



Traitement des vasculites

1^{re} partie¹. Artérite temporale, pseudopolyarthrite rhizomélique et vasculite cryoglobulinémique associée à l'hépatite C

Urs Steiner et Adriano Fontana

Klinik für Immunologie, Universitätsspital Zürich

Quintessence

- Les antagonistes du Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) n'ont pas enrichi seulement le traitement de l'arthrite rhumatoïde et des pathologies intestinales inflammatoires, mais pourraient également bientôt entrer dans celui de la maladie de Behçet et de l'artérite de Takayasu réfractaires à tout traitement ou à évolution dramatique.
- Les anticorps anti-CD20 font maintenant partie du traitement des lymphomes non hodgkiniens et sont depuis peu utilisés avec succès dans l'arthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjögren, le lupus érythémateux disséminé et les vasculites ANCA positives.
- Le traitement de l'artérite temporale commence par de hautes doses de prednisone, celui de la pseudopolyarthrite rhizomélique avec des doses nettement plus basses de stéroïdes. Bien que ce ne soit pas confirmé par les études, le méthotrexate (MTX) peut être utilisé pour économiser les stéroïdes, une fois par semaine par voie sous-cutanée, lorsque la réduction des stéroïdes suscite de nouvelles flambées de maladie.
- Dans la vasculite à immunocomplexes cryoglobulinémiques associée à l'hépatite C, le but consiste à éliminer le virus par peginterféron alpha-2b et ribavirine. Dans la glomérulonéphrite grave ou la vasculite potentiellement fatale (coronaires, système nerveux central), force est de contrôler d'abord la vasculite par prednisone et cyclophosphamide.

Summary

Giant cell (temporal) arteritis, polymyalgia rheumatica and hepatitis-C-virus-associated vasculitis

- *TNF α blocking therapeutics have been successfully added to the management of rheumatoid arthritis and inflammatory bowel syndrome. It is becoming increasingly evident that they can also be used in hard-to-treat cases of Behçet's syndrome and Takayasu's arteritis.*
- *Anti-CD20 antibodies have gained entry into the treatment of non-Hodgkin's lymphoma and have recently also been used with favourable effect in Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus and ANCA-positive vasculitis.*
- *While the treatment of giant cell (temporal) arteritis starts with high doses of prednisone, much lower doses are required in polymyalgia rheumatica. Although undocumented by clinical studies, methotrexate administered subcutaneously once per week can be used if prednisone cannot be tapered down.*
- *In vasculitis associated with hepatitis C virus (HCV) infections, where it is caused by immune complexes-cryoglobulins, treatment should focus on elimination of the virus by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. In severe glomerulonephritis or life-threatening cases of vasculitis (coronary vessels or central nervous system), however, it is first necessary to control vasculitis by prednisone and cyclophosphamide.*

Les vasculites sont un groupe très hétérogène de pathologies ayant pour pilier central une inflammation vasculaire avec souvent nécroses fibrinoïdes, granulomes et éventuellement cellules géantes. Elles se manifestent cliniquement par une atteinte multiorganique, extrêmement variable en fonction de l'artère touchée, de l'organe atteint et de l'importance de la réaction inflammatoire systémique (fièvre, arthralgies, myalgies). Pour le diagnostic, il s'agit d'exclure les pathogènes responsables de vasculites (par ex. hépatite B et C, cytomégalovirus, parvovirus, streptocoques, virus varicella-zoster, méningocoques et pneumocoques) et de rechercher les tumeurs (par ex. lymphomes, leucémie, carcinome) ou médicaments (dont surtout D-pénicillamine, thyrostatiques, interférons) susceptibles de provoquer une vasculite. A part l'anamnèse, l'examen clinique et l'imagerie diagnostique, des dosages immunosérologiques (surtout ANCA, anti-sADN, anti-CCP, cryoglobulines [en général facteurs rhumatoïdes positifs]) et des biopsies (par ex. d'un purpura ou d'un ulcère cutané, du nerf saphène interne dans la multinévrite, de l'artère temporale en cas de suspicion d'artérite temporale ou rénale en cas de glomérulonéphrite) peuvent mettre sur la voie du diagnostic.

Avant l'introduction des médicaments immunosuppresseurs, la mortalité de la maladie de Wegener par ex. était de 80% la première année, mais aujourd'hui elle est tombée à 20 à 30% chez les patients présentant des vasculites gravissimes. Ceci grâce aux glucocorticoïdes (GC) à hautes doses et au cyclophosphamide (Endoxan), au méthotrexate et à l'azathioprine (Imurek), sans oublier les anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF- α ou son récepteur, ainsi que les anticorps anti-CD20 des lymphocytes B. Les immunoglobulines polyclonales, la fraction IgG prélevée chez des donneurs de sang, sont globalement moins efficaces dans les vasculites systémiques, bien qu'elles puissent être utiles dans certaines «pathologies immunologiques» telles que le purpura thrombocytopénique idiopathique, le syndrome de Guillain-Barré ou la dermatomyosite. Les immunoglobulines intraveineuses ne sont utiles que dans le traitement du

¹ La 2^e partie sera publiée dans un prochain numéro de Forum.

syndrome de Kawasaki des nourrissons et petits enfants – une vasculite des artères de moyen calibre et surtout des artères coronaires.

Avant de passer au traitement de l'artérite temporale et des vasculites à ANCA, il sera question des anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement des vasculites.

Le TNF- α est sécrété principalement par des macrophages activés après stimulation des récepteurs toll like (TLR) par des pathogènes infectieux, dans le cadre de l'activation de l'immunité naturelle, et son importance réside surtout dans la formation de granulomes dans les inflammations chroniques. Le TNF- α stimule l'expression des gènes HLA et de cytokines, contrôle la maturation des cellules dendritiques et provoque une régulation vers le haut des molécules d'adhésion endothéliales (par ex. sélectine E, ICAM-1, VCAM-1). Du fait que les TNF ont également des effets procoagulants et que le TNF- α attaque le cartilage et les cellules endothéliales, cette cytokine est devenue un objectif thérapeutique très attractif. Il existe trois anti-TNF inhibant le TNF- α : le récepteur du TNF- α recombinant soluble, étanercept (Enbrel), qui ne peut se lier qu'au TNF- α sécrété et le neutraliser, et deux anticorps monoclonaux, l'infliximab (Remicade), anticorps IgG chimérique (fraction Fc humaine, fraction Fab murine moins importante) et l'anticorps entièrement humanisé adalimumab (Humira). Tous deux se lient à la fois au TNF sécrété et membranaire. Les antagonistes du TNF- α sont utilisés avec succès dans le traitement de plusieurs pathologies auto-immunes, dont l'arthrite rhumatoïde, la spondylite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et le psoriasis. L'effet indésirable le plus sérieux des antagonistes du TNF- α est la réactivation d'une tuberculose.

De nombreux cas rapportés montrent que les antagonistes du TNF- α peuvent également s'utiliser avec succès dans le traitement des vasculites systémiques. Mais les études contrôlées sont rares. La confirmation d'un TNF augmenté et d'un récepteur du TNF soluble dans le sang périphérique a fait que les antagonistes du TNF- α ont été utilisés chez des patients ayant une maladie de Behçet active. Il a été possible de démontrer dans plusieurs cas un effet positif des antagonistes du TNF- α chez des patients ayant une atteinte mucocutanée ou gastro-intestinale réfractaire à tout autre traitement, dans les uvéites et en cas d'atteinte du SNC. Une étude ayant porté sur 40 patients ayant surtout des lésions mucocutanées a comparé l'étanercept (25 mg s.c. 2x/sem.) à un placebo pendant 4 semaines. Le groupe anti-TNF- α a présenté une amélioration clinique significative avec régression totale des ulcères buccaux chez 45% des patients, contre 5% dans le groupe placebo [1]. Nul ne peut dire si cet antagoniste du TNF- α enrichira le traitement de la maladie de Behçet en cas d'uvéites réfractaires et de graves méningo-encéphalites. La cyclospo-

rine A est meilleure que le traitement standard par colchicine (1 mg/jour) dans l'uvéite et l'atteinte mucocutanée marquée, mais a davantage de complications SNC, comme l'a montré un récent travail. Les atteintes du SNC sont toujours traitées par méthylprednisolone intraveineuse et cyclophosphamide (Endoxan). Comme dans l'uvéite, ce traitement est suivi d'un traitement d'entretien par Imurek.

Une première étude a été effectuée sur le traitement par antagonistes du TNF- α de l'artérite de Takayasu. L'artérite de Takayasu est une vasculite granulomateuse de l'aorte et de ses ramifications, avec sténoses segmentaires, occlusions artérielles, dilatations et anévrismes. Les artères coronaires et pulmonaires peuvent également être atteintes. Quinze patients souffrant d'une artérite de Takayasu difficile à traiter, chez lesquels ni les GC ni les immunosuppresseurs n'ont donné de rémission, ont reçu des antagonistes du TNF (8 infliximab, 7 étanercept, dont trois ont ensuite passé à l'infliximab). En l'espace de deux à huit semaines, quatorze patients ont répondu au traitement. Dix ont bénéficié d'une rémission de 1 à 3,3 ans sans traitement parallèle par GC [2]. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique reconnaissant la molécule de surface CD20 spécifique des lymphocytes B. Le CD20 est présent sur les cellules pro-B jusqu'au stade préplasmocyte, mais pas sur les plasmocytes. Le rituximab provoque en quelques semaines une déplétion en cellules B dans le sang périphérique. Les cellules B des ganglions lymphatiques et médullaires ne sont qu'en partie éliminées, et les plasmocytes à longue durée de vie pas du tout. Ceci explique bien pourquoi les autoanticorps chutent, mais pratiquement pas les concentrations sériques d'IgM, IgG et IgA, raison pour laquelle les défenses contre les infections dépendant des anticorps restent fort heureusement intactes. L'effet du rituximab est bien confirmé dans l'arthrite rhumatoïde et le syndrome de Sjögren, et décrit dans le lupus érythémateux disséminé et les vasculites ANCA positives.

Passons maintenant à quelques vasculites.

Artérite temporale et pseudopolyarthrite rhizomélique

L'artérite temporale (artérite à cellules géantes: GCA) est une forme de vasculite associée à des cellules géantes et à des granulomes, touchant des personnes de plus de 50 ans et des artères de grand et moyen calibre. En plus des branches extracrâniennes de la carotide, quelque 30% des patients présentent des lésions de l'aorte et du tronc brachio-céphalique, et plus distalement des artères sous-clavières, radiales et cubitales, qui sont le siège d'anévrismes, de sténoses ou de dissections. Comme en plus de ces symptômes typiques tels que céphalées, claudication mandib-

bulaire et hypersensibilité du cuir chevelu, des complications ischémiques du nerf optique avec cécité (jusqu'à 20%), de même que des accidents vasculaires cérébraux peuvent en compliquer le tableau clinique, le traitement doit être mis en route le plus rapidement possible. Le traitement de base est toujours la prednisone à haute dose. Dans la GCA en général, une dose initiale de prednisone de 1 mg/kg/jour est efficace, et permet de passer après 6,5 mois en moyenne à une dose de 7,5 mg/jour et après 7,5 mois à 5 mg/jour. Il est possible d'interrompre le traitement par prednisone après 22 mois en moyenne chez les deux tiers des patients; plus de la moitié présenteront une nouvelle flambée [3]. Une étude ayant porté sur 284 patients a montré que, dans la pseudopolyarthrite rhizomélitique, le risque de flambée est augmenté si les doses initiales de prednisone sont élevées et si elles sont trop rapidement diminuées [4]. Dans la pseudopolyarthrite rhizomélitique, qui se présente dans 20% des cas sans GCA ou qui l'accompagne dans 50% des cas et va de pair avec une raideur et des douleurs des ceintures scapulaire et pelvienne et de la nuque suite à des synovites, la prednisone à faible dose (10-20 mg par jour) procure la plupart du temps une nette amélioration en l'espace de quelques jours. Pour la dose de prednisone après quatre semaines, voir tableau 1 ↩.

Les dernières études ont tenté de trouver de nouvelles voies pour diminuer les flambées de GCA et de pseudopolyarthrite rhizomélitique sous

prednisone à faible dose, qui se manifestent dans 31% des cas de GCA et 55% de ceux de pseudopolyarthrite rhizomélitique. La plupart des récurrences se produisent au cours de la première année de traitement à des doses inférieures à 7,5 mg par jour. Une étude de Chevalet et al. [5] ayant porté sur 164 patients GCA n'a fait ressortir aucun avantage des traitements par GC à hautes doses et par voie intraveineuse (méthylprednisolone 240 mg i.v. suivie de prednisone 0,7 mg/kg per os), pour ce qui est de la dose cumulée de prednisone nécessaire au cours de l'évolution de la maladie. Cette étude présente quelques contradictions: dans une étude randomisée en double aveugle et contrôlée contre placebo, Mazlumzadeh et al. [6] ont montré que le traitement d'induction de la GCA par hautes doses de GC (méthylprednisolone 15 mg/kg aux jours 1 à 3) était très efficace quant au nombre de rémissions prolongées après arrêt de la prednisone et aux doses de prednisone administrées à la 78^e semaine.

Comme cette maladie touche des patients âgés, qu'il y a souvent des comorbidités et que les GC à long terme ont souvent des effets indésirables, des médicaments permettant de les économiser sont recherchés. Juan A. Jover et al. [7] ont montré dans leur étude, qui a porté sur 42 patients ayant une GCA récemment diagnostiquée, que le MTX (10 mg per os 1× par semaine) administré d'emblée et pendant 24 mois, a permis d'abaisser de 84% à 45% la fréquence des flambées par rapport à la prednisone à hautes doses – diminution de la dose après 2 mois – et d'en diminuer significativement la dose cumulée. Malheureusement Gary Hoffman, dans son étude ayant porté sur 98 patients traités par MTX (0,15 mg/kg par semaine per os avec augmentation à 0,25 mg/kg ou 15 mg par semaine), n'est pas parvenu à en confirmer les résultats. Le MTX n'a pas permis d'influencer le risque d'échec du traitement, et la dose cumulée de GC – administrés un jour sur deux – n'a pas été plus faible qu'avec un placebo au terme de l'étude. Le problème de ces deux études est en partie que le MTX n'a été administré que per os et à doses relativement faibles. La résorption du MTX après administration orale est très variable d'un individu à l'autre. Il est donc parfaitement possible d'administrer le MTX comme médicament «à épargne stéroïdienne» une fois par semaine par voie sous-cutanée à des doses de 15 à 25 mg par semaine (tab. 1).

Deux études ont tenté de prévenir les flambées en administrant de l'infliximab, sans grand succès. L'étude de Hoffmann [9] sur le traitement de 44 patients ayant une GCA récemment diagnostiquée a dû être interrompue après 22 semaines déjà, car 43% seulement des patients traités par infliximab ont présenté une rémission, contre 50% de ceux sous placebo. Mais il faut dire que la dose de GC, de 40 à 60 mg par jour (équivalents prednisone), a été diminuée de moitié après 2 à 4 semaines, pour n'atteindre que 10 à 12,5 mg

Tableau 1. Traitement de la GCA et de la pseudopolyarthrite rhizomélitique .

GCA*	Prednisone 1 mg/kg/jour per os pendant 4 semaines**
	Diminution de la dose de prednisone dès 5 ^e semaine. But: 7,5 à 10 mg/jour, atteint au cours des 6 premiers mois Arrêt du traitement: tentative en général possible après 2 ans
GCA avec résistance aux GC	Activité à des doses de prednisone ≥20 mg/jour ou nouvelle flambée après arrêt des GC Méthotrexate*** 15 mg 1x par semaine, sous-cutané avec augmentation de la dose à 20 à max. 25 mg par semaine plus prednisone (v. ci-dessus)
GCA avec atteinte de l'aorte et de ses branches, ischémie cérébrovasculaire ou trouble visuel	Méthylprednisolone (15 mg/kg jours 1 à 3, intraveineux), suivi par prednisone 1 mg/kg/jour per os et méthotrexate (v. ci-dessus)
PR (sans GCA)	Prednisone 10-20 mg/jour per os, semaines 1 à 4 ** Diminution de la dose de prednisone par paliers de 2,5 mg par mois jusqu'à 10 mg de prednisone, puis diminution de la dose de prednisone par paliers de 1 à 2,5 mg par mois

GCA: artérite temporale / giant cell arteriitis

GC: glucocorticostéroïdes

* Le prétraitement par prednisone n'a aucune influence notable sur le résultat de la biopsie de l'a. temporale au cours des 4 premières semaines.

** Sous prednisone: substitution de calcium et de vitamine D recommandée, bisphosphonates indiqués si ostéoporose. Pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux et les lésions ischémiques du nerf optique, au stade aigu de l'inflammation, il est recommandé d'ajouter Aspirine 100 mg par jour [12].

*** Ajouter acide folique (Folvite 5 mg, 12 h après MTX per os); début du traitement le plus rapidement possible si suspicion de GCA.

par jour à partir de la 11^e semaine. L'étude de Salvarani [10] n'a pas non plus montré de succès éclatant pour l'infliximab dans le traitement de patients souffrant de GCA et de pseudopolyarthrite rhizomélisque.

De manière générale, le traitement de ces maladies pas si rares – incidence corrigée en fonction de l'âge 200 à 300/million/an pour la GCA et 100 à 1000/million/an pour la PR – reste toujours un problème. Après ce que nous venons de voir, nous en restons au schéma thérapeutique du tableau 1.

Vasculite cryoglobulinémique associée à l'hépatite C

Pendant des dizaines d'années, la cryoglobulinémie essentielle, accompagnée d'un purpura cutané (vasculite leucocytoclasique), d'arthralgies/artrites et chez plus de 50% des patients d'une glomérulonéphrite membranoproliférative et/ou d'une multinévrite passait pour idiopathique. Des études cliniques ont montré que ces patients décédaient soit d'une vasculite, soit d'un lymphome, soit d'une cirrhose. Il a ensuite été démontré que dans les complexes cryoglobulinémiques – comportant surtout des IgG-IgM_κ ou λ (cryoglobuline de type II avec composantes monoclonales) ou IgG-IgM (cryoglobuline de type III sans composante monoclonale), ayant une activité facteur rhumatoïde et accompagnés d'une diminution des compléments C3 et/ou C4 – il y avait le virus de l'hépatite C (HCV) et des anticorps anti-HCV. En d'autres termes: la cryoglobulinémie essentielle, et du même fait le syndrome purpura-arthralgie-néphrite, résulte dans la très grande majorité des cas d'une infection à HCV chronique, et le traitement à la première phase est donc celui de l'infection à HCV. Le traitement antiviral, com-

portant le peginterféron alpha-2b (1,5 µg/kg/sem. s.c.) plus ribavirine (800 à 1200 mg/jour) donne chez 90% des patients une très bonne réponse de la symptomatologie clinique et a chez 4 à 77% un effet antiviral rémanent. Certains patients présentent pendant la première semaine de traitement une aggravation de leur vasculite associée au HCV. Les troubles neurologiques, sensitifs ou sensitivo-moteurs surtout se sont améliorés de manière impressionnante, de même que la vasculite cutanée et les arthralgies. En cas d'atteinte rénale, la protéinurie est corrigée, moins l'insuffisance rénale. De tels bons résultats sur les ulcères et le purpura cutanés, les arthralgies et la neuropathie (80% de rémissions complètes en l'espace de 6 mois) ont été rapportés avec les anticorps monoclonaux anti-CD20 (375 mg/m² de rituximab 1× par semaine pendant 4 semaines). Mais ce qui est inquiétant, c'est que les anticorps anti-HCV disparaissent et que la virémie HCV augmente nettement, ce qui devrait poser un problème pour le développement d'une cirrhose et d'un lymphome, avec de nouvelles flambées de maladies associées à la cryoglobulinémie. C'est pourquoi il sera intéressant que des études nous en apprennent davantage sur l'association anticorps anti-CD20, peginterféron α-2b et ribavirine. Il est généralement recommandé de commencer un traitement antiviral par peginterféron α-2b et ribavirine, et d'y adjoindre la prednisone si la symptomatologie clinique est très marquée. En cas de vasculite dramatique (coronaires, SNC) ou de glomérulonéphrite sévère, l'endoxan (1,5 mg/kg) est indiqué en plus de la prednisone, et le traitement antiviral sera mis en route une fois la situation aiguë maîtrisée. En attendant de nouvelles études sur la charge virale HCV sous traitement par anticorps anti-CD20, ces anticorps ne doivent être utilisés qu'après échec du traitement ci-dessus.

Références (une liste de références plus complète est disponible chez l'auteur)

- Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Short-term trial of Etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol.* 2005;32(1):98–105.
- Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with difficult to treat Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2296–304.
- Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthr Rheum.* 2003;49(5):703–8.
- Kremers HM, Reinalda MS, Crowson CS, Zinsmeister AR, Hunder GG, Gabriel SE. Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol.* 2005;32(1):65–73.
- Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, Magadur-Joly G, Pottier MA, Hamidou M et al. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients. *J Rheumatol.* 2000;27(6):1484–91.
- Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2006;54(10):3310–8.
- Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, Vargas E, Bañares A, Fernández-Gutiérrez B. Combined Treatment of Giant-Cell Arteritis with Methotrexate and Prednisone, A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2001;16;134(2):106–14.
- Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillemin L, Stone JH, Schousboe J, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Adjuvant Methotrexate Treatment for Giant Cell Arteritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2002;46(5):1309–18.
- Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al. Infliximab for Maintenance of Glucocorticosteroid-Induced Remission of Giant Cell Arteritis. *Ann Intern Med.* 2007 May;146(9):621–30.
- Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, Paolazzi G, Trotta A, Manganelli P, Cimmino M, et al. *Ann Intern Med.* 2001;146(9):631–9.
- Lee et al., *Arthritis & Rheumatism* 54, 3306–3309, 2006.