 20 et 30 mg/j d'équivalent prednisone, à

majorer en cas d'intensité des signes cliniques et biologiques devant le risque de rechute. L'évolution est généralement rapidement favorable sous corticoïdes. Après 6 mois, il semble raisonnable de proposer une alternative thérapeutique, qui peut être le méthotrexate, notamment dans cette population de sujets d'âge mûr, plus à risque de développer des complications cortico-induites.

Conclusion

Bien que les premiers cas de RS3PE aient été rapportés il y a trente ans, cette pathologie rare du sujet d'âge mûr reste encore méconnue. Décrite initialement comme bénigne, l'association fréquente à une néoplasie solide ou une hémopathie implique la réalisation d'examens complémentaires. La corticothérapie est le traitement de choix, le méthotrexate peut être une alternative intéressante. Une étude de plus grande ampleur va permettre de préciser les modalités de traitement et de suivi des patients, ainsi que de déterminer des facteurs pronostiques du RS3PE.

Bibliographie

1. McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, Hunter JB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. JAMA. 15 nov 1985;254(19):2763‑7.

2. Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema associated with lung malignancy. Age Ageing. juill 2007;36(4):470‑1.

3. Marto G, Klitna Z, Biléu MC, Barcelos A. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema syndrome, associated with prostate adenocarcinoma: a case report. Acta Reumatol Port. sept 2010;35(3):358‑60.

4. Bruscas Izu C, Puertas JR, Cabrerizo-García JL. RS3PE syndrome as a first manifestation of bladder carcinoma. Reumatol Clin. févr 2013;9(1):74.

5. Beyne-Rauzy O, Revel V, Desfossez V, Bousquet E, Nourhashemi F, Adoue D. [RS3PE syndrome: an acute edematous polyarthritis of the elderly with variable prognosis]. Ann Médecine Interne. juin 2001;152(4):276‑8.

6. Olivé A, del Blanco J, Pons M, Vaquero M, Tena X. The clinical spectrum of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. The Catalán Group for the Study of RS3PE. J Rheumatol. févr 1997;24(2):333‑6.

7. Olivo D, D'Amore M, Lacava R, Rossi MG, Gareri P, Fiorentini C, et al. Benign edematous polysynovitis in the elderly (RS3PE syndrome). Clin Exp Rheumatol. déc 1994;12(6):669‑73.

8. Le syndrome RS3PE existe-t-il ? Disponible sur: http://www.rhumatologie.asso.fr/

9. Jean Roudier NB. Rôle des molécules HLA-DR dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde. Joint Bone Spine. 2005;

10. Roblot P, Zaim A, Azais I, Ramassamy A, Paccalin M, Becq-Giraudon B. [RS3PE: a clinical diagnosis, a prognosis more simple than its name]. Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne. août 1998;19(8):542‑7.

11. Shimojima Y, Matsuda M, Ishii W, Gono T, Ikeda S. Analysis of peripheral blood lymphocytes using flow cytometry in polymyalgia rheumatica, RS3PE and early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. déc 2008;26(6):1079‑82.

12. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Barozzi L, Macchioni L, Niccoli L, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema (RS3PE) syndrome: a prospective follow up and magnetic resonance imaging study. Ann Rheum Dis. avr 1999;58(4):230‑6.

13. Salvarani C, Cantini F, Macchioni P, Olivieri I, Niccoli L, Padula A, et al. Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica: a prospective followup study. Arthritis Rheum. juill 1998;41(7):1221‑6.

14. Amodeo MC, Poyato M, Rodríguez M. [RS3PE syndrome: An update on its treatment using the presentation of a case]. Semergen Soc Espanola Med Rural Generalista. 14 mai 2015;

15. Les données - Institut National Du cancer. Disponible sur: http://lesdonnees.e-cancer.fr/

16. Insee - Population - Population par âge. Disponible sur: http://www.insee.fr

17. Chaïbi P, Merlin L, Thomas C, Piette F. [Monoclonal gammopathy of undetermined significance]. Ann Médecine Interne. nov 2002;153(7):459‑66.

18. Tanaka T, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Kawase I, et al. Treatment of a patient with remitting seronegative, symmetrical synovitis with pitting oedema with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. Rheumatology. 1 avr 2010;49(4):824‑6.

19. Sayarlıoğlu M. Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with pitting edema (RS3PE) Syndrome and malignacy.2004

20. Okumura T, Tanno S, Ohhira M, Nozu T. The rate of polymyalgia rheumatica (PMR) and remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome in a clinic where primary care physicians are working in Japan. Rheumatol Int. juin 2012;32(6):1695‑9.

Annexe 1 : Formulaire de recueil de données

ÉVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE ET DU PRONOSTIC DU SYNDROME RS3PE

IDENTITÉ DU PATIENT

NOM :

PRENOM :

DATE DE NAISSANCE :

N° IPP :

CENTRE RECRUTEUR :

MEDECIN :

CRITÈRES DE NON INCLUSION			
INSUFFISANCE CARDIAQUE	NON □	OUI □	ND □
CIRRHOSE	NON □	OUI □	ND □
SYNDROME NÉPHROTIQUE	NON □	OUI □	ND □
MYXOEDÈME	NON □	OUI □	ND □

ND : Non Déterminé

Évaluation au diagnostic (1)

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES AU DIAGNOSTIC

AGE AU DIAGNOSTIC : ……

DEBUT BRUTAL	OUI □	NON □	ND □
SIGNES GÉNÉRAUX :			
FIEVRE :	OUI □	NON □	ND □
ASTHÉNIE	OUI □	NON □	ND □
AMAIGRISSEMENT	OUI □	NON □	ND □
			Perte de poids : - .....kgs
OEDEME :			
SYMETRIQUE	OUI □	NON □	ND □
MOU, GODET	OUI □	NON □	ND □
DOS DES MAINS	OUI □	NON □	ND □
AUTRES SITES	OUI □	NON □	*Lesquels :* .....
SYNOVITES :			
MCP	OUI □	NON □	ND □
IPP	OUI □	NON □	ND □
FLUXIONNAIRE	OUI □	NON □	ND □
DOULOUREUSE	OUI □	NON □	ND □
SYMÉTRIQUE	OUI □	NON □	ND □

ND : Non Déterminé

Évaluation au diagnostic (2)

BIOLOGIE AU DIAGNOSTIC			
SYNDROME INFLAMMATOIRE	OUI □	NON □	ND □
VS :			
CRP :			
FACTEUR RHUMATOIDE	NÉGATIF □	POSITIF □	ND □
ANTI-CCP	NÉGATIF □	POSITIF □	ND □
FACTEUR ANTI NUCLÉAIRE	NÉGATIF □	POSITIF □	ND □

IMAGERIE ARTICULAIRE AU DIAGNOSTIC			
RADIOGRAPHIES MAINS			
EROSIONS	ABSENCE □	PRÉSENCE □	ND □
RADIOGRAPHIES PIEDS			
EROSIONS	ABSENCE □	PRÉSENCE □	ND □
ÉCHODOPPLER			
TÉNOSYNOVITES	ABSENCE □	PRÉSENCE □	ND □

HYPOTHÈSES DIAGNOSTIQUES ÉVOQUÉES INITIALEMENT		
RS3PE	OUI □	NON □
PR	OUI □	NON □
PPR	OUI □	NON □
HORTON	OUI □	NON □
AUTRES	OUI □	NON □

Si oui lesquelles : -

-

-

ND : Non Déterminé

Évaluation au diagnostic (3)

RECHERCHE DE NÉOPLASIE SOUS JACENTE (si non réalisée, passer au chapitre suivant)			
MARQUEURS TUMORAUX	OUI □	NON □	*Si oui lesquels……*
ÉLECTRO. PROT. SERIQUES	OUI □	NON □	
RADIOGRAPHIE THORACIQUE	OUI □	NON □	
TDM TAP	OUI □	NON □	
TEP SCANNER	OUI □	NON □	
AUTRES : -			
-			
NEOPLASIE DIAGNOSTIQUEE	OUI □	NON □	*Si oui laquelle……..*

TRAITEMENT INSTAURE			
CORTICOÏDES	OUI □	NON □	*Si oui dose……*
PLAQUENIL	OUI □	NON □	
AUTRES	OUI □	NON □	*Si oui lequel……*
			Dose : ……

Évaluation à 6 mois

CLINIQUE			
SIGNES GÉNÉRAUX :			
FIÈVRE :	OUI □	NON □	
ASTHÉNIE	OUI □	NON □	
AMAIGRISSEMENT	OUI □	NON □	*Perte de poids : - .....kgs*
SYNOVITES	OUI □	NON □	
ŒDÈMES	OUI □	NON □	

BIOLOGIE			
CRP : ……mg/l			
NÉGATIVITÉ DES ANTI CCP	OUI □	NON □	
NÉGATIVITÉ DU FACT. RHUM	OUI □	NON □	
NÉGATIVITÉ DES FAN	OUI □	NON □	

TRAITEMENT			
CORTICOÏDES	OUI □	NON □	*Si oui dose……*
PLAQUENIL	OUI □	NON □	
AUTRES	OUI □	NON □	*Si oui lequel……*
			Dose : ……

RECHERCHE DE NÉOPLASIE SOUS JACENTE (si non réalisée, passer au chapitre suivant)			
MARQUEURS TUMORAUX	OUI □	NON □	*Si oui lesquels……*
ÉLECTRO. PROT. SERIQUES	OUI □	NON □	
IMAGERIE	OUI □	NON □	*Si oui quel type :……..*
NÉOPLASIE DIAGNOSTIQUÉE	OUI □	NON □	*Si oui laquelle : ……*

Evaluation à 12 mois

CLINIQUE			
SIGNES GÉNÉRAUX :			
FIÈVRE :	OUI □	NON □	
ASTHÉNIE	OUI □	NON □	
AMAIGRISSEMENT	OUI □	NON □	*Perte de poids : - .....kgs*
SYNOVITES	OUI □	NON □	
ŒDÈMES	OUI □	NON □	

BIOLOGIE			
CRP : ……mg/l			
NÉGATIVITÉ DES ANTI CCP	OUI □	NON □	
NÉGATIVITÉ DU FACT. RHUM	OUI □	NON □	
NÉGATIVITÉ DES FAN	OUI □	NON □	

TRAITEMENT			
CORTICOÏDES	OUI □	NON □	*Si oui dose……*
PLAQUENIL	OUI □	NON □	
AUTRES	OUI □	NON □	*Si oui lequel……*
			Dose : ……

RECHERCHE DE NÉOPLASIE SOUS JACENTE (si non réalisée, passer au chapitre suivant)			
MARQUEURS TUMORAUX	OUI □	NON □	*Si oui lesquels……*
ÉLECTRO. PROT. SERIQUES	OUI □	NON □	
IMAGERIE	OUI □	NON □	*Si oui quel type :*
			-
			-
NÉOPLASIE DIAGNOSTIQUÉE	OUI □	NON □	*Si oui laquelle : ……*

Evaluation à 24 mois

CLINIQUE			
SIGNES GÉNÉRAUX :			
FIÈVRE :	OUI □	NON □	
ASTHÉNIE	OUI □	NON □	
AMAIGRISSEMENT	OUI □	NON □	*Perte de poids : - .....kgs*
SYNOVITES	OUI □	NON □	
ŒDÈMES	OUI □	NON □	

BIOLOGIE			
CRP : ……mg/l			
NÉGATIVITÉ DES ANTI CCP	OUI □	NON □	
NÉGATIVITÉ DU FACT. RHUM	OUI □	NON □	
NÉGATIVITÉ DES FAN	OUI □	NON □	

TRAITEMENT			
CORTICOÏDES	OUI □	NON □	*Si oui dose……*
PLAQUENIL	OUI □	NON □	
AUTRES	OUI □	NON □	*Si oui lequel……*
			Dose : ……

RECHERCHE DE NÉOPLASIE SOUS JACENTE (si non réalisée, passer au chapitre suivant)			
MARQUEURS TUMORAUX	OUI □	NON □	*Si oui lesquels……*
ÉLECTRO. PROT. SERIQUES	OUI □	NON □	
IMAGERIE	OUI □	NON □	*Si oui quel type :*
			-
			-
NÉOPLASIE DIAGNOSTIQUÉE	OUI □	NON □	*Si oui laquelle : ……*

Évaluation > 24 mois

Délai par rapport au diagnostic de RS3PE : mois

CLINIQUE			
SIGNES GÉNÉRAUX :			
FIÈVRE :	OUI □	NON □	
ASTHÉNIE	OUI □	NON □	
AMAIGRISSEMENT	OUI □	NON □	*Perte de poids : - .....kgs*
SYNOVITES	OUI □	NON □	
ŒDÈMES	OUI □	NON □	

BIOLOGIE			
CRP : ……mg/l			
NÉGATIVITÉ DES ANTI CCP	OUI □	NON □	
NÉGATIVITÉ DU FACT. RHUM	OUI □	NON □	
NÉGATIVITÉ DES FAN	OUI □	NON □	

TRAITEMENT			
CORTICOÏDES	OUI □	NON □	*Si oui dose……*
PLAQUENIL	OUI □	NON □	
AUTRES	OUI □	NON □	*Si oui lequel……*
			Dose : ……

RECHERCHE DE NÉOPLASIE SOUS JACENTE			
MARQUEURS TUMORAUX	OUI □	NON □	*Si oui lesquels……*
ÉLECTRO. PROT. SERIQUES	OUI □	NON □	
IMAGERIE	OUI □	NON □	*Si oui quel type :*
			-
			-
NÉOPLASIE DIAGNOSTIQUÉE	OUI □	NON □	*Si oui laquelle : ……*

Annexe 2 : Critères diagnostiques

Critères d'Olivé *et al* :

1. Œdèmes des deux mains prenant le godet
2. Survenue brutale d'une polyarthrite
3. Age supérieur à 50 ans
4. Négativité du facteur rhumatoïde

Critères d'Olivo *et al* :

1. Age supérieur à 70 ans
2. Prépondérance masculine
3. Début brutal
4. Présence inaugurale d'un œdème bilatéral volumineux, blanc mou prenant le godet et siégeant à la face dorsale des mains.
5. Survenue de ténosynovites des fléchisseurs des doigts
6. Survenue d'une polyarthrite touchant les MCP, symétrique à la phase d'état, très fluxionnaire, douloureuse et invalidante
7. Fébricule

Annexe 3 : Critères ACR/EULAR 2010 de la polyarthrite rhumatoïde

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 × normale) ou ACPA faiblement positif (1 à 3 × normale)	2
FR fortement positif (> 3 × normale) ou ACPA fortement positif (> 3 × 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

Un score ≥ 6 permet de classer le patient comme PR

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS

UNIVERSITÉ
FRANÇOIS - RABELAIS
TOURS

FACULTÉ DE MÉDECINE
TOURS

Thèse 2014. – 2015.

DOCTORAT en MEDECINE

Diplôme d'Etat

D.E.S. de Médecine Interne

Présentée et Soutenue le 08/10/2015

NOM : HENIQUE

Prénoms : Hélène Paule Cécile

Date de naissance : 04/06/1985 **Nationalité : Française**

Lieu de naissance : ARRAS (62)

Domicile : 54 rue Léon Boyer
37000 TOURS **Téléphone : 0679613591**

Directeur de Thèse : Pr François MAILLOT

Titre de la Thèse : EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE ET DU PRONOSTIC DU SYNDROME RS3PE

JURY

Président :
Monsieur le Professeur François MAILLOT, service de Médecine Interne, CHRU de TOURS

Membres :
Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE, service de Rhumatologie, CHRU de TOURS
Monsieur le Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, service de Pneumologie, CHRU de TOURS
Madame le Docteur Nicole FERREIRA-MALDENT, service de Médecine Interne, CHRU de TOURS

Avis du Directeur de Thèse

Signature

Avis du Directeur de l'U.F.R.

à Tours, le **Le Doyen,**

Signature

FACULTÉ DE MÉDECINE TOURS

Patrice DIOT

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

HENIQUE Hélène

43 pages – 2 tableaux – 3 figures

Résumé :

Introduction. Le syndrome RS3PE (Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema) est une polyarthrite séronégative non érosive du sujet âgé, associée à des œdèmes des extrémités. L'association à des néoplasies a été décrite, ce qui influence le pronostic des patients même si l'évolution est le plus souvent favorable sous corticoïdes. En l'absence de consensus, la prise en charge des patients paraît hétérogène. Dans ce contexte, l'objectif de notre étude a été d'évaluer la prise en charge et le pronostic du RS3PE.
Patients et méthodes. Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle dans des services de médecine interne et rhumatologie de la région Centre-Ouest. Des données cliniques, biologiques, thérapeutiques et pronostiques ont été recueillies et ont fait l'objet d'une analyse statistique descriptive et par un test t de Student.
Résultats (moyenne ± écart-type). Vingt patients ont été inclus (12 hommes et 8 femmes). L'âge au diagnostic était de 74 ± 9 ans. La CRP initiale était de 96,3 ± 57,2 mg/l [11-197]. La totalité des patients avait bénéficié de la recherche d'une néoplasie. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien était l'examen le plus pratiqué dans cette optique. Deux cancers (10% des cas) ont été découverts avec un délai médian 9 mois. 80% des patients ont bénéficié d'une corticothérapie orale à la posologie moyenne de 32 mg/j [10-80] d'équivalent prednisone. Cinq patients, tous masculins, ont rechuté dans un délai médian de 12 mois. Ils présentaient un syndrome inflammatoire biologique initial statistiquement plus élevé que les autres patients (139 vs 82 mg/L, p=0,05). Le traitement de deuxième intention était le méthotrexate pour 4 de ces patients.
Discussion/Conclusion. Notre étude montre que la recherche d'une néoplasie a été systématique et homogène chez les patients. En revanche, la prise en charge thérapeutique est hétérogène, avec une posologie initiale des corticoïdes très variable. Il existe un risque non négligeable de rechute, le méthotrexate semblant être une alternative intéressante. Ces résultats doivent confirmés par une étude à plus grande échelle.

Mots clés :
RS3PE
Néoplasie
Corticothérapie

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur François MAILLOT
Membres du jury : Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE
Monsieur le Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM
Madame le Docteur Nicole FERREIRA-MALDENT

Date de la soutenance : Jeudi 8 octobre 2015