Quelle dose de corticothérapie initiale dans la PPR et la maladie de Horton et quel schéma de réduction à long terme ?

RÉSUMÉ : Les mystères perdurent dans les relations entre la PPR et la maladie de Horton. Il n'est pas certain que toute PPR soit une maladie de Horton, avec ses risques vasculaires, en particulier de cécité.
La corticothérapie est un traitement brillant à la fois de la PPR et de la maladie de Horton, efficace immédiatement et pour une période prolongée. Le grand défi du clinicien est toutefois de donner la dose minimale suffisante compte tenu de la fréquence des complications iatrogènes liées à la corticothérapie.
Les alternatives thérapeutiques actuelles sont peu efficientes. L'inhibition de la voie cytokinique interleukine-6, par exemple par le tocilizumab paraît prometteuse, mais elle doit être vérifiée dans les conditions de la médecine basée sur les preuves.

→ **C. MASSON**
Service de Rhumatologie,
CHU, ANGERS.

La corticothérapie initiale

La corticothérapie reste actuellement la pierre angulaire du traitement chez les patients souffrant de pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) ou de maladie de Horton [1-8]. La dose quotidienne initiale per os de prednisone est fonction des présentations cliniques : 15 à 20 mg/jour dans une PPR isolée (sans signes ou symptômes d'artérite gigantocellulaire), 20 à 40 mg/jour dans la maladie de Horton non compliquée et 60 mg/jour dans la maladie de Horton compliquée.

Le choix est fonction de la sévérité de la maladie, évaluée sur sa diffusion rhumatologique, artérielle, le degré d'altération de l'état général, les résultats de la vitesse de sédimentation globulaire (VS), de la C-réactive protéine (CRP) et les comorbidités du patient. Une complication (nécrose du scalp, de la langue) traduit une grande diffusion de l'artérite gigantocellulaire compte tenu des anastomoses physiologiques des branches de la carotide externe.

Le recours à des bolus en perfusion intraveineuse de méthylprednisolone à dose élevée n'a pas fait la preuve de son efficacité. L'élément pronostique déterminant est la rapidité de mise en route de la corticothérapie en cas de complications. Un flou visuel, une amaurose transitoire, une diplopie conduisent à l'instauration immédiate du traitement : la perte de vision fixe survient en l'absence de traitement adapté en 24 à 72 heures.

Une dose double de prednisone, à jour alterné, ne permet pas de contrôler une PPR ou une maladie de Horton. Les arthromyalgies, les angiodynies réapparaissent en 24 à 36 heures. La prise matinale est préférable à celle du soir. Une répartition biquotidienne, par exemple, deux tiers de

la dose le matin, un tiers le soir, peut éviter une majoration de la dose.

La mise en route de la corticothérapie s'accompagne en règle générale d'une disparition de l'enraidissement douloureux des ceintures en quelques jours, des céphalées plus rapidement. Souvent dès la première prise, le patient retrouve une première nuit de sommeil. L'efficacité clinique initiale des glucocorticoïdes est fonction de l'importance de leur posologie de départ. Le diagnostic d'une PPR est discuté si le patient continue à souffrir au terme de la première semaine de traitement. La CRP se normalise plus rapidement que la VS. Les corrections de l'anémie, de la thrombocytose, des anomalies hépatiques demandent trois à quatre semaines. Les lésions d'artérite histologique gigantocellulaire avec infiltrat inflammatoire s'effacent lentement. La fragmentation de la limitante élastique interne persiste. Si la mise en route de la corticothérapie s'est imposée en urgence compte tenu de signes ischémiques, avant que la biopsie d'artère temporale n'ait pu être réalisée, il ne faut pas hésiter à la faire, même quelques jours plus tard.

Réduction de la corticothérapie

1. Le schéma global de réduction

Dès que le patient va mieux, la dose de prednisone est réduite, c'est-à-dire au bout de deux semaines, parfois quatre, rarement plus. Le schéma de réduction de la prednisone est adapté à partir de la dose initiale de prednisone, par exemple diminution de 10 mg/jour toutes les deux semaines jusqu'à la dose de 30 mg, en modifiant d'abord l'éventuelle prise du soir, puis par palier de 5 mg jusqu'à la dose de 20 mg, puis de 2,5 mg jusqu'à la dose de 10 mg, et ensuite réduction de 1 mg tous les mois, en reprenant la dose du palier précédent si besoin. Le but est l'atteinte d'une dose de 0,1 mg/kg à la 24e semaine de traitement, ou au moins une dose inférieure à 10 mg/j. Les surveillances cliniques et biologiques (***tableau I***) sont réalisées initialement toutes les quatre semaines et le patient est informé et éduqué sur les risques liés à sa maladie et à son traitement. Un score d'activité focalisé sur la PPR a été proposé [9, 10] (***tableau II***).

2. Le patient va bien

Pendant la phase de réduction de la corticothérapie, le patient – si tout va bien –, n'a pas de symptômes et biologiquement la CRP reste normalisée ou très légèrement augmentée, de même que la VS. Le maintien de la VS à des valeurs normales va de pair avec le bon contrôle clinique de la maladie, mais il ne fournit pas une garantie contre la survenue d'une com-

1 Appréciation globale de la maladie par le patient sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 10.
2 Présence ou non de douleurs scapulaires, cervicales, à la racine des membres inférieurs.
3 Evaluation de la douleur liée à la PPR sur une EVA de 0 à 10.
4 Existence de réveils nocturnes liés à la douleur.
5 Durée du dérouillage matinal.
6 Présence ou non d'arthrite périphérique, de téno-synovites.
7 Capacité d'élévation des membres supérieurs au-dessus, au niveau, en-dessous de la ceinture scapulaire ou incapacité (mouvement impossible).
8 Angiodynies et leur territoire.
9 Symptômes visuels (amaurose transitoire, diplopie qui doivent conduire le patient à une consultation rapide).
10 Claudication vasculaire.
11 Recherche de souffles vasculaires, de diminution d'un pouls périphérique, d'une asymétrie de la pression artérielle.
12 Variation du poids.
13 Valeur de la CRP et ou de la VS.
14 Appréciation globale de la maladie par le médecin sur une EVA de 0 à 10.
15 Comorbidités liées à l'âge qui avance ou au traitement, en particulier osseuses, vasculaires, infectieuses, oculaires, endocriniennes.
16 Comédications générales et liées à la corticothérapie.

Tableau I : Paramètres de suivi d'une PPR ou d'une maladie de Horton.

1 L'évaluation de la douleur par échelle visuelle analogique (EVA) entre 0 et 10 cm (EVA douleur).
2 La durée du dérouillage matinal en minutes divisée par 10.
3 Le geste d'élévation des membres supérieurs, scoré entre 0 et 3 : – 0 le patient soulève ses bras au-dessus de la ceinture scapulaire ; – valeur 1 jusque la ceinture scapulaire ; – valeur 2 ses bras restent en dessous de la ceinture scapulaire ; – valeur 3 le mouvement est impossible.
4 La valeur de la C-Réactive Protéine (CRP) en mg/dL.
5 L'évaluation globale du médecin sur une EVA de 0 à 10 cm.
Interprétation : Le score PPR de Leeb et Bird est l'addition de ces 5 items. La CRP peut être remplacée par la valeur de la VS à la première heure divisée par 10. Les auteurs déterminent 3 catégories d'activité de la PPR selon le résultat de leur score. En dessous de 7, la PPR a une activité basse ; entre 7 et 17 une activité moyenne, et au-dessus de 17, une activité élevée.

Tableau II : Le score PPR d'activité de Leeb et Bird, PolyMyalgia Rheumatica Activity Score, ou PMR-AS.

plication artérielle, notamment oculaire. Cela est à rapprocher des exceptionnelles mais authentiques maladies de Horton à VS normale. Cette discordance se retrouve aussi avec la CRP. L'élévation de l'interleukine-6 (IL-6) est très dépendante de la prise de prednisone : un arrêt de la prednisone peut s'accompagner en quelques heures de l'élévation de l'IL-6.

L'évolution sous traitement

Elle peut être émaillée toutefois de rebonds, rechutes, d'une révision du diagnostic ou de complications iatrogènes.

1. Le rebond biologique

Le rebond biologique est une reprise du syndrome inflammatoire (nouvelle élévation de la VS ou de la CRP), alors que la VS et la CRP s'étaient normalisées, chez un patient n'ayant pas de manifestations cliniques. Outre l'élévation de la CRP ou de la VS, le rebond biologique peut comporter une élévation des plaquettes, une anémie. Ce rebond fait discuter une diminution trop rapide du glucocorticoïde, une infection intercurrente, ou une corticorésistance ou plus souvent dépendance. Un rebond biologique fait craindre une rechute de l'affection.

2. Les rechutes

Une rechute est une réapparition des symptômes ou signes cliniques de type PPR ou maladie de Horton chez un patient encore sous traitement qui était en rémission.

La rechute est d'autant plus fréquente que la corticothérapie est diminuée trop vite. Elle ne doit pas être confondue avec des myalgies liées à la réduction du glucocorticoïde qui durent de quelques jours à une semaine. La réapparition de l'enraidissement douloureux des ceintures se produit parfois pour des réductions de la dose quotidienne de prednisone de quelques milligrammes, parfois de deux ou même d'un milligramme. Elle implique dans la majorité des cas de revenir à la dose précédente de prednisone qui permettait encore le contrôle clinique (il ne faut pas revenir à la dose d'attaque, sauf si complications ischémiques). Cette posologie un peu plus forte est maintenue, bien souvent, quelques semaines ou mois. Mais si tout va bien, il ne faut pas hésiter à reprendre le chemin du sevrage, quitte à réadapter à plusieurs reprises la dose minimale nécessaire.

Environ 5 % des patients souffrant d'une PPR paraissant initialement isolée démasquent une maladie de Horton dans les premiers mois de corticothérapie avec des manifestations vasculaires dans le territoire de la carotide externe ou des zones extracrâniennes, en particulier aortite thoracique ou abdominale, pouvant se compliquer d'un anévrysme ou/et d'une dissection, artérites subclavières, axillaires [11, 12]. Une biopsie d'artère temporale peut être positive sous une corticothérapie à dose insuffisante.

3. La révision du diagnostic

En cours de régression de la corticothérapie, la révision du diagnostic de PPR n'est pas exceptionnelle (possiblement 20 % à un an) : le rhumatisme inflammatoire des ceintures s'avère avoir été révélateur d'une autre affection, en particulier une maladie des dépôts de pyrophosphate de calcium ou une polyarthrite rhumatoïde. Dans le cas de la maladie de Horton, la preuve histologique obtenue au moment de la biopsie d'artère temporale empêche de remettre en question le diagnostic de maladie de Horton, en particulier en cas de difficultés lors de la dégression de la corticothérapie, de complications iatrogènes ou encore de changement de thérapeute (c'est une des raisons pour faire cette biopsie même si le diagnostic de maladie de Horton était apparu cliniquement certain). Une nouvelle analyse de la biopsie de l'artère temporale permet parfois (moins de 1 % des cas) de modifier le diagnostic du type de vascularite.

Des complications ischémiques visuelles ou neurologiques sont rapportées dans quelques cas une fois la corticothérapie débutée, surtout chez les patients ayant des facteurs de risque vasculaire : hypertension artérielle, angine de poitrine, dyslipidémie, diabète. Un traitement par aspirine faible dose a été proposé dans la maladie de Horton pour une double action : anti-agrégante plaquettaire et suppression de la production élevée d'interféron gamma délétères sur le plan vasculaire.

4. Les complications iatrogènes

Les patients ne pouvant pas réduire la posologie quotidienne de prednisone en dessous de 10 à 15 mg, voire 20 mg, sous peine de rebond biologique et surtout de rechute clinique, et pour des périodes prolongées, sont les plus susceptibles de développer des complications iatrogènes. Mais les patients ayant des doses d'entretien faibles, prolongées au-delà d'un an, peuvent se plaindre aussi d'effets indésirables dits mineurs : euphorie, anxiété, insomnie, sueurs, palpitations, boulimie, prise de poids de plus de 3 kg, arrondissement du faciès ; ou graves : cataracte, glaucome, diabète, infection, purpura, atrophie cutanée, et vraisemblablement ostéoporose, myopathie, insuffisance corticotrope. Les effets secondaires de la prednisone renforcent l'intérêt de la preuve histologique de la maladie de Horton, car la corticothérapie est alors donnée à une dose plus forte. Ils impliquent une information et une éducation adaptées à chaque patient :
– conseils diététiques ;
– conseils pour les rendez-vous programmés ;
– conseils pour les symptômes conduisant à un rendez-vous non programmé, possiblement en urgence ou semi-urgence ;
– réduction régulière adaptée de la prednisone ;
– ne jamais arrêter d'un seul coup le traitement.

Le retentissement osseux du degré d'inflammation chronique dans la PPR doit être considéré par rapport aux effets osseux délétères de la corticothérapie.

5. Les alternatives médicamenteuses

Chez les patients corticodépendants, il n'y a pas actuellement de traitement alternatif régulièrement efficace. Le méthotrexate en prise unique hebdomadaire à dose semblable à celle dans la polyarthrite rhumatoïde donne un bénéfice apparent faible [13]. Les antimalariques ont été proposés comme traitement adjuvant en association avec un AINS ou une corticothérapie, mais sans certitude de l'efficacité. Les AINS sont assez rarement prescrits de nos jours compte tenu du rapport bénéfice/risque (risques digestifs, rénaux, hépatiques, vasculaires). Le cyclophosphamide en bolus a été utilisé dans des cas rares de maladie de Horton avec les précautions usuelles. Les inhibiteurs du TNF n'ont pas une action franche dans la maladie de Horton. Une nouvelle cible thérapeutique prometteuse paraît être toutefois l'inhibition de l'IL-6 (des cas ont été rapportés et une mise en route d'essais est en cours) [8, 14, 15].

Durée de la corticothérapie

1. La guérison

La guérison se traduit par l'absence prolongée des signes cliniques et des symptômes de la PPR ou de la maladie de Horton et la normalité des paramètres de l'inflammation. Elle survient classiquement après un à quatre ans de maladie. Mais ce message classique d'un traitement d'une à quelques années est assez rarement vérifié. Il est assez fréquent d'avoir des traitements durant deux à trois ans, parfois cinq ans, et même dix ans, sinon à vie. Les causes de cette évolution pérenne ne sont pas évidentes, mais tout clinicien ayant en charge de tels patients doit toujours avoir à l'esprit la question du sevrage, pour ne pas laisser passer la période où il peut être réalisé.

2. Le palier prednisone 5 mg

Quand la dose de prednisone n'est plus que de 5 mg/jour, plusieurs solutions existent. Le remplacement de la prednisone par l'hydrocortisone à la posologie de 20 mg/jour en une prise le matin s'il n'y a pas d'insuffisance corticotrope, en deux ou trois prises s'il existe une insuffisance corticotrope (10 mg le matin, 5 mg le midi, 5 mg à 18 heures). Mais on peut continuer la décroissance progressive de la prednisone par palier de 1 mg par mois (ou plus lentement si nécessaire).

Le dosage de la cortisolémie à 8 heures avant la prise de prednisone permet de noter s'il existe une insuffisance corticotrope (cortisolémie < 100 nmol/L ou selon les valeurs du laboratoire). Si la cortisolémie est supérieure à 100 nmol/L, le test au synacthène immédiat permet de voir si la cortisolémie est doublée une heure après l'injection.

Le plenadren qui a obtenu en 2011 une AMM européenne comme alternative à l'hydrocortisone permettra une seule prise le matin pour couvrir le nycthémère en cas d'insuffisance corticotrope.

Conclusion

Après la guérison, une récidive de la PPR ou de la maladie de Horton est possible. Elle peut se produire dans les mois suivants l'arrêt de la corticothérapie, mais parfois après un intervalle libre de plusieurs années. Elle fait discuter les mêmes modalités thérapeutiques.

L'espérance de vie des patients chez qui les diagnostics de PPR ou de maladie de Horton ont été portés est semblable à celle de la population de même tranche d'âge, en dehors, dans la maladie de Horton, de quelques cas de décès de causes vasculaires dans les premiers temps de la prise en charge, justifiant les modalités thérapeutiques préventives.

POINTS FORTS

- La dose initiale de la corticothérapie dans la PPR et la maladie de Horton est plus faible dans la PPR isolée que dans la maladie de Horton, et plus forte dans la maladie de Horton compliquée que dans la maladie de Horton non compliquée.
- Le clinicien a de façon constante à l'esprit la période propice au sevrage en cortisone, d'autant que l'espoir d'une corticothérapie limitée dans le temps (un à quatre ans) est souvent déçu de nos jours.
- Les alternatives à la corticothérapie sont faibles actuellement.
- L'évolution est émaillée de rebonds, rechutes de type PPR ou maladie de Horton, révision éventuelle du diagnostic, complications iatrogènes, mais la guérison reste possible.
- Les comorbidités liées à l'âge avancé et leur traitement font partie des éléments pronostiques.
- L'espérance de vie n'est pas diminuée par rapport à la population générale, en dehors de causes de décès d'origine vasculaire les premiers temps du traitement.

Bibliographie

1. Soubrier M, Dubost JJ, Ristori JM. Polymyalgia rheumatica : diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine*, 2006 ; 73 : 599-605.
2. Devauchelle-Pensec V, Jousse S, Destombe C *et al.* Epidemiology, imaging, and treatment of giant cell arteritis. *Joint Bone Spine*, 2008 ; 75 : 267-272.
3. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet*, 2008 ; 372 : 234-245.
4. Fraser JA, Weyand CM, Newman NJ *et al.* The treatment of giant cell arteritis. *Rev Neurol Dis*, 2008 ; 5 : 140-152.
5. Hernandez-Rodriguez J, Cid MC, Lopez-Soto A *et al.* Treatment of polymyalgia rheumatica. A systematic review. *Arch Intern Med*, 2009 ; 169 : 1 839-1 850.
6. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N *et al.* BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology* (Oxford), 2010 ; 49 : 1 594-1 597.
7. Gonzalez-Gay, Agudo M, Martinez-Dubois C *et al.* Medical management of polymyalgia rheumatica. *Expert Opin Pharmacother*, 2010 ; 11 : 1 077-1 087.
8. Masson C. Therapeutic approach to giant cell arteritis. *Joint Bone Spine*, 2011 doi 10.1016/j.jbspin.2011.09.015. [Epub ahead of print]
9. Masson C. Pseudopolyarthrite rhizomélique, MH. Critères de diagnostic et de suivi. *Rev Rhum Monographies*, 2010 ; 77 : 76-81.
10. Binard A, De Bandt M, Berthelot JM *et al.* Inflammatory Joint Disease Working Group of the French Society for Rheumatology. Performance of the polymyalgia rheumatica activity score for diagnosing disease flares. *Arthritis Rheum*, 2008 ; 59 : 263-269.
11. Martinez-lado L, Calvino-Diaz C, Pineiro A *et al.* Relapses and recurrences in giant cell arteritis. A population-based study of patients with biopsy-proven disease from Northwestern Spain. *Medicine*, 2011 ; 90 : 186-193.
12. Assie C, Janvresse A, Plissonnier D *et al.* Long-term follow-up of upper and lower extremity vasculitis related to giant cell arteritis. A series of 36 patients. *Medicine*, 2011 ; 90 : 40-51.
13. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF *et al.* Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis. An individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum*, 2007 ; 56 : 2 789-2 797.
14. Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM *et al.* Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. *Swiss Med Wkly*, 2011 ; 141 : w13156.
15. Vinit J, Bielefeld P, Muller G *et al.* Efficacy of tocilizumab in refractory giant cell arteritis. *Joint Bone Spine*, 2012 : doi 10.1016/j.bspin.2011.11.008. [Epub ahead of print]

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.