

# Acquisitions récentes dans le traitement de la maladie de Horton

Pr Ag Bahri Fethi

Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses

CHU Farhat Hached Sousse

## INTRODUCTION

La maladie de Horton est une vascularite des artères de large et de moyen calibre. C'est la plus fréquente des vascularites systémiques de la personne âgée. Le pronostic de cette maladie est conditionné par le risque de survenue d'une atteinte oculaire pouvant entraîner la cécité. Bien qu'elle soit connue depuis plusieurs décades, la maladie de Horton continue à faire l'objet de nombreuses publications illustrant les progrès effectués dans la compréhension de sa génétique et de sa biologie moléculaire ainsi que dans la description de l'atteinte artérielle. Ces publications illustrent aussi les incertitudes qui demeurent concernant la nosologie, l'étiologie, la pathogénie et le traitement de la maladie de Horton.

## LA CORTICOTHERAPIE

S'il est unanimement admis que les corticoïdes constituent le traitement de choix de la maladie de Horton et qu'ils doivent être institués dès que le diagnostic est posé, il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus concernant la dose initiale, les modalités de dégression et la durée totale de la corticothérapie.

Des doses initiales de l'ordre de 40 à 60 mg de prednisone sont jugées adéquates par la majorité d'auteurs (1,2). Chez les patients à haut risque de complications visuelles, des doses de 1mg/Kg/j de

prednisone sont recommandées (1,2). Bien que les assauts cortisoniques (15mg/Kg/j de méthylprednisolone pendant trois jours consécutifs) n'aient pas réussi à démontrer une supériorité dans la prévention des complications ischémiques ni dans l'épargne cortisonique (3,4), beaucoup d'ophtalmologistes continuent de les recommander en cas de manifestations oculaires (5).

Dans le but de diminuer le risque des complications liées à la corticothérapie, certains auteurs ont essayé de faibles doses initiales de corticoïdes (10 à 40 mg de prednisone) et la corticothérapie à jours alternés. Si le nombre de malades traités par de faibles doses initiales ne permet pas encore de tirer des conclusions formelles (6,7), la corticothérapie à jours alternés a été associée à un taux élevé d'échec thérapeutique et n'est donc de ce fait pas recommandée (8).

Concernant les modalités de dégression, deux grands schémas se dégagent. Le premier (9), préconise le maintien de la dose initiale jusqu'à normalisation des signes cliniques et biologiques (environ un mois) ensuite les doses sont diminuées en deux temps : une décroissance « rapide » d'environ 10% tous les 15 jours, jusqu'à 0,5 mg/Kg/j, puis une décroissance plus « lente ». Le deuxième schéma recommande une décroissance des doses de 25% à la fin du premier mois et de 50% à la fin du deuxième mois, l'arrêt du traitement qui se situe en moyenne à six mois, permet un imprégnation moins longue en corticoïdes pour le patient mais se solde par environ 50% de rechute (10,11).

La durée totale de la corticothérapie n'est pas bien codifiée, mais une large majorité de malades nécessite au moins 18 à 24 mois de traitement corticoïde (9).

## LES TRAITEMENTS D'EPARGNE CORTISONIQUE

En cas de maladie de Horton corticorésistante ou en cas de corticodépendance ainsi que lors de

complications sévères de la corticothérapie, de nombreux traitements « épargneurs de corticoïdes » ont été évalués, mais seul le méthotrexate a fait l'objet d'études contrôlées, randomisées.

### **Le méthotrexate**

Trois études ont évalué l'efficacité du méthotrexate en association aux corticoïdes dans la maladie de Horton (12-14). Les conclusions de ces trois études n'étaient pas concordantes concernant l'apport du méthotrexate dans la diminution du nombre de rechutes de la maladie ainsi que dans la diminution de la dose totale des corticoïdes et des complications liées à la corticothérapie. Récemment une méta-analyse (15) a analysé les résultats de ces trois études, elle a abouti aux conclusions suivantes : l'adjonction de méthotrexate aux corticoïdes diminue le nombre de rechutes de la maladie, mais malgré une diminution de la dose cumulée de corticoïdes, l'incidence des complications liées à la corticothérapie était similaire dans le groupe méthotrexate et dans le groupe placebo. Il est apparu également que le méthotrexate n'agit pas rapidement et ne peut donc être recommandé en remplacement des corticoïdes lors du diagnostic de la maladie.

### **L'azathioprine**

les anti-paludéens de synthèse, le cyclophosphamide, la cyclosporine, la disulone

De rares études ont suggéré que la disulone (16,17) pouvait permettre une épargne cortisonique et une réduction du risque de rechute dans la maladie de Horton mais en se compliquant de nombreux effets indésirables graves non acceptables, tels que des hémolyses, des méthémoglobinémies, des agranulocytoses ou des toxidermies. L'azathioprine, les anti-paludéens, le cyclophosphamide ou la cyclosporine ont fait l'objet de courtes séries, parfois rétrospectives (18-21) ne

permettant pas de prouver leur rôle d'épargneurs cortisoniques

### **Les anti-TNF**

Malgré les résultats encourageants d'une courte série avec l'infliximab (22) ou d'un cas isolé avec l'étaanercept (23), la seule étude contrôlée, randomisée ayant testé l'efficacité de l'infliximab versus placebo en association aux corticoïdes dans le traitement de la maladie de Horton, n'a pas démontré de supériorité de l'infliximab ni dans la réduction du nombre de rechutes ni dans la diminution de la dose cumulée de corticoïdes (24).

### **ASPIRINE ET ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES**

Vu le rôle de l'aspirine dans la prévention des événements ischémiques liés à l'athérosclérose, Nesher et al (25) ont tenté, à travers une étude rétrospective, d'évaluer le rôle de l'aspirine dans la prévention des complications ischémiques liées à la maladie de Horton. Sur un total de 175 malades ayant une maladie de Horton, 166 ont été suivis pendant au moins trois mois, parmi eux 36 prenaient avant l'apparition de la maladie de Horton de l'aspirine à faible dose pour une pathologie cardiaque ischémique. Au sein de cette cohorte, il y a eu moins d'accidents ischémiques temporaires dans le groupe sous aspirine, aussi bien au début de la maladie (8% versus 29% ;  $p=0,001$ ) qu'au cours du suivi (3% versus 13% ;  $p=0,02$ ).

Dans une seconde étude rétrospective (26), les données de 143 patients suivis pendant 4 ans pour une maladie de Horton ont été collectées. 86 malades ont reçu des antiagrégants ou anticoagulants au long cours dont 18 n'ont débuté leur traitement qu'après la survenue d'une complication ischémique. Au total, 16,2% des malades traités par antiagrégants ou anticoagulants ont présenté un accident ischémique, comparés à 48% dans le groupe non traité,

la différence étant statistiquement hautement significative.

Malgré les limites des deux études tenant à leur caractère rétrospectif et à l'inclusion dans la seconde de malades traités par des anticoagulants et d'autres antiagrégants, et en attendant des études randomisées établissant clairement le rôle de l'aspirine dans la prévention des événements ischémiques liés à la maladie de Horton, on peut être tenté d'associer systématiquement de l'aspirine à faible dose aux corticoïdes.

## **CONCLUSION**

La corticothérapie reste le seul traitement indispensable de la maladie de Horton. Aucun traitement d'épargne cortisonique n'a démontré d'efficacité indiscutable. Les espoirs résident dans les progrès concernant la compréhension de la physiopathologie de la maladie qui ont mis en exergue le rôle de certaines cytokines (IL6, ICAM, interféron-gamma) qui pourront être ciblées par des traitements.

## **REFERENCES**

1. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L et al. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 261-271
2. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 2003; 139: 505-515
3. Chevalet P, Barrier JH, Pottier P et al. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of méthylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients. *J Rheumatol* 2000; 27: 1484-1491
4. Hayreh SS, Zimmerman B. management of giant-cell arteritis: our 27-year clinical study: new light on old controversies. *Ophthalmologica* 2003; 217: 239-259
5. Stuart CC, Brent JG, Helen VDMF. Giant-cell arteritis. *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34: 159-173
6. Kyle V, Hazelman BL. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: steroid regimens in the first two months. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 658-661
7. Delecoeuillerie G, Joly P, Cohen DL et al. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis : a retrospective analysis of prognostic features and different corticosteroid regimens. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 733-739
8. Hunder GG, Shepa SG, Allen GL et al. Daily and alternate-day corticosteroid regimens in treatment of giant cell arteritis: comparison in a prospective study. *Ann Intern Med* 1975; 82: 733-739
9. Devauchelle-Pensec V, Jousse S, Destombe C et al. La maladie de Horton en 2007 : épidémiologie, imagerie et traitement. *Revue Du Rhumatisme* (in press)

10. Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis : strategies in diagnosis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2004 ; 16 : 25-30
11. Myklebust G, Gran JT. Prednisolone maintenance dose in relation to starting dose in the treatment of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective two-year study in 273 patients. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 260-7
12. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of méthotrexate in the treatment of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 495-501
13. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC et al. Combined treatment of giant cell arteritis with methotrexate and prednisone : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 106-114
14. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant méthotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1309-1318
15. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF et al. Adjunctive methotrexate to treat giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2006; 56: 2789-2797
16. Demaziere A. Dapsone in the long-term treatment of temporal arteritis. *Am J Med* 1989; 87: 3
17. Liozon F, Vidal E, Boutros-Toni F et al. Clinical course of Horton disease. A propos of 42 cured patients. *Ann Med Interne* 1994; 145: 223-9
18. [18] De Silva M, Hazelman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 136-138
19. Roblot P. immunosuppressive agents in Horton's disease. Which drug for which indication? *Ann Med Interne* 1998; 149: 441-7
20. Le Guennec P, Dromer C, Sixou L et al. Treatment of Horton disease. Value of synthetic antimalarials. A propos of a retrospective study of 36 patients. *Rev Rhum Ed Fr* 1994; 61: 485-90
21. Schaufelberger C, Mollby H, Uddhammar A et al. No additional steroid-sparing effect of cyclosporine A in giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 327-9
22. Cantini F, Niccoli L, Salvarani C et al. Treatment of long standing active giant cell

arteritis with infliximab :  
report of four cases.  
Arthritis Rheum 2001;  
44: 2933-2935

23. Tan AL, Holdsworth J, Pease C et al. Successful treatment of resistant giant cell arteritis with étanercept. Ann Rheum Dis 2003; 62: 373-374
24. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis : a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146: 621-630
25. Neshet G, Berkun Y, Mates M et al. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. Arthritis Rheum 2004; 50: 1332-7
26. Lee MS, Smith SD, Galor A et al. antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. Arthritis Rheum 2006; 54:3306-9