



# Maladies systémiques et vascularites : quoi de neuf ?

E. HACHULLA

Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes et Systémiques Rares,  
Service de Médecine Interne, Hôpital Claude Huriez, CHU, LILLE.

Les maladies systémiques et les vascularites constituent un groupe de maladies large regroupant les connectivites, les vascularites nécrosantes, les artérites inflammatoires, mais aussi les maladies auto-inflammatoires, les maladies de surcharge comme l'amylose et les maladies lysosomales. Les articles sélectionnés dans cette revue de la littérature internationale entre juin 2008 et juin 2009 concernent des points qui intéresseront la pratique quotidienne dans les domaines suivants : lupus systémique, syndrome de Sjögren primitif, sclérodermie systémique, maladie de Horton et vascularite des petits vaisseaux.

## LUPUS SYSTEMIQUE

### 1. – Vitamine D

Il est communément recommandé aux patients lupiques d'éviter l'exposition au soleil, ce qui augmente le risque de carence en vitamine D. Ruiz-Irastorza *et al.* [1] ont mesuré chez 92 patients atteints de lupus la 25-hydroxy-vit D3. Dans 75 % et 15 % des cas respectivement étaient observés une insuffisance et un déficit en vitamine D (définis par un taux de 25-hydroxy-vit D3 inférieur à 30 et 10 ng/mL respectivement). Les patients ayant un déficit en vitamine D avaient un niveau de fatigue plus élevé sur EVA (moyenne : 5,32 ; 4,03 ;  $p = 0,08$ ). Aucune relation n'a été retrouvée entre l'insuffisance, déficit en vitamine D et la durée d'évolution de la maladie et les scores d'activité de la maladie. Il est pertinent donc de doser la 25-hydroxy-vit D3 chez les patients lupiques et de supplémer si nécessaire.

### 2. – Observance thérapeutique

La mauvaise observance thérapeutique est probablement la première cause de mauvais contrôle de la maladie lupique.

E. Hachulla est consultant pour les laboratoires ROCHE, ACTELION, LFB, GSK et, PFIZER

Chambers *et al.* [2] ont adressé à 315 patients lupiques un questionnaire comprenant des EVA pour évaluer leur observance thérapeutique. 220 patients (70 %) ont complété et renvoyé le questionnaire. 33 patients ont été ensuite interviewés.

Les raisons pour lesquelles les patients sont observants sont essentiellement : la crainte de l'aggravation de la maladie, la croyance qu'il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique efficace, le manque de connaissance de la maladie ne leur permettant pas de modifier leur traitement avec confiance, et la sensation d'une obligation morale ou le sens d'une responsabilité vis-à-vis des autres.

Les principales causes de mauvaise observance étaient : la croyance que le lupus peut ou doit être contrôlé par des méthodes alternatives, la croyance que l'utilisation à long terme de médicaments n'est pas nécessaire, la crainte des effets indésirables liés aux médicaments, l'accès difficile aux médicaments et la mauvaise communication et compréhension entre médecin et patient. Devant un lupus résistant au traitement conventionnel, la première question à se poser est donc la qualité de l'observance thérapeutique.

### 3. – Bénéfice du méthotrexate

L'étude présentée par Fortin *et al.* [3] est la première étude randomisée, double aveugle, faite sur 12 mois évaluant le méthotrexate dans le lupus systémique. Les patients pouvaient être inclus dans l'étude s'ils avaient un lupus actif défini par un score d'activité SLAM révisé  $\geq 8$ . Les patients étaient randomisés pour recevoir un placebo ou le méthotrexate à la dose initiale de 7,5 mg/semaine. Tous les mois, le méthotrexate était augmenté de 2,5 mg/s jusqu'à une dose maximale de 20 mg/s. Les groupes méthotrexate et placebo étaient comparables avec un âge moyen respectif de 40,2 ans et un score SLEDAI en moyenne à 10 (extrêmes : 6,0-14,0 dans les deux groupes). 24 % des patients

du groupe méthotrexate contre 13 % des patients du groupe placebo ont pu au cours de l'étude réduire leurs doses de corticoïdes. Les patients sous méthotrexate avaient une réduction significative du score d'activité SLAM ( $p = 0,039$ ). Par contre, il n'a pas été retrouvé d'amélioration significative du score SLEDAI. Les auteurs concluent que le MTX constitue une alternative thérapeutique intéressante pour faire de l'épargne cortisonique dans le lupus d'activité modérée.

## SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN PRIMITIF

### >>> Rituximab : 1<sup>re</sup> étude randomisée

Dass *et al.* [4] rapportent les résultats de la 1<sup>re</sup> étude pilote randomisée *versus* placebo chez 17 patients atteints de SGS primitif ayant une EVA fatigue > 50. Sur 100 points, il y avait 8 patients dans le groupe rituximab et 9 patients dans le groupe placebo. Le rituximab était apporté sous la forme de 2 perfusions de 1 g. Les patients ont été suivis 26 semaines après l'entrée dans l'étude. Il a été observé une amélioration significative de la fatigue évaluée par EVA dans le groupe rituximab ( $p < 0,001$ ) alors qu'il n'y avait pas de variation significative dans le groupe placebo ( $p = 0,0147$ ). Cette première étude apparaît encourageante et justifie l'étude randomisée à plus large échelle qui est en cours en France (étude TEARS).

## SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

### 1. – Pronostic

Une cohorte française de 546 patients atteints de sclérodémie systémique a pu être suivie durant en moyenne 37 mois, représentant un suivi de 1 547 patients-années [5]. La survie à 3 ans a été globalement de 91,1 % dans la population totale, mais n'a été que de 56,3 % chez les patients ayant une HTAP connue au début de l'étude. Sur les 47 décès observés au cours du suivi, 24 étaient directement liés à la sclérodémie (17 par HTAP, 2 par fibrose pulmonaire, 2 par atteinte digestive, 3 par crise rénale) et 23 sont décédés d'une cause non rattachée à la sclérodémie (8 cancers dont 4 pulmonaires, 4 épisodes infectieux, 2 événements cardiovasculaires, 2 causes autres et 7 causes indéterminées). En analyse multivariée, avoir un diagnostic d'HTAP associée à la sclérodémie multipliait par 7,24 le risque de décès à 3 ans (IC 95 % : 4,0-13,15). Ces résultats montrent la gravité de l'HTAP associée à la sclérodémie malgré les traitements actuels, ce qui renforce l'importance de la réalisation d'un *screening* échographique annuel.

### 2. – Intérêt du rituximab

Afin d'évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du rituximab dans la sclérodémie systémique cutanée diffuse, Lafyatis *et al.* [6] ont traité 15 patients atteints de sclérodémie systémique cutanée diffuse dont le phénomène de Raynaud évoluait depuis moins de 18 mois. Les patients recevaient deux perfusions de 1 g à 15 jours d'intervalle. La tolérance a été bonne avec simplement quelques réactions au cours des perfusions, les infections étaient rares (une infection urinaire et un abcès dentaire chez le même patient). Il n'a pas été observé après 6 mois de modification significative du score cutané de Rodnan modifié; or on sait que ces patients sont habituellement très évolutifs au plan cutané durant les 3 premières années de la maladie. A 6 mois, il n'était plus retrouvé d'infiltrats lymphocytaires B au niveau de la peau. Cette étude pilote confirme la bonne tolérance du rituximab au cours de la sclérodémie systémique diffuse récente et suggère un effet permettant de stabiliser une maladie à potentiel évolutif important. Une étude randomisée à plus large échelle est souhaitable.

## VASCULARITES SYSTEMIQUES

### 1. – Traitement d'entretien des vascularites associées aux ANCA par l'azathioprine ou le méthotrexate

Le traitement actuel de la maladie de Wegener et de la micropolyangéite repose sur l'association corticoïdes et cyclophosphamide pour mettre la maladie en rémission avec en relais un immunosuppresseur moins toxique comme l'azathioprine ou le méthotrexate. Cependant, l'azathioprine et le méthotrexate n'avaient jamais été comparés en termes d'efficacité et de sécurité d'utilisation.

C. Pagnoux *et al.* [7] rapportent les résultats d'une étude randomisée, ouverte, prospective, multicentrique, ayant testé l'azathioprine par voie orale (à la dose de 2 mg/kg/j) ou le méthotrexate (à la dose de 0,3 mg/kg/s, à dose progressivement croissante jusqu'à 25 mg/s) pour une durée de 12 mois chez des patients atteints de maladie de Wegener ou de la micropolyangéite préalablement mis en rémission par cyclophosphamide. Parmi les 159 patients éligibles, 126 (79 %) étaient en rémission et ont été randomisés en deux groupes de 63 patients chacun avec un suivi moyen de  $29 \pm 13$  mois ( $\pm$  SD).

L'objectif principal (arrêt du médicament ou décès) était atteint par 7 patients recevant de l'azathioprine contre 12 recevant du méthotrexate ( $p = 0,21$ ), donnant un *hazard-ratio* en



faveur du méthotrexate de 1,65 (IC 95 % = 0,65-4,18 ; p = 0,029). Une rechute est survenue chez 23 patients du groupe azathioprine et 21 patients du groupe MTX (36 et 33 % respectivement ; p = 0,71). La durée moyenne de survenue de rechute était de 20,6 ± 13,9 mois, 32 des 44 rechutes (73 %) sont survenues après l'arrêt du médicament testé. Le nombre de rechutes était de 15,1 pour 100 patients-années dans le groupe azathioprine et de 13,6 pour 100 patients-années dans le groupe MTX. Ces résultats ne confirment pas l'hypothèse primaire que le méthotrexate apporte une meilleure sécurité d'emploi que l'azathioprine. Les deux médicaments semblent être des alternatives thérapeutiques similaires pour maintenir la rémission des patients atteints de maladie de Wegener ou de micropolyangéite après la rémission initiale.

## 2. – Recommandations de l'EULAR pour la prise en charge des vascularites des petits vaisseaux

Un groupe d'experts constitué de 10 rhumatologues, de 3 néphrologues, de 2 immunologistes et de 2 internistes représentant 8 pays européens et les États-Unis et 1 épidémiologiste clinique ont fait une étude systématique de la littérature en utilisant la technique modifiée de DELPHI pour établir les recommandations de prise en charge des vascularites des petits vaisseaux [8].

Ainsi, nous recommandons :

- Que les patients atteints de vascularite primitive des vaisseaux de petits et moyens calibres soient pris en charge en collaboration avec ou par un centre expert (niveau de recommandation 3).
- Que les ANCA (immunofluorescence et technique ELISA) doivent être réalisés dans un contexte clinique approprié (niveau de recommandation 1A).
- Que la positivité de la biopsie soit considérée comme un argument puissant pour le diagnostic de vascularite et pour aider au diagnostic chez les patients suspects d'avoir une vascularite (niveau de recommandation 3).
- La réalisation d'une évaluation clinique systématique avec examen urinaire et différents examens biologiques de base à chaque visite du patient revu pour sa vascularite (niveau de recommandation 3).
- Que les patients avec vascularite à ANCA soient classés selon les différents niveaux de sévérité de la maladie pour aider aux décisions thérapeutiques (niveau de recommandation 2B).

- La combinaison cyclophosphamide (IV ou oral) et corticoïdes pour permettre la rémission des vascularites systémiques primitives des vaisseaux de petits et moyens calibres (niveau de recommandation 1A pour la maladie de Wegener et la micropolyangéite).

- La combinaison méthotrexate (oral ou parentéral) et corticoïdes comme une alternative thérapeutique moins toxique que le cyclophosphamide pour permettre la rémission des vascularites à ANCA ne mettant pas en jeu le pronostic vital ou le pronostic d'organe (niveau de recommandation 1B).

- L'utilisation de fortes doses de corticoïdes comme une part importante du traitement pour permettre la rémission de la maladie (niveau de recommandation 3).

- Les échanges plasmatiques chez certains patients sélectionnés ayant une atteinte rénale sévère rapidement progressive afin d'améliorer le pronostic rénal (niveau de recommandation 1B).

- De maintenir la rémission avec un traitement combiné associant de faibles doses de corticoïdes et soit l'azathioprine, le léflunomide ou le méthotrexate (niveau de recommandation 1B pour l'azathioprine et le léflunomide, 2B pour le méthotrexate).

- Que les traitements immunomodulateurs alternatifs doivent être considérés chez les patients qui n'ont pas été mis en rémission ou qui sont en rechute alors qu'ils ont des doses maximales du traitement conventionnel : ces patients doivent être référés à un centre expert pour la prise en charge ultérieure et l'inclusion dans des protocoles thérapeutiques (niveau de recommandation 3).

- Les traitements immunosuppresseurs chez les patients ayant une vascularite sur cryoglobulinémie mixte essentielle (en dehors de toute atteinte virale) (niveau de recommandation 4).

- L'utilisation de traitements antiviraux en cas de vascularite cryoglobulinémique associée au virus de l'hépatite C (niveau de recommandation 1B).

- La combinaison traitement antiviral, échanges plasmatiques et glucocorticoïdes en cas de périartérite noueuse associée au virus de l'hépatite B.

- La réalisation d'examen complémentaires en cas d'hématurie inexplicquée persistante chez les patients ayant été préalablement exposés au cyclophosphamide (niveau de recommandation 2B).

### 3. – Recommandations de l'EULAR pour la prise en charge des vascularites des gros vaisseaux

Ce même groupe d'experts a établi des recommandations de prise en charge des vascularites des gros vaisseaux [9]. Ainsi, il est recommandé :

- Une évaluation vasculaire complète et détaillée clinique et par imagerie de l'ensemble du réseau artériel lorsque le diagnostic de maladie de Takayasu est suspecté (niveau de recommandation 3).
- Qu'une biopsie d'artère temporale soit réalisée dès lors que le diagnostic de maladie de Horton est suspecté, ne doit pas retarder la mise en route du traitement ; une biopsie controlatérale n'est pas réalisée de manière systématique (niveau de recommandation 3).
- La mise en route précoce d'un traitement corticoïde à fortes doses pour permettre la mise en rémission des patients atteints de vascularite des gros vaisseaux (niveau de recommandation 3) : la dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/j de prednisolone (prednisone de préférence en France) avec un maximum de 60 mg/j. Cette posologie doit être maintenue pendant 1 mois, puis ensuite baissée progressivement avec pour objectif d'avoir à 3 mois une posologie entre 10 et 15 mg/j.
- Que les immunosuppresseurs soient considérés comme un traitement complémentaire des vascularites des gros vaisseaux (niveau de recommandation 1A pour la maladie de Horton et 3 pour la maladie de Takayasu). Un traitement immunosuppresseur peut être associé à la corticothérapie. Une méta-analyse a montré que le méthotrexate à la dose de 10 à 15 mg/s avait un bénéfice modeste mais permettait de réduire le nombre de rechutes de maladie de Horton et permettait de diminuer la dose cumulée de corticoïdes. Pour la maladie de Takayasu, lorsque sous corticoïdes la maladie reste active malgré le traitement, l'azathioprine à la dose de 2 mg/kg/j ou le méthotrexate à la dose de 20 à 25 mg/s peuvent être associés.
- Que la surveillance des vascularites des gros vaisseaux doit se faire cliniquement et biologiquement par le suivi de syndrome inflammatoire (VS et CRP) (niveau de recommandation 3).
- L'utilisation de faibles doses d'aspirine chez tous les patients ayant une maladie de Horton (niveau de recommandation 3).
- Que la chirurgie de revascularisation dans la maladie de Takayasu soit réalisée chez des patients en phase quiescente de la maladie et soit pratiquée dans un centre expert (niveau de recommandation 3).

### 4. – Recommandations de l'EULAR pour la prise en charge de la maladie de Behçet

Un comité d'experts multidisciplinaire a évalué l'ensemble de la littérature publié entre 1966 et décembre 2006 afin d'établir des recommandations de prise en charge de la maladie de Behçet [10] :

- Tout patient atteint de maladie de Behçet avec atteinte du segment postérieur de l'œil doit bénéficier d'un traitement associant l'azathioprine et les corticoïdes.
- Tout patient atteint de maladie de Behçet ayant une atteinte oculaire sévère définie par une perte d'au moins 2/10<sup>e</sup> de l'acuité visuelle et/ou une atteinte rétinienne (vascularite rétinienne ou atteinte maculaire) doit bénéficier d'un traitement soit par la ciclosporine A, soit par l'infliximab en association à l'azathioprine et aux corticoïdes. L'association interféron alpha avec ou sans corticoïdes est aussi une alternative thérapeutique possible.
- Aucune recommandation forte ne peut être apportée pour la prise en charge des atteintes vasculaires graves de la maladie de Behçet. En cas de thrombose veineuse profonde, un traitement immunosuppresseur doit être proposé associant corticoïdes, azathioprine, cyclophosphamide ou ciclosporine A. En cas d'atteinte anévrysmale pulmonaire ou artérielle périphérique, le cyclophosphamide et les corticoïdes sont recommandés.
- Aucune donnée actuelle ne confirme l'intérêt et la pertinence de l'utilisation des anticoagulants, des antiagrégants plaquettaires ou des antifibrinolytiques pour la prise en charge des thromboses veineuses profondes, ni l'intérêt des anticoagulants en cas d'atteinte artérielle.
- Aucune recommandation forte ne peut être apportée pour la prise en charge des atteintes digestives de la maladie de Behçet. Certains médicaments comme la salazopyrine, les corticoïdes, l'azathioprine, les anti-TNF et le thalidomide peuvent être envisagés avant de proposer une prise en charge chirurgicale en dehors des situations d'urgence.
- Chez la plupart des patients atteints de maladie de Behçet, l'atteinte articulaire peut être traitée par colchicine.
- Il n'y a aucune étude contrôlée permettant de guider le traitement des atteintes du système nerveux central. Les corticoïdes, l'interféron alpha, l'azathioprine, le cyclophosphamide

mide, le méthotrexate et les anti-TNF peuvent être proposés en cas d'atteinte du parenchyme cérébral. En cas de thrombose veineuse cérébrale, les corticoïdes sont recommandés.

- La ciclosporine A ne doit pas être utilisée en cas d'atteinte du système nerveux central, à l'exception des atteintes inflammatoires oculaires sévères.

- La décision de traiter les atteintes muqueuses et cutanées de la maladie de Behçet dépend de la perception de sévérité du médecin soignant. L'atteinte cutané-muqueuse doit être traitée en fonction de l'atteinte dominante ou codominante. Les traitements locaux (corticoïdes par voie locale) sont à proposer en 1<sup>re</sup> intention en cas d'aphtes buccaux ou génitaux isolés. Les traitements anti-acnéiques locaux sont en général suffisants pour traiter les lésions de type acné. La colchicine peut être proposée en cas d'érythème noueux. En cas d'ulcère des membres inférieurs, le traitement dépend du mécanisme. L'azathioprine, l'interféron  $\alpha$  et les anti-TNF peuvent être discutés dans les formes résistantes.

## CONCLUSION

L'analyse de la littérature de juin 2008 à juin 2009, si l'on se limite aux aspects pratiques applicables dans la vie quotidienne, nous conforte dans l'idée que doser la vitamine D est utile chez les patients lupiques, que le méthotrexate est une alternative thérapeutique dans les formes articulaires de lupus insuffisamment contrôlées par l'association prednisone et antipaludéens de synthèse. Pour le syndrome de Sjögren et pour la sclérodémie systémique, le rituximab

semble être un espoir thérapeutique qui doit être confirmé par des études randomisées à plus large échelle. Dans le domaine des vascularites systémiques, le point fort est constitué par les recommandations de l'EULAR pour le traitement des vascularites des petits et des grands vaisseaux, ainsi que de la maladie de Behçet. ■

## Bibliographie

1. RUIZ-IRASTORZA G, EGURBIDE MV, OLIVARES N *et al.* Vitamine D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology*, 2008; 47: 920-3.
2. CHAMBERS SA, RAINE R, RAHMAN A *et al.* Why do patients with systemic lupus erythematosus take or fail to take their prescribed medications? A qualitative study in a UK cohort. *Rheumatology*, 2009; 48: 266-71.
3. FORTIN PR, ABRAHAMOWICZ M, FERLAND D *et al.* Canadian Network for Improved Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2008; 59: 1796-804.
4. DASS S, BOWMAN SJ, VITAL EM *et al.* Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 1541-4.
5. HACHULLA E, CARPENTIER P, GRESSIN V *et al.* Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinérAIR-Sclérodémie study. *Rheumatology*, 2009; 48: 304-8.
6. LAFYATIS R, KISSIN E, YORK M *et al.* B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2009; 60: 578-83.
7. PAGNOUX C, MAHR A, HAMIDOU MA *et al.* Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2790-803.
8. MUKHTYAR C, GUILLEVIN L, CID MC *et al.* EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 310-7.
9. MUKHTYAR C, GUILLEVIN L, CID MC *et al.* EULAR recommendations for the large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 318-23.
10. HATEMI G, SILMAN A, BANG D *et al.* EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 1656-62.