



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



# Stratégie thérapeutique dans l'artérite à cellules géantes



## Therapeutic strategy in giant cell arteritis

Alexis Régent<sup>a,b,\*</sup>, Loïc Guillevin<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Faculté de médecine Paris Descartes, 15, rue de l'école de médecine, 75006 Paris, France

<sup>b</sup> Service de médecine interne, centre de référence maladies auto-immunes et systémiques rares, hôpital Cochin, AP-HP, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 2 mai 2017

Disponible sur Internet le 13 mai 2017

Mots clés :

Artérite à cellules géantes

Traitement

Tocilizumab

Méthotrexate

Abatacept

### RÉSUMÉ

L'artérite à cellules géantes (ACG) est une vascularite primitive des artères de moyen ou gros calibre survenant chez les sujets de plus de 50 ans. Malgré sa fréquence, il n'y a pas de consensus sur les modalités thérapeutiques. En effet, la corticothérapie prolongée est le traitement de choix mais ses effets indésirables incitent à rechercher de nouvelles stratégies thérapeutiques. Parmi les immunosuppresseurs habituels, le bénéfice du méthotrexate (MTX) est mal évalué tant sur l'épargne cortisonique que la prévention des rechutes. Les autres immunosuppresseurs n'ont pas démontré d'intérêt net (azathioprine) ou sont responsables d'effets indésirables significatifs (cyclophosphamide, disulone). Depuis quelques années, les thérapies ciblées sont une perspective thérapeutique nouvelle. Après la démonstration de l'inefficacité des inhibiteurs du TNF-alpha, le tocilizumab (TCZ) a montré son intérêt dans deux essais randomisés contrôlés contre placebo. Cependant, l'indication du recours à cette thérapie ciblée, l'évolution à l'arrêt du traitement sont encore sujets à débat. Des mesures de prévention du risque thrombotique par antiagrégant plaquettaire ou la prévention des complications associées à la corticothérapie prolongée sont également nécessaires.

© 2017 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### ABSTRACT

Giant cell arteritis (GCA) is a primary vasculitis of medium or large arteries occurring in subjects over 50 years of age. Despite its frequency, there is no consensus on therapeutic modalities. Indeed, prolonged corticosteroid therapy is the treatment of choice but its side effects encourage to seek new therapeutic strategies. Among the usual immunosuppressants, the benefit of methotrexate (MTX) is poorly evaluated both on cortisone sparing and relapse prevention. Other immunosuppressants have not shown any clear interest (azathioprine) or are responsible for significant adverse effects (cyclophosphamide, disulone). In recent years, biotherapies have been a new therapeutic perspective. After demonstrating the ineffectiveness of TNF-alpha inhibitors, tocilizumab (TCZ) therapy showed interest in two randomized, placebo-controlled trials. However, indication for this biotherapy and progress at cessation of treatment are still matter of debate. Measures to prevent the thrombotic risk by anti-platelet therapy or prevention of complications associated with prolonged corticosteroid therapy are also necessary.

© 2017 Société Française de Rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

L'artérite à cellules géantes (ACG) est une vascularite primitive des artères de moyen ou gros calibre survenant chez les sujets de

plus de 50 ans [1]. Elle touche l'aorte et ses principales branches, en particulier les troncs supra-aortiques. L'ACG est responsable de signes céphaliques (céphalées, hyperesthésie du cuir chevelu notamment) de symptômes visuels pouvant conduire à une amaurose dans 10 % des cas [2], de signes articulaires avec un tableau de pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR) et ce, dans un contexte d'altération modérée de l'état général [3]. Le diagnostic repose sur la présentation clinique, la mise en évidence d'une artérite

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alexis.regent@aphp.fr (A. Régent).

giganto-cellulaire à la biopsie d'artère temporale, les données de l'imagerie avec l'échographie doppler de l'artère temporale ou le TEP-scanner. Bien que n'ayant jamais été validée dans un essai prospectif, la corticothérapie est le traitement historique de l'ACG. Cependant, les effets indésirables associés à cette thérapeutique dans une population âgée de 75 ans en moyenne ont conduit à évaluer différents schémas de corticothérapie et des traitements d'épargne cortisonique.

## 2. Thérapeutiques disponibles

### 2.1. Corticothérapie

Si la corticothérapie est efficace dans la plupart des cas, elle est responsable d'effets indésirables chez ces patients. Ainsi, dans l'étude de Proven [4] étudiant les effets indésirables liés à la corticothérapie chez 125 patients ayant eu un diagnostic d'ACG de 1950 à 1991, 86 % d'entre eux présentent des effets indésirables liés à la corticothérapie. Près de la moitié présente des rechutes après un suivi médian de 10 ans. Les effets indésirables liés à la corticothérapie surviennent dans un délai moyen de 2 à 4 ans après l'initiation de la corticothérapie [4,5] et contribuent pour une large part à la morbidité associée à la maladie.

Des 1975, Hunder et al. [6] ont montré dans une étude prospective que la corticothérapie quotidienne permettait de contrôler la vascularite chez 16/20 patients à 1 mois alors que seuls 6/20 étaient contrôlés dans le groupe « corticothérapie alternée ». Dans une étude randomisée portant sur 164 patients, les bolus initiaux de méthylprednisolone ne permettent pas d'épargne cortisonique après un an de traitement [7] alors que dans une étude réalisée chez 27 patients, la corticothérapie est réduite à S36 ou S72 et le sevrage corticoïde est plus fréquemment obtenu [8]. Dans cette dernière étude, la dose cumulée de corticoïdes était diminuée dans le groupe « bolus » mais elle ne prenait pas en compte les 3 bolus initiaux [8]. Des schémas de corticothérapie allégée (dose initiale  $\leq 30$  versus  $\geq 30$  mg/j) ont été proposés pour réduire l'exposition des patients aux corticoïdes avec une dose cumulée de corticoïdes à 6 mois de  $2,47 \pm 0,70$  g versus  $3,86 \pm 1,85$  g dans le groupe haute-dose. Dans cette étude, la corticothérapie allégée permet de réduire les effets indésirables associés à la corticothérapie sans augmenter le risque de rechute [9]. Des traitements adjuvants ayant pour objectif une diminution de la corticothérapie ou une prévention des rechutes ont donc été évalués avec un bénéfice et une place dans la stratégie qui restent à discuter.

### 2.2. Immunosuppresseurs

De nombreux immunosuppresseurs (méthotrexate (MTX), azathioprine, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil) ont été proposés, à visée d'épargne cortisonique en association à la corticothérapie et les principales études randomisées sont rassemblées dans le Tableau 1. Si les essais cliniques ont parfois été réalisés en traitement d'attaque, ils sont souvent réservés en pratique clinique aux situations de corticodépendance ou de rechute.

Une première étude publiée en 1996 ne montre pas d'intérêt du MTX prescrit chez 40 patients ayant une PPR dont 6 ayant des signes cliniques d'ACG. Le faible nombre de patients atteint d'ACG limite cependant la portée de cette étude au cours de l'ACG [10]. Le MTX (7,5 à 15 mg/semaine) a par la suite montré son intérêt chez les patients naïfs de traitement dans une étude randomisée contrôlée contre placebo réalisée chez 42 patients tant sur la dose cumulée de corticoïdes que sur le nombre de rechutes [11] alors que deux autres études réalisées chez 21 patients et 98 patients [12,13], également randomisées, contrôlées contre placebo n'ont pas montré de bénéfice respectivement sur la dose cumulée de corticoïdes et

la fréquence des rechutes. Néanmoins, dans une méta-analyse sur données individuelles, la dose cumulée de corticoïdes est inférieure de 842 mg à 48 semaines dans le groupe MTX comparativement au groupe sans MTX. De même, le risque de première et de deuxième rechute est diminué sous MTX ( $p \leq 0,05$ ) [14]. Des objectifs principaux différents (dose cumulée de corticoïdes ou rechute) et la définition variable des rechutes pourraient expliquer les résultats contradictoires entre ces études. L'interprétation des deux essais négatifs évaluant l'intérêt du MTX est limitée par l'utilisation d'une corticothérapie alternée dans un essai [12], une corticothérapie brève de l'ordre de 4,5 mois et une dose de MTX faible (dose initiale de 7,5 mg/semaine) de durée réduite dans un autre essai [13]. Ces éléments pourraient justifier des études complémentaires afin de mieux évaluer la place du MTX dans la stratégie thérapeutique actuelle.

Les résultats obtenus avec le cyclophosphamide [15], l'azathioprine [16] ou le mycophénolate mofétil [17] sont difficiles à évaluer en l'absence d'étude contrôlée de bonne qualité, ce qui conduit à peu les utiliser en pratique. Les cas cliniques ainsi qu'une revue de la littérature portant sur 103 patients en échec de la corticothérapie et traités par cyclophosphamide ont été rapportés. Sous cyclophosphamide, 80 % des patients ont une réponse clinique et biologique. Cependant, l'absence de groupe témoin ne permet pas d'évaluer l'épargne cortisonique et 33 % des patients ont présenté un effet indésirable conduisant à l'arrêt chez 11/103 des patients rapportés [15]. Trente et un patients ayant une PPR ou une ACG ont été inclus dans un essai évaluant l'azathioprine à visée d'épargne cortisonique. La posologie de corticoïdes était réduite à 1,9 mg/j dans le groupe azathioprine comparativement à 4,2 mg/j dans le groupe témoin à S52 ( $p < 0,05$ ) mais la pertinence clinique de cette épargne est discutable [16]. Enfin, l'effet du mycophénolate mofétil a été suggéré chez 3 patients [17]. D'autres traitements adjuvants ont été proposés en association à la corticothérapie à visée d'épargne cortisonique mais ont tendance à être abandonnés. Ainsi, la disulone associée à la corticothérapie a montré son efficacité en première ligne de traitement avec un bénéfice sur la réduction de la corticothérapie à 1 an et le risque de rechutes comparativement à une cohorte historique [18]. Cependant, les effets indésirables notés chez 64 % des patients ayant reçu de la disulone, avec des cas d'agranulocytose, d'hépatite ou de rash cutané, limitent l'utilisation de ce médicament. L'hydroxychloroquine n'a pas d'efficacité démontrée dans un essai randomisé contrôlé avec une fréquence inattendue d'éruptions cutanées [19].

### 2.3. Thérapies ciblées

Aucun immunosuppresseur n'a démontré d'effet déterminant dans la prise en charge des patients ayant une ACG et les études évaluant les thérapies ciblées ont été initiées. Les principales sont rassemblées dans le Tableau 2. Plusieurs études ont ciblé le « tumor necrosis factor »-alpha (TNF-alpha) avec des résultats constamment négatifs. Ainsi, dans une étude prospective randomisée en double insu contre placebo réalisée chez 44 patients inclus en phase de rémission (traitement préalable par corticoïdes seuls), l'infliximab pendant 22 semaines n'a pas permis de diminuer le nombre de rechutes ou le nombre de patients ayant une corticothérapie inférieure à 10 mg/j à S22 [20]. De même, dans un essai randomisé contrôlé contre placebo réalisé chez 70 patients, l'adalimumab en association à la corticothérapie ne permettait pas d'augmenter significativement la proportion de patients en rémission à 26 semaines sous moins de 0,1 mg/kg de corticoïdes [21]. Enfin, dans une étude contre placebo effectuée chez 17 sujets, les patients traités par étanercept ne sont pas sevrés plus fréquemment de cortisone à 1 an [22].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5670257>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5670257>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)