

Que deviennent les corticoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde ?

What happens to glucocorticoids in rheumatoid arthritis?

C. Hua*, B. Combe**

Les corticoïdes (CTC) font partie de l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) depuis les années 1950 et sont toujours largement prescrits actuellement. Cependant, du fait de leur toxicité, il est difficile d'obtenir un consensus quant à leur utilisation dans la PR. Les dernières recommandations françaises et internationales sur la prise en charge de la PR préconisent l'emploi des CTC en association aux traitements de fond synthétiques conventionnels (csDMARD), à la plus faible dose et pour la plus courte durée possibles, mais restent relativement vagues quant aux posologies et aux voies d'administration. Les objectifs de cette mise au point sont de détailler les données de la littérature et les possibilités d'utilisation des CTC dans la PR qui en découlent. De plus, nous aborderons des pistes pour la recherche dans ce domaine, car de nombreuses questions, dont le rapport bénéfice/risque des faibles et très faibles doses de CTC et la durée optimale des CTC prescrits en attendant l'efficacité des csDMARD, restent pour l'instant sans réponse.

L'instauration d'un traitement de fond (*disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD)*) dans la PR a 2 objectifs : diminuer l'activité de la maladie et limiter la progression structurale. Les DMARD disponibles ont montré leur efficacité, mais peuvent avoir un délai d'action assez long, même si certains nouveaux traitements (biomédicaments (bDMARD) et traitements de fond synthétiques ciblés (tsDMARD) surtout) agissent plus rapidement. Les CTC dans la PR ont les mêmes objectifs, mais un délai d'action très rapide permettant d'attendre l'efficacité des DMARD.

Dans cette mise au point, nous détaillerons tout d'abord les dernières recommandations françaises et internationales, puis nous discuterons de l'utilisation des CTC en pratique courante. Enfin, nous considérerons les données de la littérature sur l'efficacité des CTC (à la fois clinique et structurale), sur les différentes façons de les employer et sur leur toxicité.

Recommandations

À l'ère des biomédicaments, des stratégies thérapeutiques et de la prise en charge des comorbidités chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), les CTC restent-ils intéressants ? La question mérite d'être posée. En effet, bien que les CTC aient représenté une avancée thérapeutique majeure pour les patients atteints de PR dans les années 1950, l'accent est actuellement plus mis sur leurs effets indésirables que sur leurs bénéfices. En effet, leur ratio bénéfice/risque reste incertain, rendant leur utilisation dans la PR difficile et controversée. Cependant, au vu des données récentes de la littérature, il semble que les CTC à faibles doses aient toujours un rôle à jouer dans la PR [1, 2].

Les dernières versions (2018 et 2019) des recommandations françaises [3] et européennes [4] concernant la prise en charge des patients atteints de PR indiquent que la corticothérapie peut ou doit être envisagée lors de toute instauration de csDMARD, que ce soit en première ligne ou en cas de changement de traitement. Cette corticothérapie doit être diminuée et arrêtée aussi rapidement que possible afin d'obtenir une dose cumulée faible. La durée maximale optimale de corticothérapie est de 3 à 6 mois. Du fait de leur rapidité d'action, l'association d'une corticothérapie aux traitements de fond ciblés (biologiques ou synthétiques) est considérée comme plus optionnelle.

* Service de rhumatologie, CHU de Nîmes; université de Montpellier, EA2415, Nîmes.

** Service de rhumatologie, CHU de Montpellier; université de Montpellier, UMR 5535, Montpellier.

Points forts⁺⁺

- » Les corticoïdes sont un traitement efficace de la polyarthrite rhumatoïde (PR) mais, du fait de leurs effets indésirables, ils doivent être utilisés avec prudence.
- » Une évaluation du rapport bénéfice/risque des corticoïdes dans la PR doit être systématique, même pour les faibles doses.
- » Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés en monothérapie dans la PR.
- » Selon les dernières recommandations, les corticoïdes doivent être envisagés lors de l'instauration d'un traitement de fond synthétique conventionnel, à la plus faible dose possible et pour la plus courte durée possible.

Mots-clés

Polyarthrite
rhumatoïde

Corticoïdes

Les recommandations nord-américaines sont un peu plus anciennes (2015) et préconisent l'ajout de CTC aux DMARD, conventionnels ou ciblés, lors des poussées de la maladie, à la dose la plus faible et pour la période la plus courte possibles (3 mois au maximum) [5]. Une mise à jour de ces recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR) devrait être publiée au printemps 2021. La posologie de CTC considérée comme étant une faible dose varie en fonction des recommandations : elle est de 5 mg/j pour les recommandations françaises, de 7,5 mg/j pour les recommandations européennes et de 10 mg/j pour les recommandations américaines. Du fait du peu de données disponibles dans la littérature, les recommandations restent vagues quant à la posologie d'instauration des CTC, la voie d'administration à privilégier (intraveineuse, intramusculaire, orale) et la stratégie de décroissance à appliquer.

Pratique courante

Les données concernant l'évolution des prescriptions de CTC dans la PR au fil du temps sont discordantes, mais semblent montrer une tendance actuelle à la diminution des posologies de corticothérapie par rapport aux décennies antérieures. Ainsi, dans une étude ayant évalué 308 dossiers de patients atteints de PR débutante vus entre 1980 à 2004, une diminution de la dose initiale moyenne des CTC était mise en évidence avec des valeurs passant de 10,3 mg/j dans les années 1980 à 3,6 mg/j dans les années 2000 [6].

Cependant, les CTC restent un médicament largement utilisé dans la PR, et ce, en dépit de l'émergence actuelle de thérapeutiques ciblées efficaces. Les CTC seraient employés chez environ 50 % des patients atteints de PR [7]. Ainsi, dans la cohorte française ESPOIR, 45 % des patients étaient mis sous CTC durant les 6 premiers mois et plus de la moitié des patients avaient reçu des CTC au moins une fois au cours des 5 années suivant l'inclusion [8]. Les données sont globalement similaires dans les autres cohortes de patients atteints d'arthrite récente [9, 10].

Efficacité clinique

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études ont évalué l'efficacité clinique des CTC dans la PR, principalement en association aux csDMARD et dans la PR débutante. Dans l'ensemble, les données de la littérature mettent en évidence un effet bénéfique sur l'activité de la PR, au moins à court terme, des CTC ajoutés aux csDMARD [11-13]. Les CTC sont efficaces à la fois sur les paramètres cliniques (tels que les indices articulaires et synoviaux, la raideur articulaire et la fatigue) et sur les paramètres biologiques (tels que la protéine C réactive et la vitesse de sédimentation). Dans la plupart des essais, les doses de CTC étudiées sont des doses modérées à fortes (entre 7,5 et 100 mg/j de prednisone). Dans l'étude CareRA publiée en 2015, des patients atteints de PR sans facteur de mauvais pronostic étaient randomisés pour recevoir du méthotrexate (MTX), soit en monothérapie, soit en association aux CTC (stratégie COBRA Slim : prednisone 30 mg/j avec décroissance progressive à 5 mg/j en 6 semaines) [14]. La rémission DAS28 à 16 semaines était plus fréquemment atteinte dans le groupe avec CTC, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative (65 versus 47 %, $p = 0,08$). Le suivi à 1 an et à 2 ans de ces patients a mis en évidence des scores DAS28 globalement plus bas chez les patients ayant commencé le MTX en association avec les CTC [15, 16].

Les données à 10 ans de l'étude BeSt ont été publiées en 2016 [17]. Dans cet essai, 508 patients atteints de PR récente et active étaient randomisés en 4 bras : un bras MTX, un bras avec ajout de sulfasalazine (SSZ) en cas d'échec du MTX, un bras avec association d'emblée de la SSZ avec le MTX et une corticothérapie suivant la stratégie COBRA (prednisone 60 mg/j avec décroissance progressive à 7,5 mg/j en 6 semaines) et un bras recevant du MTX et de l'infliximab dès le début [18]. Dans la première publication, l'efficacité clinique à 3 mois était meilleure pour les patients suivant la stratégie COBRA que pour les patients ne recevant pas de CTC. À 10 ans, environ 50 % des patients étaient en rémission, quel que soit leur groupe de randomisation. Cependant, sur ces 10 années

Highlights

» *Glucocorticoids are effective drugs in rheumatoid arthritis (RA), but because of their toxicity, their use requires care and vigilance.*

» *Evaluation of the benefit/risk ratio must be systematic, even for low-dose glucocorticoids.*

» *Glucocorticoids should not be used in monotherapy in RA.*

» *According to the most recent guidelines, glucocorticoids should be considered whenever a conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug is initiated, at the lowest dose possible and for the shortest time possible.*

Keywords

Rheumatoid arthritis

Glucocorticoids

de suivi, de nombreuses modifications thérapeutiques avaient pu être effectuées et il est donc difficile de conclure à l'effet à long terme de la corticothérapie initiale [17].

Les résultats à long terme de l'étude CAMERA II ont été publiés en 2017 [19]. Dans cette étude, sur 236 patients atteints de PR récente, l'ajout pendant 2 ans de 10 mg/j de prednisone au MTX était comparé à l'association MTX + placebo (PBO) [20]. L'amélioration de l'activité de la maladie après 2 ans de traitement était en moyenne plus importante dans le groupe CTC que dans le groupe PBO, mais les différences observées au cours des premiers mois avaient tendance à diminuer au fil du temps [20]. Au cours du suivi (médiane de suivi de 6,6 ans), l'instauration d'un bDMARD était significativement moins fréquente chez les patients du groupe CTC que chez les patients du groupe PBO (31 versus 50 %, $p < 0,05$) [19].

Les données à long terme (10 ans) de l'étude BARFOT ont aussi été publiées [21]. Dans cet essai randomisé en ouvert portant sur 250 patients atteints de PR récente, l'ajout pendant 2 ans de 7,5 mg/j de prednisolone aux csDMARD était comparé aux csDMARD sans CTC. Les paramètres cliniques étaient meilleurs dans le groupe CTC à 3, 6, 12, 18 et 24 mois [22]. À 4 ans, il n'y avait plus de différence dans la proportion de patients en rémission entre les groupes [23]. À 10 ans, la prescription de bDMARD ne différait pas entre les patients avec et sans CTC [21]. La proportion de patients sous bDMARD était cependant très faible (15 % dans chaque groupe), probablement car les patients étaient inclus dans la cohorte BARFOT entre les années 1995 et 1999, avant la période des biothérapies.

Au vu de la littérature, il y a donc peu de doute quant à l'efficacité clinique des CTC, en tout cas sur le court terme. Cependant, confirmer si les bénéfices cliniques apportés par les CTC persistent à moyen et à long terme est difficile. De plus, nous manquons d'études menées chez les patients instaurant un traitement de fond ciblé et il est donc difficile de dire si les CTC apportent une plus-value dans ce cas-là.

Efficacité structurale

En 2007, une méta-analyse de 15 études était en faveur d'une diminution significative de la progression des érosions grâce aux CTC à des doses de 5 à 10 mg/j pendant 1 à 2 ans ajoutés aux csDMARD [24]. En 2010, l'impact structural des CTC ajoutés aux csDMARD a été évalué dans

une autre méta-analyse, mettant en évidence une diminution de la progression radiographique chez les patients sous CTC d'environ 70 % ($p = 0,0008$) [25]. Dans cette méta-analyse, l'association des CTC aux csDMARD avait un effet semblable à l'association bDMARD et MTX (différence de 7 % dans la progression structurale entre les groupes, $p = 0,44$). Cependant, les conclusions de cette méta-analyse étaient limitées par l'hétérogénéité importante des essais inclus. Dans l'étude CAMERA II, la progression radiographique était réduite chez les patients sous CTC, avec 78 % des patients du groupe MTX + CTC ne présentant pas d'érosion à 2 ans versus 67 % dans le groupe MTX + PBO [20]. Selon les données de suivi recueillies à 2 ans après la fin de l'étude, le score d'érosion médian était significativement plus bas dans le groupe initialement sous MTX + CTC que dans le groupe initialement sous MTX + PBO ($p = 0,002$) [19].

L'effet structural des CTC ajoutés aux csDMARD semble donc clair, en tout cas dans la PR récente. En revanche, mettre en évidence une plus-value de l'ajout des CTC aux traitements de fond ciblés est difficile, car ces traitements inhibent déjà fortement la progression radiographique. L'impact positif semble perdurer même après l'arrêt des CTC, du moins lorsque les CTC ont été pris pendant longtemps. À l'heure actuelle, nous manquons de données pour savoir si une courte corticothérapie (< 6 mois) est aussi efficace en termes de protection structurale à moyen et à long terme qu'une corticothérapie prolongée (2 ans dans les essais BARFOT et CAMERA II), qui n'a plus sa place dans la prise en charge actuelle de la PR au vu des dernières recommandations.

Stratégies d'utilisation des corticoïdes

En tant que traitement "de transition" (*bridge therapy*)

La pratique courante est d'utiliser les CTC comme une thérapie d'induction avec une corticothérapie brève, plus ou moins intensive, utilisée le temps d'enrayer le processus inflammatoire initial, en attendant l'action des csDMARD. L'intérêt de cette stratégie a été mis en exergue par l'étude COBRA, dont les résultats ont été publiés en 1997 [26]. Dans cet essai, 155 patients atteints de PR récente ont été randomisés dans 2 bras : un bras associant SSZ, MTX et prednisolone (dose initiale de 60 mg/j avec une décroissance progressive à 7,5 mg/j en 6 semaines)

et un bras SSZ en monothérapie. Les résultats étaient en faveur des CTC, que ce soit pour les effets cliniques ou pour les effets structuraux, mais la forte dose initiale de CTC prescrite dans cette étude n'est pas cohérente avec la pratique actuelle.

Récemment, dans un essai contrôlé randomisé, 2 stratégies d'emploi des CTC ont été comparées : la stratégie COBRA light (prednisolone à 30 mg/j diminuée à 7,5 mg/j en 9 semaines, associée au MTX) et la stratégie COBRA initiale [27, 28]. Il n'y avait pas de différence mise en évidence entre les 2 groupes au niveau des paramètres comparés (activité de la maladie, retentissement fonctionnel, progression structurale), ce qui indique que l'introduction d'une corticothérapie avec une dose initiale modérée ne fait pas moins bien que l'introduction d'une corticothérapie avec une dose initiale forte [29].

L'utilité d'une corticothérapie d'induction en association avec le MTX a également été illustrée par l'étude IDEA, qui comparait l'impact d'un traitement combiné infliximab + MTX et celui d'un unique bolus de CTC par voie intraveineuse associé avec du MTX. À la 78^e semaine, au terme de l'étude, les résultats cliniques et radiographiques ne différaient pas entre les groupes et les taux d'effets indésirables ainsi que la dose cumulée de CTC étaient similaires [30].

Une analyse post hoc de 6 études de phase III évaluant le tofacitinib dans la PR, en monothérapie ou en association avec un csDMARD, a évalué l'impact de la prise de CTC au sein des différents groupes de traitement [31]. La dose moyenne de CTC était d'environ 6 mg/j. Dans l'ensemble des études, la prise de CTC ne modifiait pas les résultats obtenus avec le tofacitinib. À l'inverse, pour les patients traités par MTX, la réponse était en général meilleure pour les patients prenant aussi des CTC, mais la différence n'était pas souvent statistiquement significative. Dans une analyse présentée au congrès 2018 de l'ACR portant sur des données regroupées de 4 essais contrôlés randomisés sur le tocilizumab (TCZ) administré sous forme intraveineuse, une corticothérapie concomitante n'avait pas d'impact sur l'efficacité clinique du TCZ à 24 semaines [32]. Les auteurs ont aussi analysé les données des groupes comparateurs : la réponse clinique des patients recevant de l'adalimumab ainsi que des patients instaurant le MTX n'était pas non plus impactée par la prise de CTC (dose moyenne non connue). Selon une analyse post hoc de l'essai TOZURA, une étude de phase IV évaluant le TCZ administré sous forme sous-cutanée, la proportion de patients atteignant une rémission DAS28 à 24 semaines était globalement similaire entre les groupes recevant du TCZ

en association ou non aux CTC (dose médiane de 5 mg/j) [33]. Cependant, concernant les études citées ci-dessus à propos du tofacitinib et du TCZ, il est important de noter que l'utilisation des CTC n'était pas soumise à randomisation et pouvait être antérieure au début de l'étude, ce qui rend difficile la comparaison entre les groupes avec et sans CTC. Les données de la littérature sont donc en faveur de l'utilisation des CTC en tant que *"bridge therapy"* lors de l'instauration d'un csDMARD, mais pas nécessairement lors de l'instauration d'un bDMARD ou d'un tsDMARD, possiblement du fait de leur rapidité d'action.

En tant que traitement de la poussée

Les données sur ce sujet sont rares, en partie du fait de l'absence d'une définition consensuelle de la poussée de PR [34]. Dans une étude ancienne portant sur 18 patients atteints de PR, les poussées étaient traitées avec des CTC (prednisone : posologie initiale de 25 mg/j progressivement diminuée sur 5 jours) ou un PBO [35]. Les paramètres cliniques à 6 mois étaient meilleurs pour les patients ayant pris des CTC. Dans l'essai clinique BELIRA, les patients atteints de PR avec une maladie active recevaient un total de 250 mg/j de prednisolone pendant 1 semaine en association avec leur csDMARD en cours [36]. Cette stratégie permettait une amélioration nette et significative des paramètres cliniques et biologiques à 1 semaine. Il manque des données dans la littérature comparant l'utilisation des bolus à l'emploi de CTC à faible dose.

En tant que traitement d'entretien

En dépit des recommandations actuelles, en pratique, de nombreux patients reçoivent pendant des années des CTC à faible dose, et il n'y a pas réellement de consensus quant à la nécessité d'arrêter cette corticothérapie ou non. Il existe très peu d'études évaluant la poursuite d'une corticothérapie à faible dose comparativement à son arrêt progressif dans la PR établie en termes d'efficacité et de toxicité. Dans l'essai international multicentrique SEMIRA publié très récemment, 259 patients atteints de PR en rémission et traités depuis plus de 6 mois par TCZ ± csDMARD + CTC étaient randomisés pour continuer ou diminuer (de 1 mg tous les mois) la corticothérapie [37]. La poursuite des CTC était associée à un meilleur contrôle de la maladie

sans majoration des effets indésirables. Cependant, environ deux tiers des patients en diminuant la prise parvenaient à maintenir une activité faible de la maladie à 24 semaines et à les arrêter complètement. Aucun patient de l'étude n'a présenté d'insuffisance surrénalienne. L'arrêt progressif des CTC peut donc s'envisager même lorsqu'ils sont pris depuis longtemps. D'autres études, avec notamment une durée de suivi plus longue afin d'identifier d'éventuelles différences en termes de survenue d'effets indésirables entre les groupes, seraient intéressantes.

Par voie intraveineuse ou intramusculaire

Dans une étude publiée en 1993, 41 patients atteints de PR étaient randomisés pour recevoir de la méthylprednisolone per os (500 mg) ou par voie intramusculaire (120 mg) à l'inclusion et à 4 et 8 semaines [38]. À 16 semaines, la voie intramusculaire semblait meilleure que la voie orale sur le plan de la douleur et du score *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). Dans l'essai tREACH, les patients avec PR récente recevaient des csDMARD (MTX en monothérapie ou MTX + SSZ + hydroxychloroquine (HCQ)) et une corticothérapie orale instaurée à 15 mg/j et diminuée pendant 10 semaines, ou MTX + SSZ + HCQ plus un bolus intramusculaire initial de CTC [39]. Les 2 groupes ne différaient pas à 1 an en termes de réponse clinique, de progression structurale ou de toxicité. Au vu du faible nombre de données dans la littérature, il est difficile de conclure quant à la supériorité d'une voie d'administration par rapport à une autre.

Par infiltration intra-articulaire

Les sous-analyses de l'étude BeSt ont montré que 3 mois après une infiltration intra-articulaire de dérivés cortisoniques, 50 % des articulations n'étaient plus gonflées. Après 1 an, une récurrence de gonflement articulaire était notée pour 14 % des articulations [40]. Initialement, les scores d'activité de la maladie s'amélioraient significativement, mais au cours du temps, les scores DAS et HAQ des patients ayant reçu une infiltration ou non devenaient identiques. Après 8 ans, les 2 groupes ne différaient pas en termes de destruction articulaire [29]. Dans l'essai CIMESTRA, des patients atteints de PR récente bénéficiaient d'infiltrations intra-articulaires dans leurs

articulations gonflées (au maximum 4 articulations à la fois) en plus de csDMARD optimisés progressivement sur 2 ans [41]. La corticothérapie orale n'était pas permise. À 2 ans, la médiane du nombre d'infiltrations par patient était de 13 et la dose cumulée de CTC était < 1 mg/j. Les infiltrations avaient une action anti-inflammatoire rapide et, 2 semaines après l'inclusion, 39 % des patients étaient en rémission DAS28. À la fin du suivi, 55,5 % des articulations infiltrées à l'inclusion ne montraient pas de signe de rechute et les infiltrations intra-articulaires étaient bien tolérées. Récemment, un petit essai contrôlé randomisé en ouvert a mis en évidence une plus grande efficacité clinique (réponse ACR 20/50/70) de l'association csDMARD et infiltration intra-articulaire de CTC par rapport aux csDMARD seuls chez des patients atteints de PR récente et ne prenant pas de corticothérapie orale [42].

Nouvelles formulations

Afin d'augmenter leur efficacité et/ou de réduire leur toxicité, le domaine thérapeutique des CTC continue d'évoluer, notamment avec le développement des formulations à libération modifiée ou retardée (chronothérapie) et des agonistes des récepteurs des CTC [43-45]. Dans l'essai CAPRA-2, une étude portant sur des patients atteints de PR établie (durée de la maladie d'environ 8 ans) et active, de la prednisone à libération modifiée (prise du traitement le soir et libération progressive dans les heures suivant la prise) et à faible dose (5 mg/j) était ajoutée aux DMARD existants et améliorait significativement l'activité de la maladie à 12 semaines en comparaison du PBO [46, 47]. Les agonistes des récepteurs des CTC, dont le développement est basé sur l'hypothèse d'une efficacité comparable à celle des CTC traditionnels, mais avec une toxicité réduite, sont encore en phase d'évaluation [45].

Toxicité

En 2007, un groupe de travail de l'EULAR a publié des recommandations pour la gestion de la corticothérapie systémique dans les pathologies rhumatologiques et a identifié les effets indésirables principaux suivants : pathologies cardiovasculaires, infections, maladies gastro-intestinales, troubles psychiatriques, endocrinopathies, pathologies dermatologiques, troubles musculosquelettiques

Tableau. Principaux effets indésirables des corticoïdes.

Pathologies cardiovasculaires	Dyslipidémie, HTA...
Pathologies infectieuses	Immunosuppression
Pathologies gastro-intestinales	Ulcère gastro-intestinal, diverticulite...
Pathologies endocriniennes et métaboliques	Diabète, syndrome de Cushing, obésité, insuffisance surrénalienne à l'arrêt des CTC...
Pathologies musculosquelettiques	Ostéoporose, ostéonécrose, myopathie...
Pathologies dermatologiques	Atrophie et fragilité cutanée, acné, hirsutisme...
Pathologies psychologiques	Insomnie, psychose...
Pathologies ophtalmologiques	Cataracte, glaucome...

(dont l'ostéoporose) et pathologies ophtalmologiques ([tableau](#)) [48].

Les données des essais contrôlés randomisés sont relativement rassurantes en termes de toxicité des faibles doses de CTC, mais la plupart des études ont une courte durée de suivi [49, 50]. Cependant, dans les 2 essais contrôlés randomisés avec un suivi à long terme BARFOT et CAMERA II, dans lesquels les patients avaient initialement pris des CTC pendant 2 ans, les CTC étaient associés à plus d'événements cardiovasculaires, mais de façon non significative [19, 21].

Les études observationnelles mettent classiquement en évidence plus d'effets indésirables chez les patients sous CTC, que ce soit pour les effets cardiovasculaires ou pour d'autres types d'effets indésirables tels que les infections [51] ou l'ostéoporose, et ce même pour de faibles doses de CTC [52]. Cependant, les données de ces études doivent être considérées avec précaution, notamment du fait de l'hétérogénéité de la population et des biais d'indication.

La toxicité cardiovasculaire des faibles doses de CTC a récemment été confirmée dans une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés et d'études observationnelles, rapportant 47 % d'augmentation des événements cardiovasculaires chez les patients atteints de PR traités par CTC par rapport à ceux sans corticothérapie [53].

Il est clair que les effets indésirables sont liés à la dose et à la durée des CTC, mais les données sur la toxicité d'une dose cumulée faible de CTC sont

rares. En 2014, une étude nord-américaine a rapporté un seuil de 8 à 15 mg/j pour une augmentation de la mortalité liée aux CTC dans la PR (HR ajusté = 1,78 ; IC₉₅ : 1,22-3,60), après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion et la propension à recevoir des CTC [54]. La dose cumulée totale minimale associée à la mortalité toutes causes confondues était de 40 g (HR ajusté = 1,89 ; IC₉₅ : 1,25-2,44) [54]. Atteindre ce seuil prendrait environ 21 ans à une dose moyenne de 5 mg/j. Les patients atteints de PR peuvent assez facilement atteindre cette durée d'exposition [55]. Selon la présentation au dernier congrès de l'EULAR portant sur les données à 10 ans de la cohorte ESPOIR, de faibles doses de CTC prises sur une longue durée peuvent avoir une toxicité significative. Il s'agissait d'une étude menée sur 608 patients, dont 65 % avaient reçu des CTC (dose médiane de 1,9 mg/j, dose cumulée de 8,5 g correspondant par exemple à 5 mg/j pendant environ 5 ans). Le risque d'événements indésirables (critère composite associant mortalité toutes causes confondues, événements cardiovasculaires, fractures et infections sévères) augmentait significativement avec l'utilisation des CTC, s'accroissait au cours du temps pour devenir significatif à partir de la 6^e année de suivi, avec un sur-risque dans le groupe CTC multiplié par 2 et qui ne cessait d'augmenter jusqu'à la 10^e année de suivi [56].

Discussion

Les CTC ont toujours un rôle important à jouer dans la prise en charge de la PR. Leur efficacité clinique (et structurale) est largement reconnue. La plupart des études ont évalué les CTC en tant que thérapie de transition, en association aux csDMARD. En conséquence, les études disponibles concernent principalement les patients atteints de PR récente et les données concernant les PR établies sont rares. Cependant, les CTC semblent utiles dans cette population pour contrôler les poussées. Le bénéfice de l'ajout des CTC aux bDMARD et aux tsDMARD est probablement faible, voire nul du fait de l'action rapide de ces traitements. Les CTC sont un traitement peu coûteux et leur association aux csDMARD pourrait diminuer ou retarder le recours aux traitements ciblés synthétiques ou biologiques, même si peu d'analyses médicoéconomiques ont été réalisées [57].

Cependant, il y a aussi des données confirmant la toxicité des CTC, notamment pour les doses

information du patient afin de prendre une décision partagée. ■

modérées à fortes prescrites sur une longue durée, mais même les faibles doses de CTC peuvent avoir des effets indésirables. De ce fait, les CTC en monothérapie ne sont pas une option thérapeutique acceptable. La toxicité des CTC sur le long terme semble liée à la dose cumulée et, en dehors de la posologie quotidienne, la durée d'utilisation est aussi cruciale. Les CTC doivent être employés à la dose la plus faible possible et pour la durée la plus courte possible. Avec la corticothérapie de longue durée (≥ 6 mois), l'EULAR a défini une posologie maximale de 5 mg/j comme étant la dose quotidienne acceptable en termes de risque cardiovasculaire et de risque d'hyperglycémie ou de diabète, d'ostéoporose et d'infection pour la grande majorité des patients, mais le risque individuel doit être apprécié en prenant en compte les caractéristiques spécifiques des patients [58]. En effet, la question de la "faible dose" de CTC à ne pas dépasser reste posée et la récente étude menée sur la cohorte ESPOIR par C. Roubille

et al. semble indiquer que, à long terme, une dose de 5 mg/j peut entraîner des effets indésirables significatifs [56]. La nécessité d'obtenir un sevrage complet au prix d'une modification générale du traitement de fond doit donc être abordée individuellement, en tenant compte du profil, des souhaits et des comorbidités de chaque patient, et en considérant que les risques liés aux CTC sont bien sûr à mettre en balance avec les risques représentés par une ascension thérapeutique.

Les recommandations actuelles ne préconisent aucune voie d'administration. En effet, l'utilisation orale et parentérale des CTC semble avoir une efficacité similaire, mais les données sont rares et ne concernent pas l'efficacité structurale. Cependant, la forme parentérale pourrait faciliter la diminution et l'arrêt des CTC en évitant l'automédication, l'utilisation prolongée des CTC et les risques liés au sevrage de la corticothérapie [59].

Chaque prescription de CTC doit être précédée par une évaluation du ratio bénéfice/risque et par une

C. Hua et B. Combe déclarent ne pas avoir de

liens d'intérêts en relation avec l'article.

Références bibliographiques

1. Hoes JN et al. Current view of glucocorticoid co-therapy with DMARDs in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(12):693-702.
2. Bijlsma JWJ et al. Low-dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: an obligatory therapy. *Ann NY Acad Sci* 2010;1193:123-6.
3. Daien C et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2019;86(2):135-50.
4. Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):685-99.
5. Singh JA et al. ; American College of Rheumatology. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(1):1-26.
6. Pincus T et al. Decline of mean initial prednisone dosage from 10.3 to 3.6 mg/day to treat rheumatoid arthritis between 1980 and 2004 in one clinical setting, with long-term effectiveness of dosages less than 5 mg/day. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(5):729-36.
7. Sokka T et al. ; QUEST-RA Group. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis* 2007;66(11):1491-6.
8. Combe B, Rinecheval N. Early lessons from the recent-onset rheumatoid arthritis cohort ESPOIR. *Joint Bone Spine* 2015;82(1):13-7.
9. Albrecht K et al. High variability in glucocorticoid starting doses in patients with rheumatoid arthritis: observa-

tional data from an early arthritis cohort. *Rheumatol Int* 2015;35(8):1377-84.

10. McKeown E et al. ; CATCH Investigators. Quality assurance study of the use of preventative therapies in glucocorticoid-induced osteoporosis in early inflammatory arthritis: results from the CATCH cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(9):1662-9.

11. Chatzidionysiou K et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):1102-7.

12. Criswell LA et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001158.

13. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2005(3).

14. Verschueren P et al. ; CareRA study group. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1):97.

15. Verschueren P et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheu-



Retrouvez l'intégralité
des références bibliographiques
sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite de la page 26)

- matoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3):511-20.
16. Stouten V et al. ; CareRA study group. Effectiveness of different combinations of DMARDs and glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis: two-year results of CareRA. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(12):2284-94.
17. Markuse IM et al. Long-term outcomes of patients with recent-onset rheumatoid arthritis after 10 years of tight controlled treatment: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;164(8):523-31.
18. Goekoop-Ruiterman YPM et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3381-90.
19. Safy M et al. ; Society for Rheumatology Research Utrecht (SRU). Long-term outcome is better when a methotrexate-based treatment strategy is combined with 10 mg prednisone daily: follow-up after the second computer-assisted management in early rheumatoid arthritis trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76(8):1432-5.
20. Bakker MF et al. ; Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156(5):329-39.
21. Ajeganova S et al. ; BARFOT Study Group. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open* 2014;4(4):e004259.
22. Svensson B et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3360-70.
23. Hafström I et al. ; BARFOT Study Group. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):508-13.
24. Kirwan JR et al. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007(1):CD006356.
25. Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum* 2010;62(10):2852-63.
26. Boers M et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350(9074):309-18.
27. Den Uyl D et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy ('COBRA-light') compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis* 2014;73(6):1071-8.
28. Ter Wee MM et al. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1233-40.
29. Van der Goes MC et al. Rediscovering the therapeutic use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28(3):289-96.
30. Nam JL et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):75-85.
31. Charles-Schoeman C et al. Effect of glucocorticoids on the clinical and radiographic efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a posthoc analysis of data from 6 phase III studies. *J Rheumatol* 2018;45(2):177-87.
32. Safy M et al. No effect of concomitant glucocorticoid therapy on efficacy and safety of tocilizumab monotherapy found in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(Suppl 10).
33. Choy E et al. Effects of concomitant glucocorticoids in TOZURA, a common-framework study programme of subcutaneous tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(6):1056-64.
34. Bartlett SJ et al. Feasibility and domain validation of rheumatoid arthritis (RA) flare core domain set: report of the OMERACT 2014 RA flare group plenary. *J Rheumatol* 2015;42(11):2185-9.
35. Stenberg VI et al. Endocrine control of inflammation: rheumatoid arthritis double-blind, crossover clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Res* 1992;12(1):11-8.
36. Wolf J et al. Glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: low-dose therapy does not reduce responsiveness to higher doses. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(1):113-6.
37. Burmester GR et al. ; SEMIRA collaborators. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396(10246):267-76.
38. Choy EH et al. Intramuscular methylprednisolone is superior to pulse oral methylprednisolone during the induction phase of chrysotherapy. *Br J Rheumatol* 1993;32(8):734-9.
39. De Jong PH et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy: 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(7):1331-9.
40. Gvozdenović E et al. Intra articular injection with corticosteroids in patients with recent onset rheumatoid arthritis: subanalyses from the BeSt study. *Clin Rheumatol* 2014;33(2):263-7.
41. Hetland ML et al. ; CIMESTRA study group. Short- and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint area, repeated injections, MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. *Ann Rheum Dis* 2012;71(6):851-6.
42. Menon N et al. Comparison of intra-articular glucocorticoid injections with DMARDs versus DMARDs alone in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India* 2014;62(8):673-6.
43. Cutolo M. Glucocorticoids and chronotherapy in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2016;2(1):e000203.
44. Ursini F et al. Old but good: modified-release prednisone in rheumatoid arthritis. *Rev Recent Clin Trials* 2017;12(2):124-8.
45. Buttgerit F et al. Fosdagrocorat (PF-04171327) versus prednisone or placebo in rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, multicentre, phase IIb study. *RMD Open* 2019;5(1):e000889.
46. Buttgerit F et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis* 2013;72(2):204-10.