

La maladie de Horton (Artérite à cellules géantes)

Dr Alexis Régent

Service de médecine interne, Hôpital
Cochin

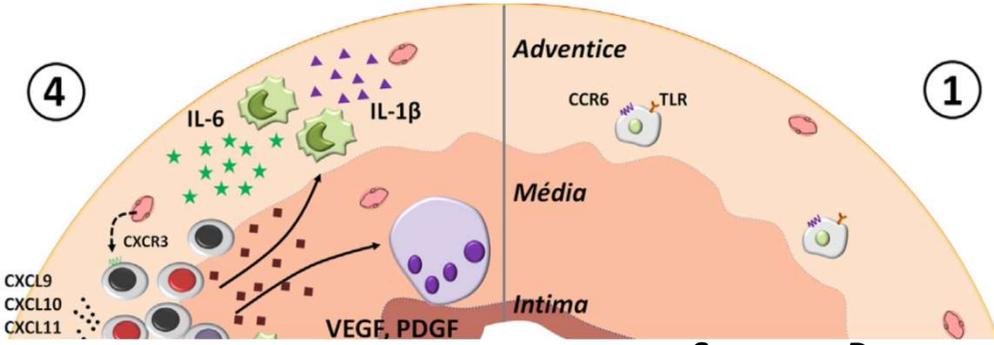
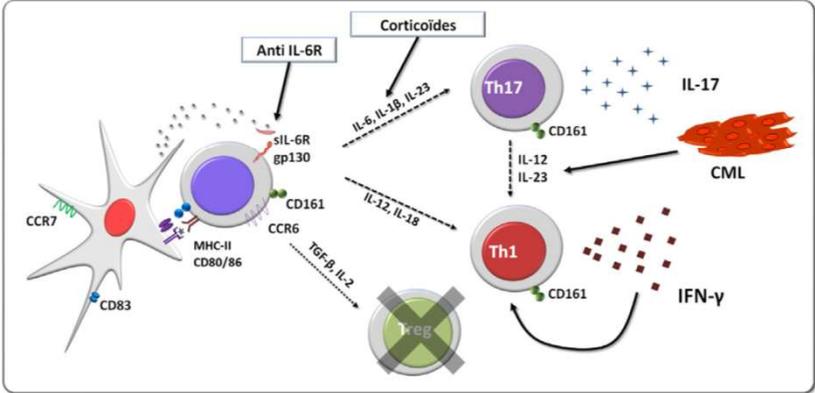
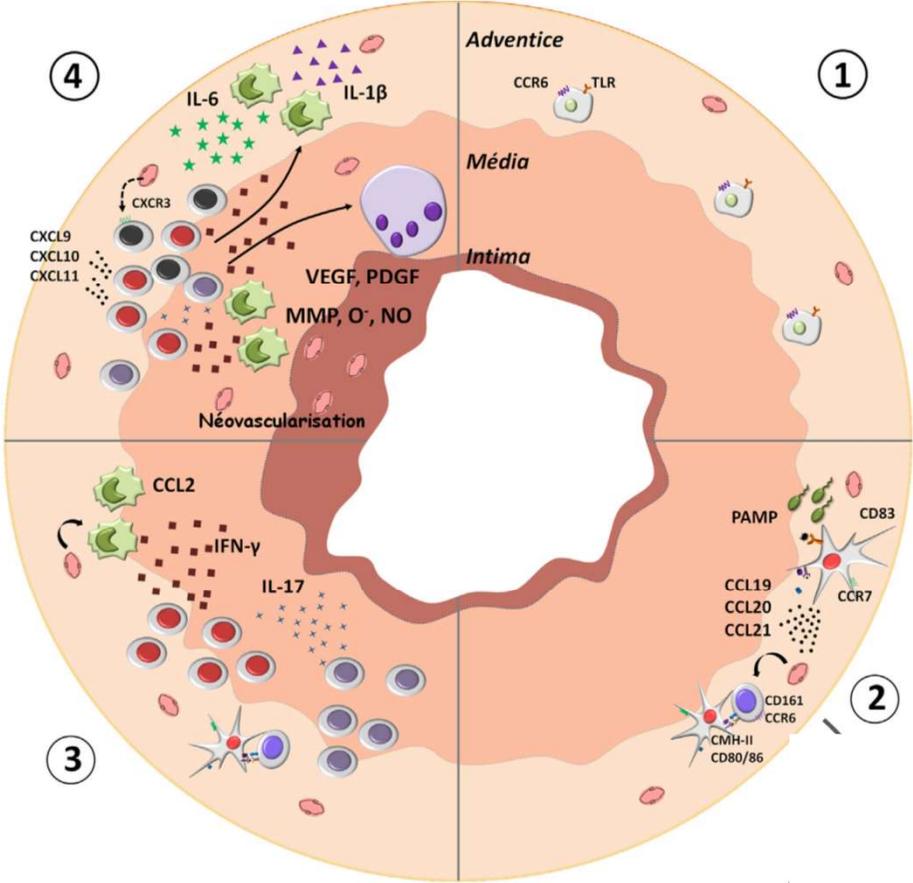
Introduction

Pan artérite giganto-cellulaire non nécrosante touchant les vaisseaux de gros calibre

Atteint la personne âgée de 75 ans environ avec une prévalence de 1/4000. Sex ratio de 2 femmes pour 1 homme. Evolution épidémique ?

- La clinique et les difficultés diagnostiques**
- La biopsie d'artère temporale et l'imagerie dans le diagnostic**
- Les modalités thérapeutiques : peut-on espérer du nouveau ?**

Physiopathologie



Présentation clinique de l'ACG

- la forme typique (70%)

Les signes céphaliques (céphalées, douleur à la mastication, artère temporale douloureuse, dures avec absence du pouls temporal)

Les signes articulaires (PPR) chez 40 % des patients

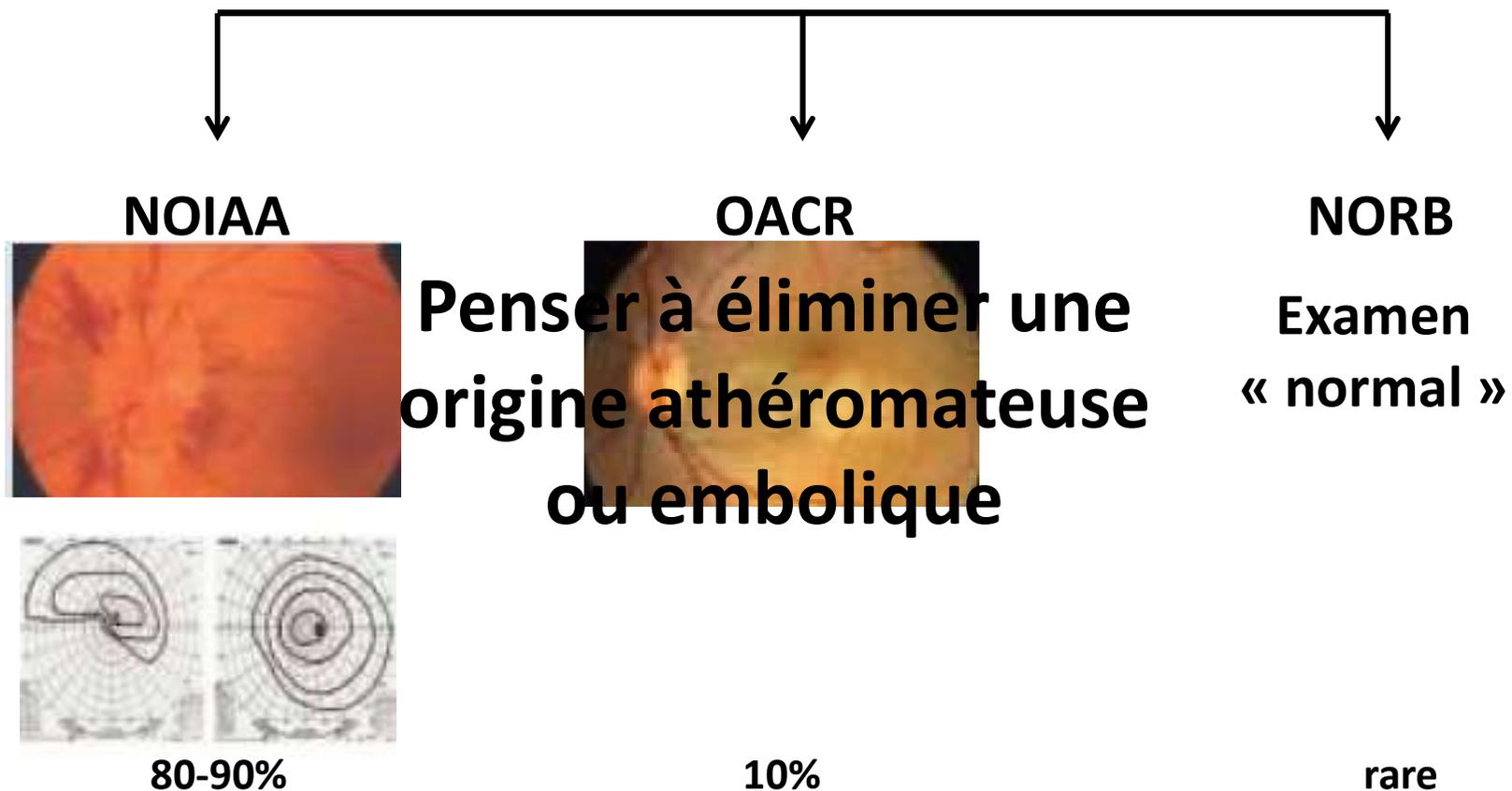
Les signes ophtalmiques (25%), NOIAA+++, parfois OACR



Présentation clinique de l'ACG

- La forme à début ophtalmique (10%)

Troubles visuels inauguraux avec nécessité d'une prise en charge rapide pour éviter la bi latéralisation



Présentation clinique de l'ACG

- la forme systémique (10%)

Signes généraux au 1^{er} plan (fièvre, amaigrissement...)

- les autres présentations (5%)

Signes ORL, neurologiques, cardiaque, pulmonaire...
Sans syndrome inflammatoire

Présentation clinique de l'ACG

Manifestations cliniques	Population ACG à BAT positive	Population suspecte d'ACG
	Sensibilité	Rapport de vraisemblance si signe présent
Céphalée temporale	8	1,5
Claudication des mâchoires	35	4,2
Diplopie	14	3,4
Amaurose	11	0,85
PPR	34	0,97
Amaigrissement	43	1,3
Fièvre	26	1,2
Douleur du scalp	13	1,6
Artère temporale indurée	3	4,6
Abolition du pouls temporal	6	2,7

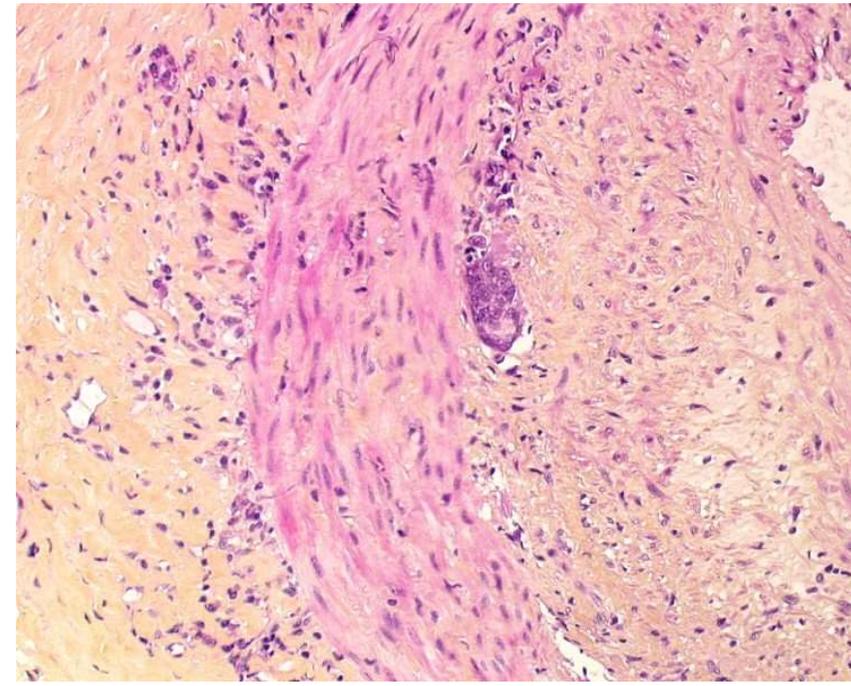
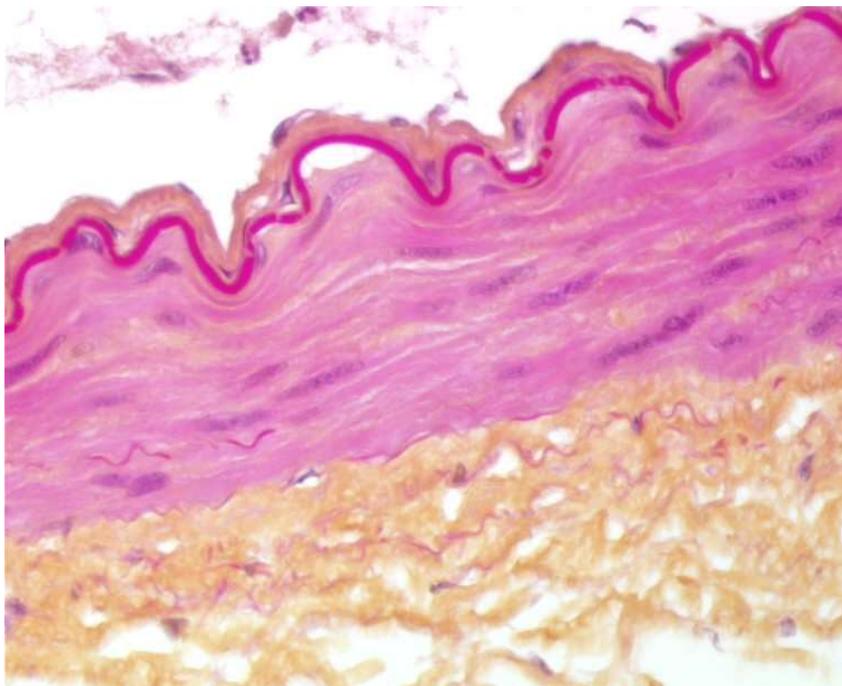
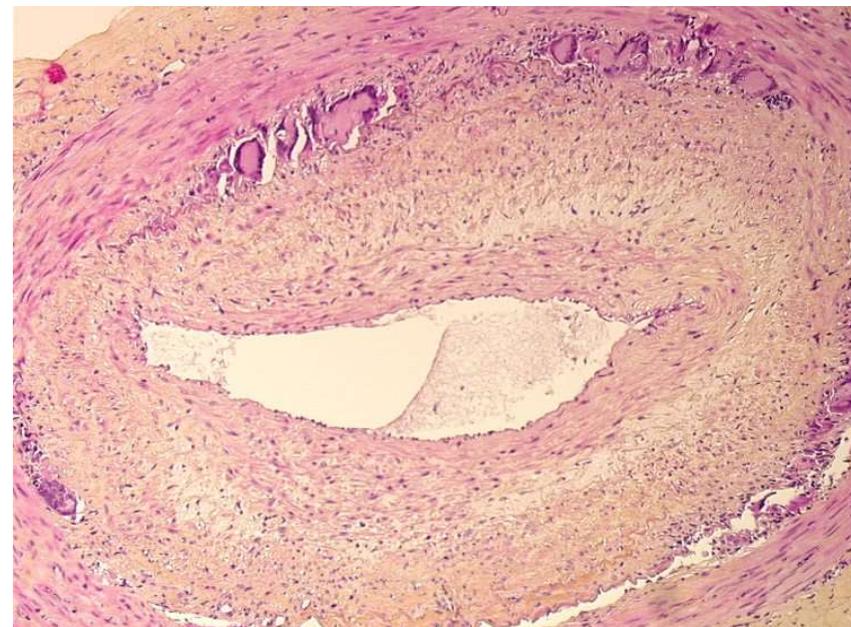
Diagnostic de l'ACG

Vascularite des gros vaisseaux, critère ACR de classification (3/5) :

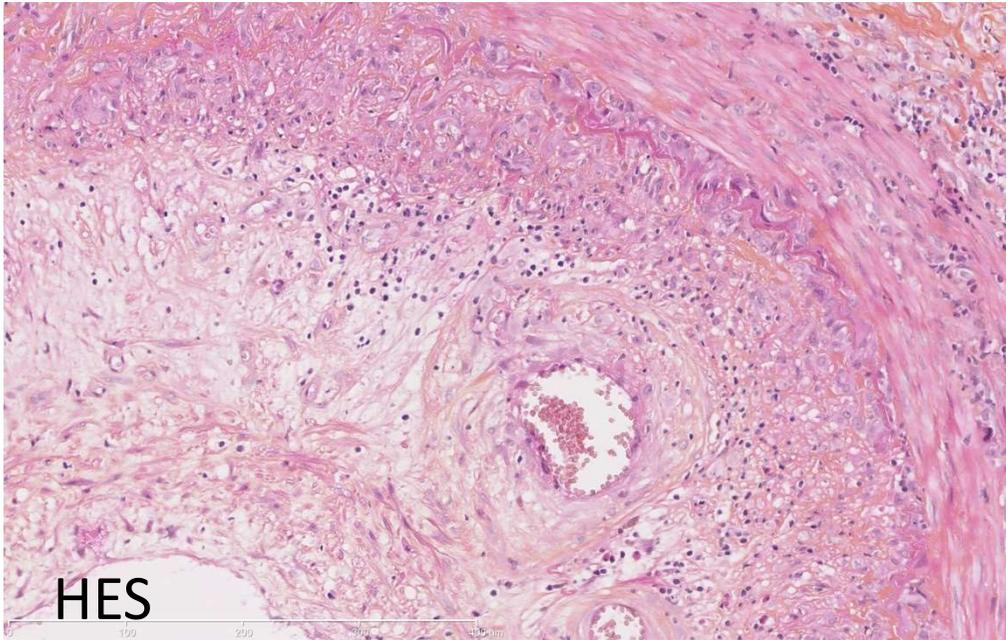
- âge supérieur à 50 ans
- syndrome inflammatoire avec une Vs supérieure à 50 mm
- Anomalie de la palpation de l'artère temporale
- céphalée récente, inhabituelle
- anomalie à la biopsie temporale avec un infiltrat inflammatoire

Rq sur ces critères : peu spécifiques, ne prennent pas en compte l'imagerie malgré les progrès récents

Diagnostic de l'ACG: la biopsie



Diagnostic de l'ACG: la biopsie



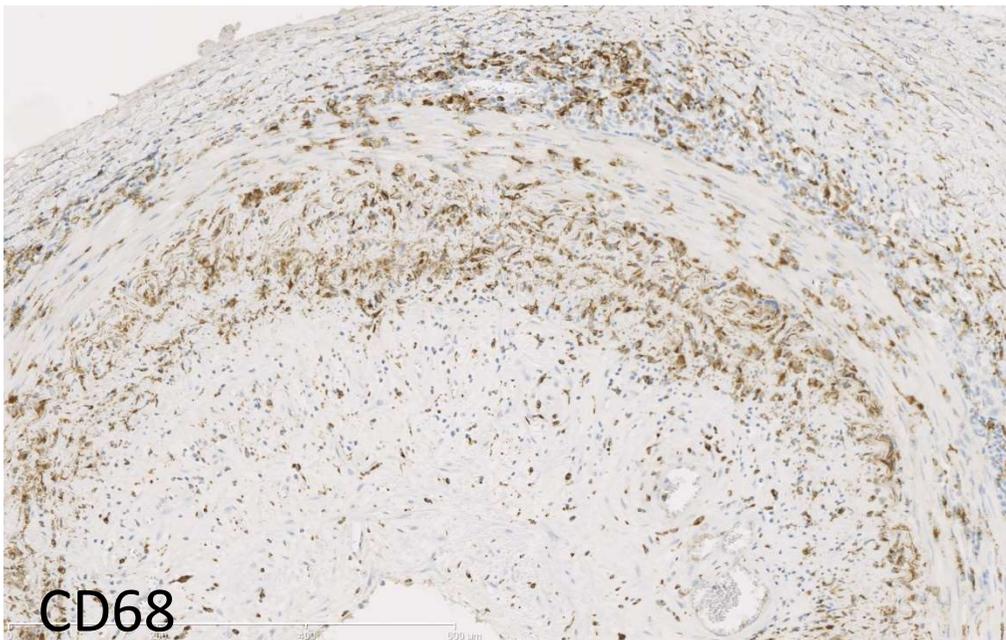
**Infiltrat inflammatoire
lymphocytaire**

**Présence de nombreux
macrophages à proximité des
limitantes élastiques**

**Destruction de la LEI et images
d'élastophagie**

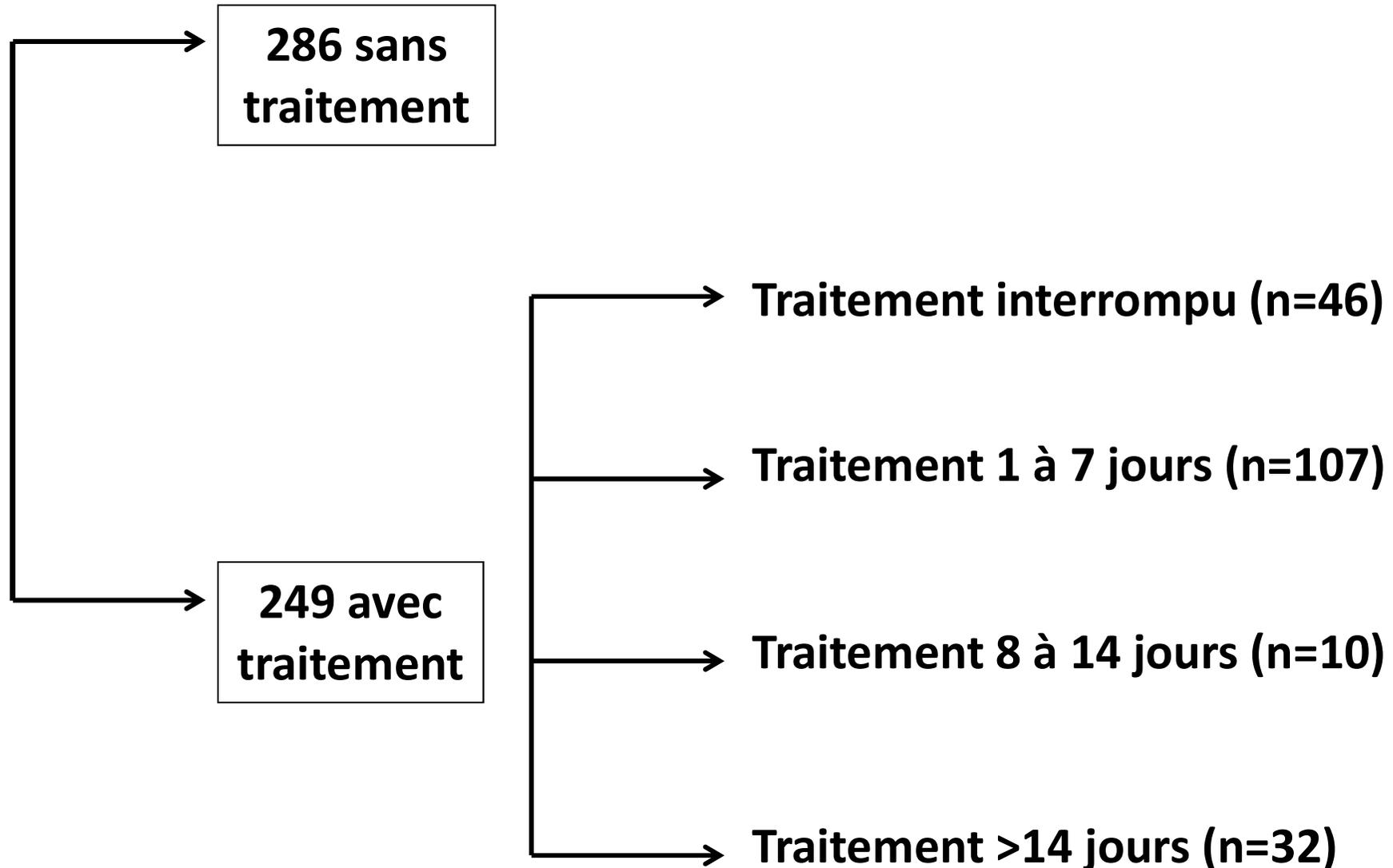
**Néo-intima, rétrécissement de
la lumière**

**Néo-vascularisation de la
media**



Diagnostic de l'ACG: la biopsie

Etude rétrospective de 535 patients ayant eu une BAT



Diagnostic de l'ACG: la biopsie

Table 2. Corticosteroid Treatment before Temporal Artery Biopsy and Biopsy Result

Patients Receiving Corticosteroids before Temporal Artery Biopsy	Patients with Positive Biopsy Results		Patients with Positive Biopsy Results with Atypical Histologic Features
		<i>n</i> (%)	
No corticosteroids (<i>n</i> = 286)	89 (31)		40/89 (45)
All treated patients (any dose or duration) (<i>n</i> = 249)	86 (35)		49/86 (57)
Remote treatment (<i>n</i> = 46)*	11 (24)		7/11 (64)
≤15 mg/d (any duration) (<i>n</i> = 54)	17 (32)		9/17 (53)
1–7 days of treatment (<i>n</i> = 107)†	46 (43)‡		23/46 (50)
8–14 days of treatment (<i>n</i> = 10)†	3 (30)		2/3 (67)
>14 days of treatment (<i>n</i> = 32)†	9 (28)		8/9 (89)§
Entire cohort (<i>n</i> = 535)	175 (33)		89/175 (51)

-Biais lié à l'initiation du traitement, mais fréquence de positivité ajusté aux symptômes 1.23 (0.72-2.12)

-Perte de l'histologie caractéristique (cellules géantes, infiltrat de la média) au-delà de 7 jours

Diagnostic de l'ACG: la biopsie

Table 1 Demographic and histological findings for 1520 TAB data sets gathered from 4 pathology departments

Variable	All 4 centres	Centre 1	Centre 2	Centre 3	Centre 4
TAB datasets analysed (n)	1520	405	394	459	262
Period of TAB sampling	1991 to 2004	1996 to 2003	1991 to 2003	1997 to 2004	1997 to 2004
<i>Demographics</i>					
Age at biopsy (y) (mean (SD))	73.1 (10.0)	74.1 (9.8)	73.5 (9.7)	73.0 (10.6)	71.4 (9.8)
Female (%)	67.2	71.6	71.1	67.8	53.1
<i>Bilateral TAB</i>					
Simultaneously (n)	57	12	10	3	32
Within 30 days (n)	13	1	7	5	0
<i>TAB data</i>					
Length (cm) (mean (SD))	1.33 (0.72)	1.52 (0.80)	1.43 (0.71)	1.28 (0.88)	1.13 (0.67)
Positive TAB (%)	14.7	12.4	16.0	13.1	18.7
Mononuclear cell infiltrate (%)	100	100	100	100	100
Fragmentation of the IEL (%)	95.0	78.7	100	100	100
Intimal thickening (%)	94.4	80.9	95.1	100	100
Multinucleated giant cells (%)	73.5	66.7	82.5	83.3	57.1

IEL, internal elastic lamina; TAB, temporal artery biopsy; y, years.

Diagnostic de l'ACG: la biopsie

Table 2 Odds ratios of obtaining a positive temporal artery biopsy (TAB) as a function of the sample length (derived from 1520 TAB datasets)

TAB length	Diagnostic sensitivity			
	All giant cell arteritis		Giant cell arteritis with giant cells	
	n/total n (%)	OR (95% CI)	n/total n (%)	OR (95% CI)
<i>Class</i>				
<0.5 cm*	2/66 (3.0%)	1	2/66 (3.0%)	1
0.5–0.9 cm	56/381 (14.7%)	5.5 (1.3 to 23.2)	38/381 (10.0%)	3.5 (0.8 to 15.1)
1.0–1.4 cm	79/486 (16.3%)	6.2 (1.5 to 25.9)	61/486 (12.6%)	4.6 (1.1 to 19.2)
1.5–1.9 cm	45/290 (15.5%)	5.9 (1.4 to 24.9)	33/290 (11.4%)	4.1 (0.96 to 17.6)
2.0–2.4 cm	23/172 (13.4%)	4.9 (1.1 to 21.6)	19/172 (11.0%)	4.0 (0.9 to 17.6)
≥2.5 cm	18/125 (14.4%)	5.4 (1.2 to 24.0)	11/125 (8.8%)	3.1 (0.7 to 14.4)
<i>Change point</i>				
<0.5 cm*	2/66 (3.0%)	1	2/66 (3.0%)	1
≥0.5 cm	220/1454 (15.1%)	5.7 (1.4 to 23.6%)†	162/1454 (11.1%)	4.0 (0.97 to 16.5*)‡

*Reference value.

†p=0.016; ‡p=0.055.

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

Diagnostic de l'ACG: la biopsie

Une étude portant sur 305 biopsies chez 173 patients identifie un seuil à 0.5 cm

Breuer et al. clinical experimental rheumatology 2009

Une étude rétrospective portant sur 146 biopsies. Probabilité de positivité des biopsies de taille inférieure à 1 cm plus faible (p=0.037)

Taylor-Gjevre et al. Journal of rheumatology 2005

En pratique: en-dessous de 5 mm, la biopsie est ininterprétable. Un seuil de 1 cm (voire 5 mm) semble suffisant

Intérêt de la bilatéralisation ? Probablement faible (3%)

1.4% des patients suspects de Horton et 4.5% des BAT montrant une vascularite ont une vascularite nécrosante

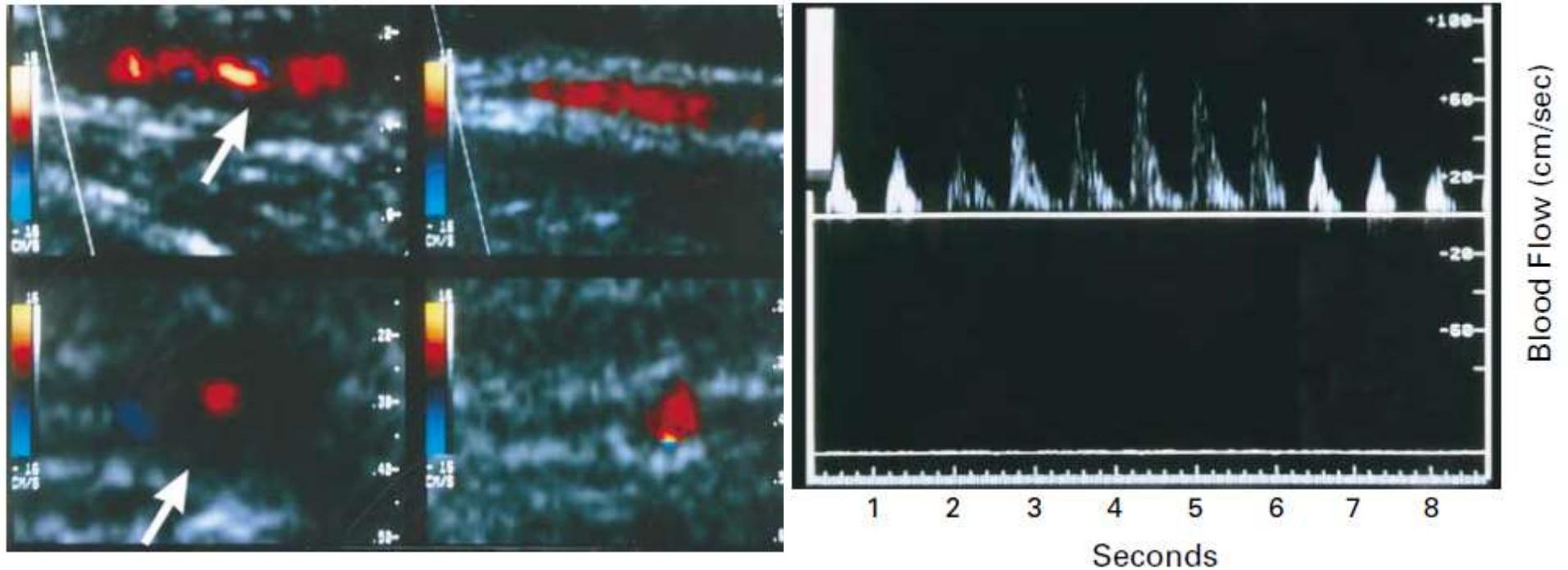
Généreau, Arthritis Rheumatism 1999

Diagnostic de l'ACG: l'échodoppler

A partir d'un effectif restreint de patients suspects d'ACG ou de PPR, groupe contrôle avec PR

Patient with Temporal Arteritis

Control Subject



Présence de sténoses et occlusions au cours de l'ACG

Diagnostic de l'ACG: l'échodoppler

TABLE 2. SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF DUPLEX ULTRASONOGRAPHY OF THE TEMPORAL ARTERIES FOR THE DIAGNOSIS OF TEMPORAL ARTERITIS AND TO CONFIRM HISTOLOGIC FINDINGS.

FINDING	DIAGNOSIS*		CONFIRMATION OF HISTOLOGIC FINDINGS†	
	SENSITIVITY	SPECIFICITY	SENSITIVITY	SPECIFICITY
	positive tests/total (%)	negative tests/total (%)	positive tests/total (%)	negative tests/total (%)
Halo	22/30 (73)	82/82 (100)	16/21 (76)	24/26 (92)
Stenosis or occlusion	24/30 (80)	76/82 (93)	18/21 (86)	23/26 (88)
Halo, stenosis, or occlusion	28/30 (93)	76/82 (93)	20/21 (95)	22/26 (85)

Diagnostic de l'ACG: l'échodoppler (TABUL study)

Place de l'échographie-doppler dans le diagnostic d'ACG

Stratification clinique de la probabilité d'ACG

Positivité de la biopsie de 39% seulement

Stratégie combinant échodoppler et jugement clinique (sensibilité 93%, spécificité 77%) supérieur à biopsie et jugement clinique (sensibilité 91%, spécificité 81%);

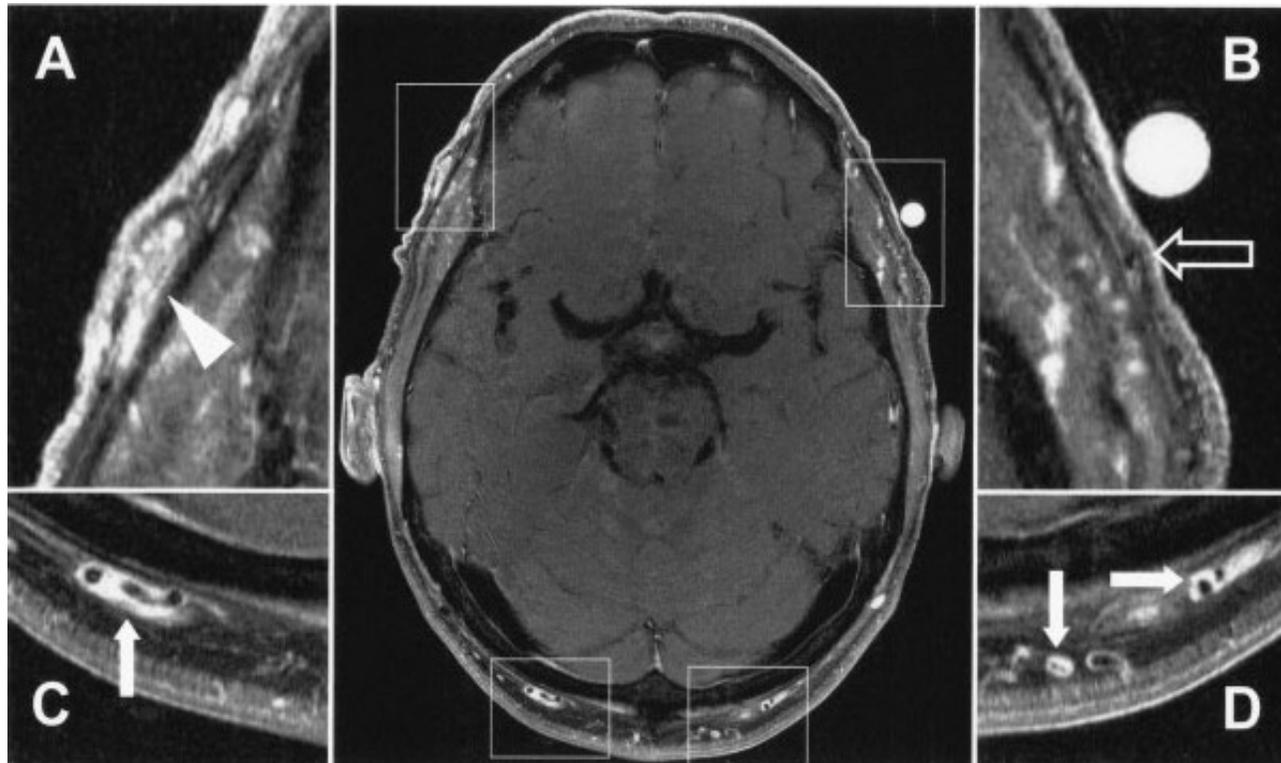
Diagnostic de l'ACG: l'échodoppler ?

Recommandation EULAR 2018

En considérant la Sensibilité du doppler à 77% et la spécificité à 96% :

- un diagnostic clinique probable avec un doppler positif suffit au diagnostic
- un diagnostic clinique peu probable avec un doppler négatif suffit à éliminer le diagnostic

Diagnostic de l'ACG: l'IRM



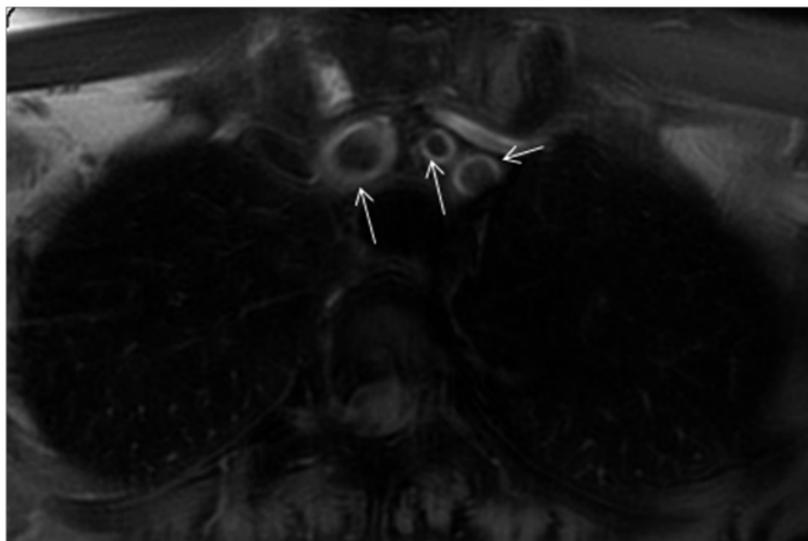
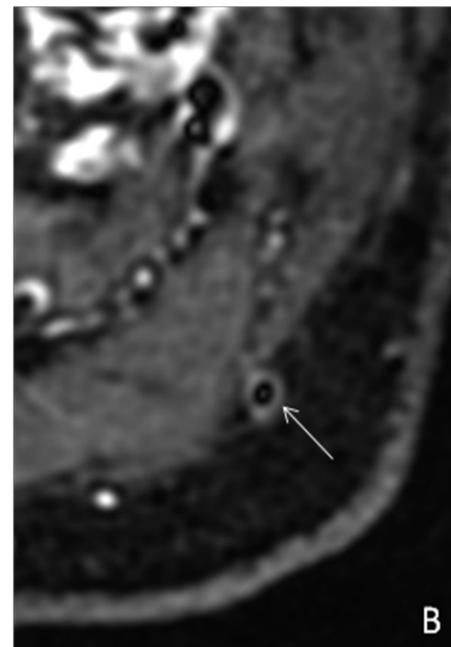
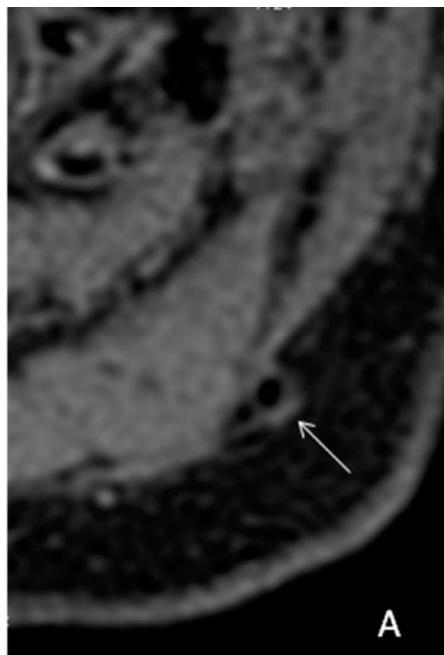
Etude des artères superficielles chez 21 patients

Intérêt de l'IRM de surface à 3T pour le diagnostic d'artérite temporale

	MRI vs. ACR (n = 21)	MRI vs. TAB (n = 10)
Sensitivity	88.9	100
Specificity	91.7	80
Negative predictive value	91.7	83.3
Positive predictive value	88.9	100

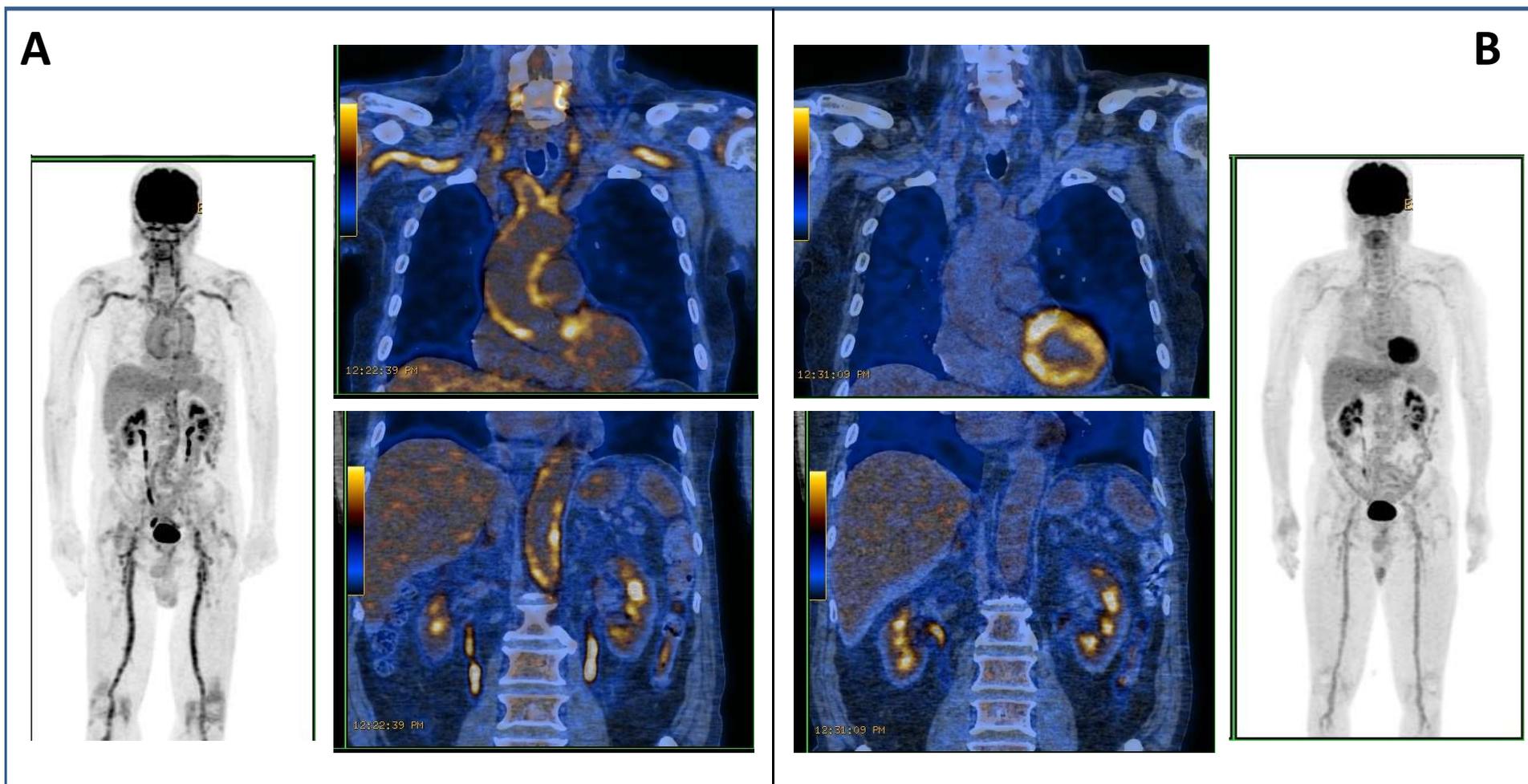
* Values are the percentage.

Diagnostic de l'ACG: l'IRM



Régent, images personnelles

Diagnostic de l'ACG: le PET-scanner

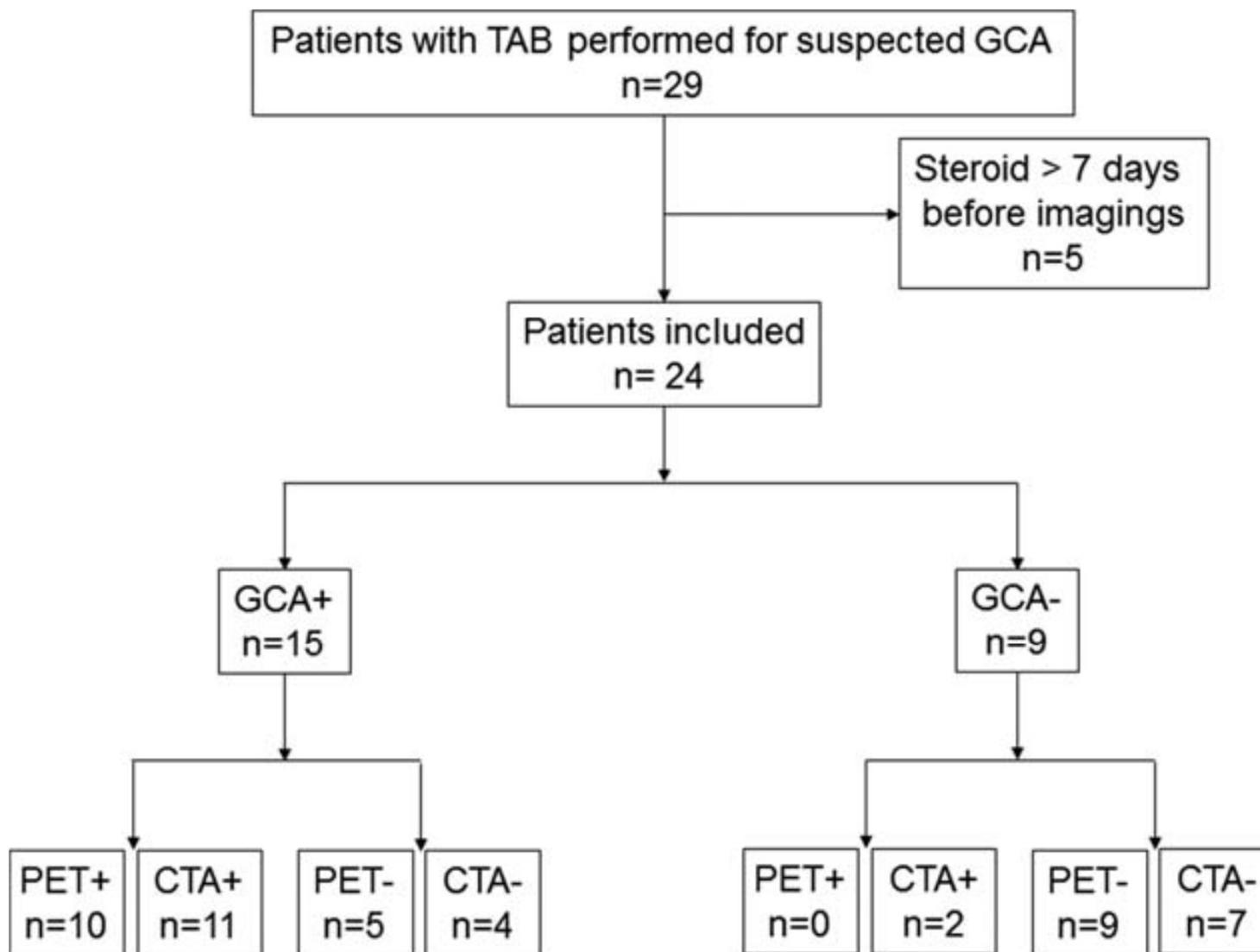


Diagnostic de l'ACG: le PET-scanner

Etude d'une population de 24 patients suspects d'ACG :

	GCA+ (n = 15)	GCA- (n = 9)	P
Age, mean (range), y	72.7 (51–85)	77.9 (66–88)	0.152
Female sex, n (%)	11 (73.3)	5 (55.5)	0.412
Cranial symptoms, n (%)	12 (80)	9 (100)	0.266
Headache	10 (66.7)	7 (77.8)	0.562
Scalp tenderness	5 (33.3)	2 (22.2)	0.562
Jaw claudication	4 (26.7)	1 (11.1)	0.363
Ocular events	4 (26.7)	3 (33.3)	0.728
Stroke	1 (6.7)	2 (22.2)	0.264
Systemic symptoms, n (%)	5 (33.3)	4 (44.4)	0.678
Fever	2 (13.3)	1 (11.1)	0.873
Weight loss	4 (26.7)	3 (33.3)	0.728
Proximal myalgias, n (%)	8 (53.3)	5 (55.5)	0.999
Cough, n (%)	1 (6.7)	2 (22.2)	0.533
Laboratory findings			
High CRP level	15 (100)	5 (55.5)	0.012
CRP, mg/dL	91.7 ± 55.2	59 ± 93	0.056

Diagnostic de l'ACG: le PET-scanner

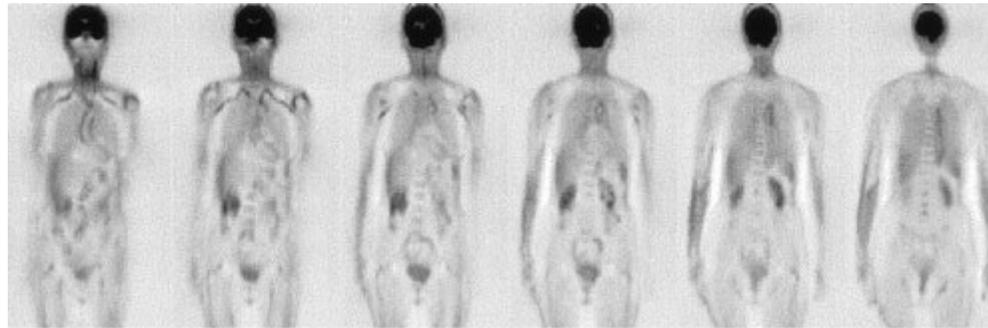


Sensibilité de 67% et spécificité de 100%

Diagnostic de l'ACG: l'imagerie

Etude prospective de 35 patients ayant une ACG prouvée histologiquement: 83 % ont une fixation au PET-scanner

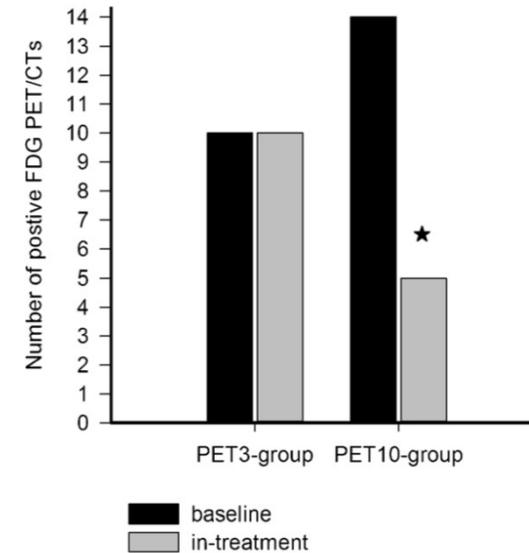
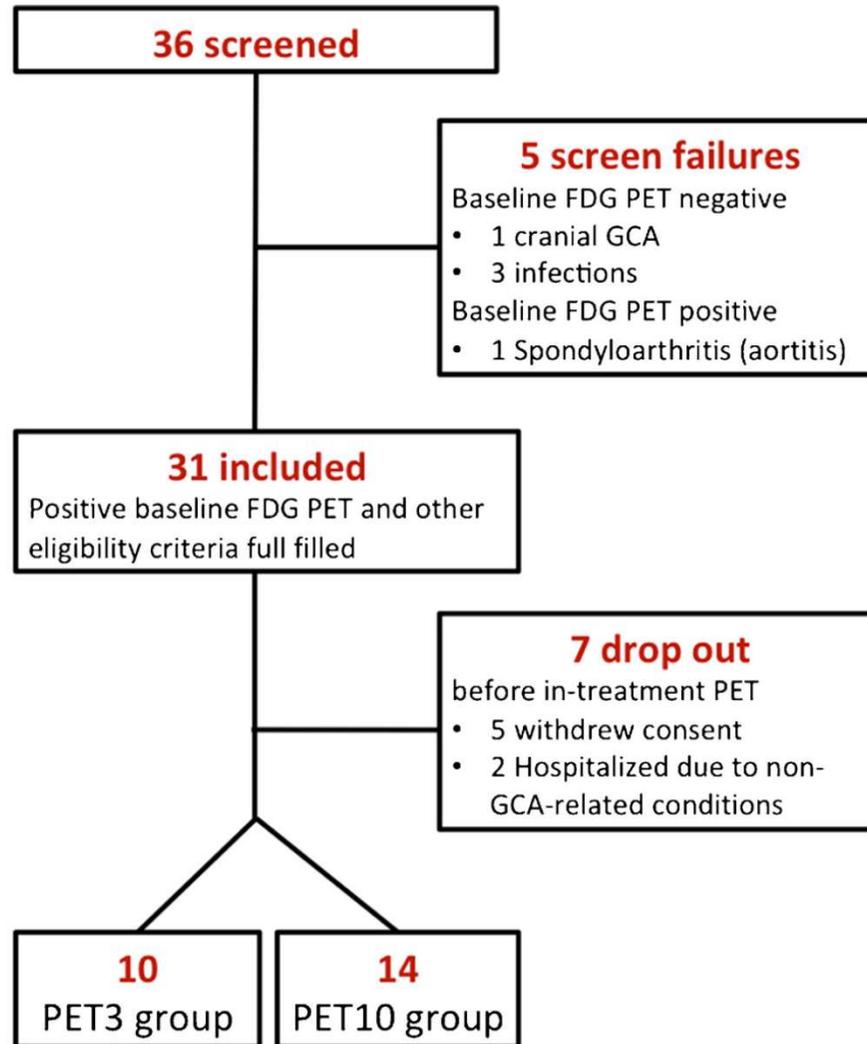
Suivi à 0, 3 et 6 mois



Sensibilité sur une échelle semi-quantitative de 83% mais persistance d'une fixation à 3 et 6 mois

Vascular territories	No. (%) with positive FDG uptake	Mean \pm SD intensity of FDG uptake in all 35 patients
Subclavian arteries	26 (74)	1.4 \pm 1.1
Abdominal aorta	19 (54)	0.8 \pm 0.9
Thoracic aorta	18 (51)	0.9 \pm 1.1
Axillary arteries	14 (40)	1.0 \pm 1.3
Carotid arteries	14 (40)	0.9 \pm 1.2
Iliac arteries	13 (37)	0.5 \pm 0.8
Femoral arteries	13 (37)	0.5 \pm 0.8

Diagnostic de l'ACG: l'imagerie



Diagnostic de l'ACG: les limites de l'imagerie

Les limites de l'imagerie

-L'échographie:

- Mauvaise reproductibilité inter-observateur et inter étude
- Explore principalement les vaisseaux extra-thoraciques

-l'IRM:

- Explore seulement les artères de surface
- Nécessite une antenne particulière

-Le PET-scanner

- N'explore que les vaisseaux proximaux, mauvaise définition spatiale
- Disponibilité faible

Diagnostic de l'ACG: les auto-anticorps

Malgré des progrès dans l'imagerie des vaisseaux, le diagnostic de maladie de Horton repose sur la biopsie d'artère temporale

Schmitt, NEJM. 1997

Blockmans, Curr Opinion Rheumatol 2009

De nombreux anticorps décrits au cours de la maladie de Horton

- **Anticorps anti-cardiolipine**

Liozon, Rheumatology (Oxford). 2000

- **Anticorps anti-cellules endothéliales ou anti cellules musculaires lisses vasculaires**

Amor-Dorado, Lupus. 2002

Régent, Arthritis Res Ther. 2011

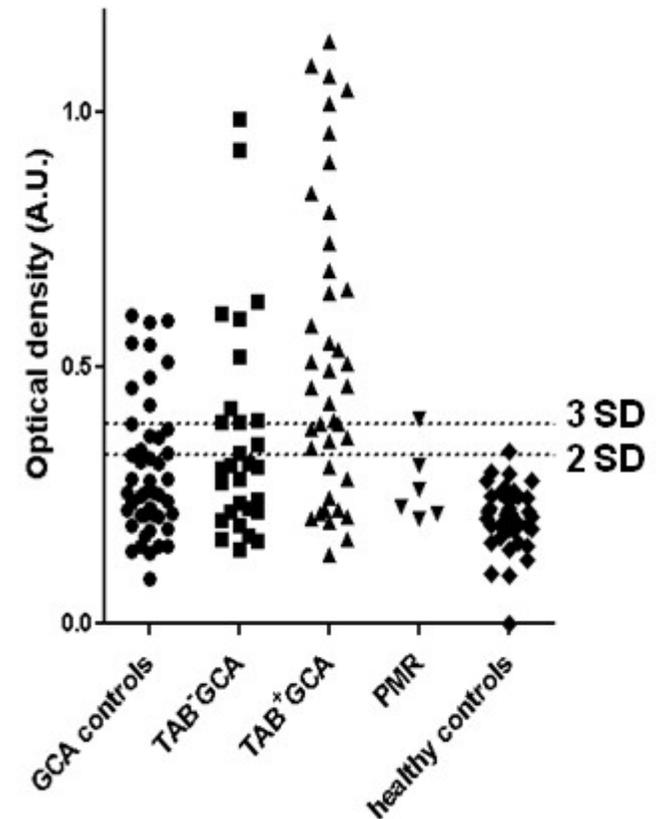
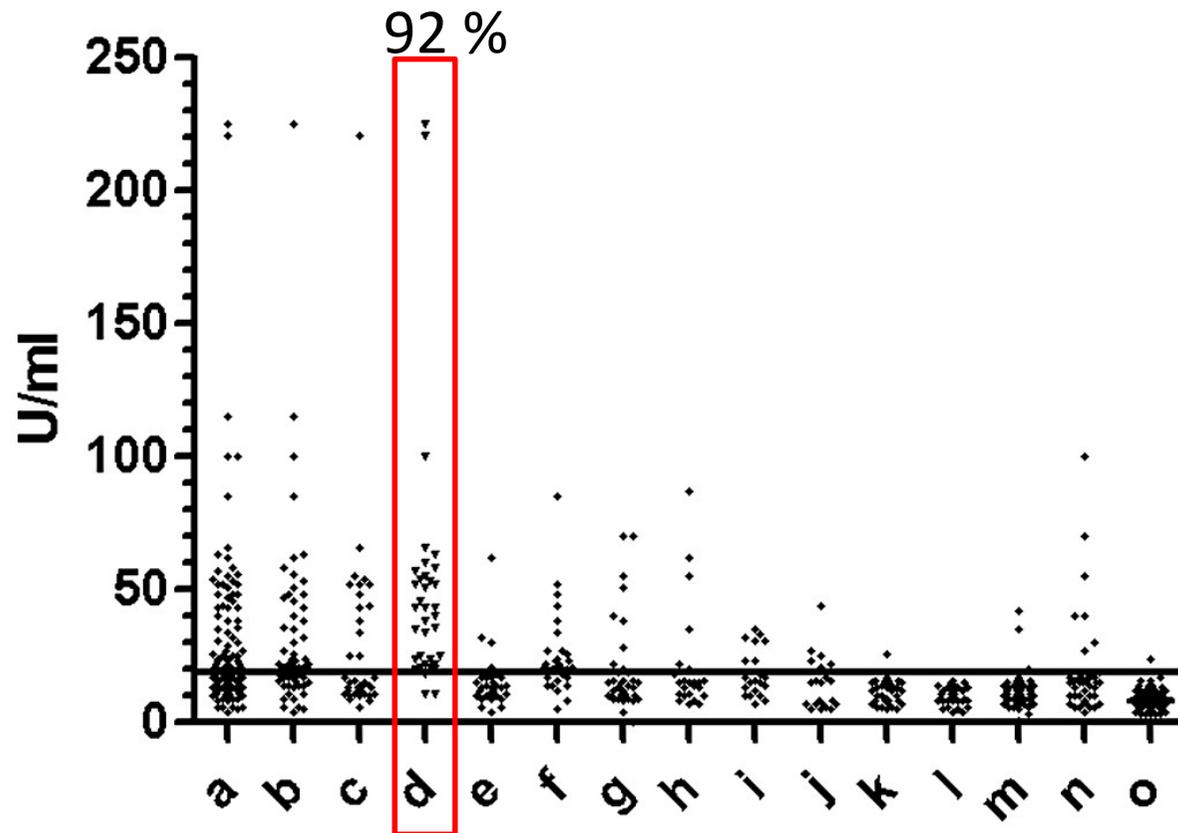
- **Anticorps anti-ferritine**

Baerlecken, Ann Rheum Dis. 2012

Jusqu'à 92% des patients ayant une MH active ont des anticorps dirigés contre un peptide de la ferritine (3 peptides différents testés par ELISA)

Diagnostic de l'ACG: les auto-anticorps

Intérêt des anticorps anti-ferritine dans le diagnostic d'ACG ?



Baerlecken et al., Annals rheumatic Diseases 2012
Régent et al., Annals Rheumatic Diseases, 2013

Diagnostic de l'ACG: état actuel

La clinique permet rarement d'affirmer avec certitude le diagnostic

Cela nécessite une confirmation de l'inflammation des vaisseaux de gros calibre ou de l'artère temporale

- Par une biopsie d'artère temporale au mieux
- Par un confirmation échographique avec la limite de l'opérateur
- Par un PET-scanner avec la limite d'une fixation aspécifique d'athérome

Pas de preuve actuelle de l'intérêt des auto-anticorps

Traitement de l'ACG

Repose sur la corticothérapie:

- Dose initiale de 0.5- 0.7 mg/kg.

Intérêt de bolus initiaux pas évalué mais recommandés en cas d'atteinte ophtalmique. Précocité du traitement semble importante.

Ne pas faire de corticothérapie alternée.

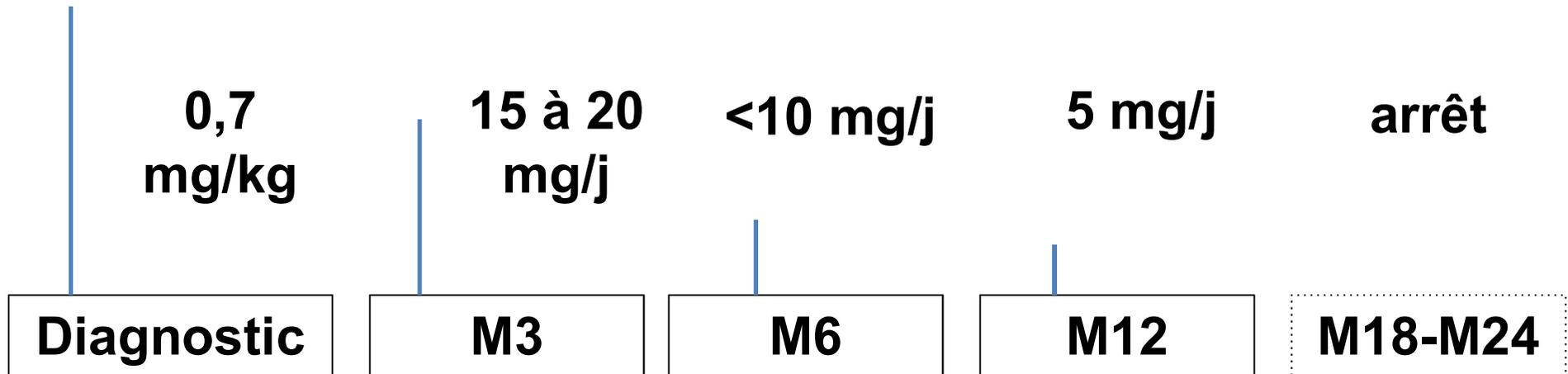
Durée de 1 an minimum mais parfois jusqu'à 7 ou 8 ans

Dose cumulée de 3 à 8 grammes

- Association à une anti-agrégation plaquettaire par aspirine. L'intérêt de l'anti-coagulation curative n'est pas montré

Traitement de l'ACG

Corticothérapie:



Anti-agrégation plaquettaire par aspirine

Prévention de l'ostéoporose, supplémentation vitamino-calcique, vaccinations...

Traitement de l'ACG : le méthotrexate

3 études randomisées contrôlées contre placebo:

Auteur	Patients	Critère d'inclusion	Schéma thérapeutique	Résultats
Spiera 2001	21	ACG nouvellement diagnostiquée BAT+ ou BAT- et clinique Définition clinique des rechutes	MTX 7,5 20 mg/sem 1 an <u>Objectif principal</u> : dose cumulée de corticoïdes	Pas d'épargne cortisonée
Jover 2001	42	ACG nouvellement diagnostiquée BAT+	MTX :10mg/s <u>Objectif principal</u> : dose cumulée de corticoïdes et nombre de rechutes à 2 ans	Epargne cortisonée Diminution du nombre de rechutes
Hoffman 2002	98	ACG nouvellement diagnostiquée VS \geq 40mm Et BAT+ ou signes cliniques patents de GCA	MTX :0.25 mg/kg ou 15 mg/sem CTC alternée <u>Objectif principal</u> : nombre de rechute et d'échec de traitement à 1 an	Pas de différence en terme de rechute Tendance à l'épargne cortisonée par le MTX <u>Limite</u> : objectif de recrutement prévu non atteint

Spiera Clin exp rheumatol 2001

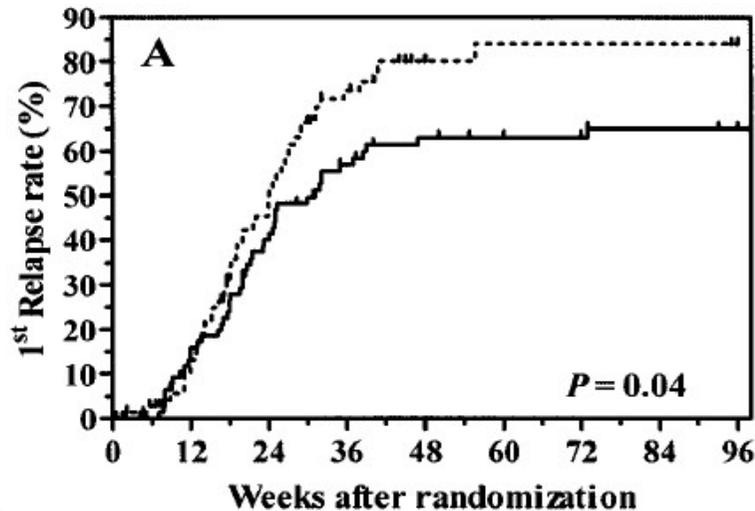
Jover Ann intern med 2001

Hoffman Arthritis Rheum 2001

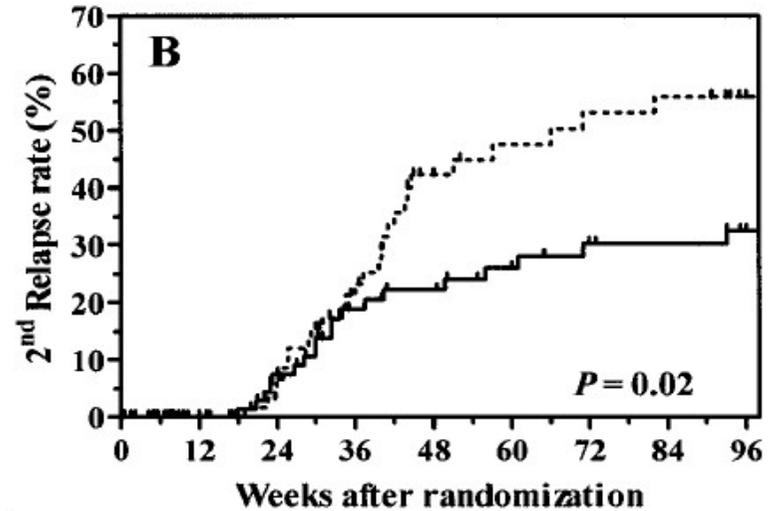
Traitement de l'ACG : le méthotrexate

Méta-analyse évaluant le MTX à faible dose (7.5 à 15 mg/sem)

1^{ère} rechute



2^{ème} rechute



No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Methotrexate	84	63	44	29	23	20	19	17	15
Placebo	77	59	31	14	5	4	3	3	2

No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Methotrexate	84	72	60	48	43	36	32	29	26
Placebo	77	67	55	39	22	19	17	16	11

- Diminution du nombre de 1^{ère} et de 2^{ème} rechutes
- Diminution de la dose reçue de corticoïdes de 842 mg à 48 semaines

Traitement de l'ACG : les anti-TNF α

3 études randomisées contrôlées contre placebo:

Auteur	Patients	Critère d'inclusion	Schéma thérapeutique	Résultats
Hoffman 2007	44 Infliximab	Critère ACR ACG au dg (<4 semaines) en rémission Recrutement 2/1 (infliximab) / (placebo)	Infliximab 5 mg/kg vs placebo sur 26 sem <u>Critère principal :</u> Rechute (vs à 40mm +clinique) à S 22	Pas de différence significative de rechute à S22 ou de posologie CTC<10 mg/jour ; plus d'infection <u>Limite = Arrêt à S22</u>
Seror 2013	70 Adalimumab	BAT+ et critère ACR, au dg <15 jours	Adalimumab 40 mg/15jours vs placebo <u>Critère principal :</u> rémission et <0.1mg/kg de CTC à S26	Pas de différence entre les groupes <u>Limite=</u> objectif de recrutement non atteint
Martinez-Taboada 2007	17 Etanercept	BAT+ en rémission sous CTC >10 mg/jour et EI de la corticothérapie	Etanercept 25 mg*2/semaine <u>Critère principal :</u> Absence de corticoïde à 1 an	Effet non significatif Critères secondaires : dose CTC réduite dans le groupe etanercept <u>Limite=</u> objectif de recrutement non atteint

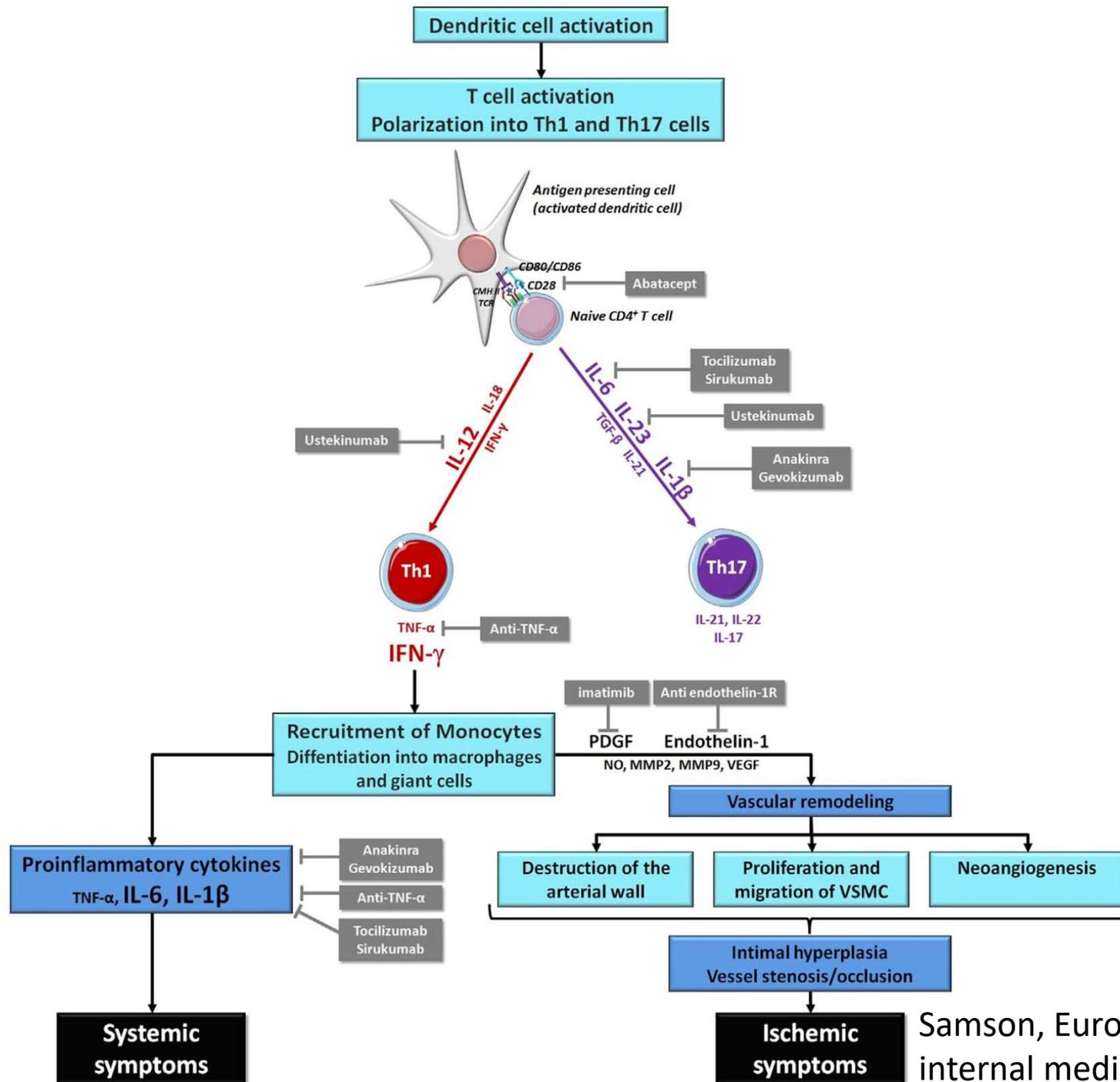
Martinez-Taboada, Ann Rheum Dis 2007

Hoffman, Ann intern med 2007

Seror, Ann Rheum Dis 2013

Traitement de l'ACG : les autres immunosuppresseurs

Auteur	Patients	Critère d'inclusion	Schéma thérapeutique	Résultats
Azathioprine				
De Silva 1986	31 Pat RCT	Début du traitement après rémission GCA et PPR 11 BAT+	Après 3 mois de traitement : Corticothérapie ≥ 5 mg +150mg/j d'AZA ou placebo <u>Objectif principal</u> : dose quotidienne de corticoïde	Pas d'épargne cortisonée à S36 Effet modeste à S52 <u>Limite</u> : dose initiale de GC très faible (8 mg/jour)
Dapsone				
Liozon 1993	48 Pat RCT	GCA BAT + ACG au diag	Dapsone 50 à 100mg /j <u>Objectif principal</u> : plutôt nombre de rechute	Diminution des rechutes (p=0.02) Arrêt de l'étude pour agranulocytose.
Hydroxychloroquine				
Sailler 2009	74 Pat RCT	Patients de novo	Plaquenil (400mg/j) <u>Objectif principal</u> : rémission avec < 5 mg/jour de CTC	Absence d'épargne cortisonée. Plus de rechutes à 6 mois. Fréquente toxicité cutanée.
Cyclosporine				
Schaufelberger 2006	60 Pat. Etude ouverte	ACR 1990 et BAT+	Cyclosporine 2 à 3.5mg/kg/j <u>Objectif principal</u> : épargne cortisonique à 12 mois	Arrêt du traitement chez 11/30. Absence d'épargne cortisonée.



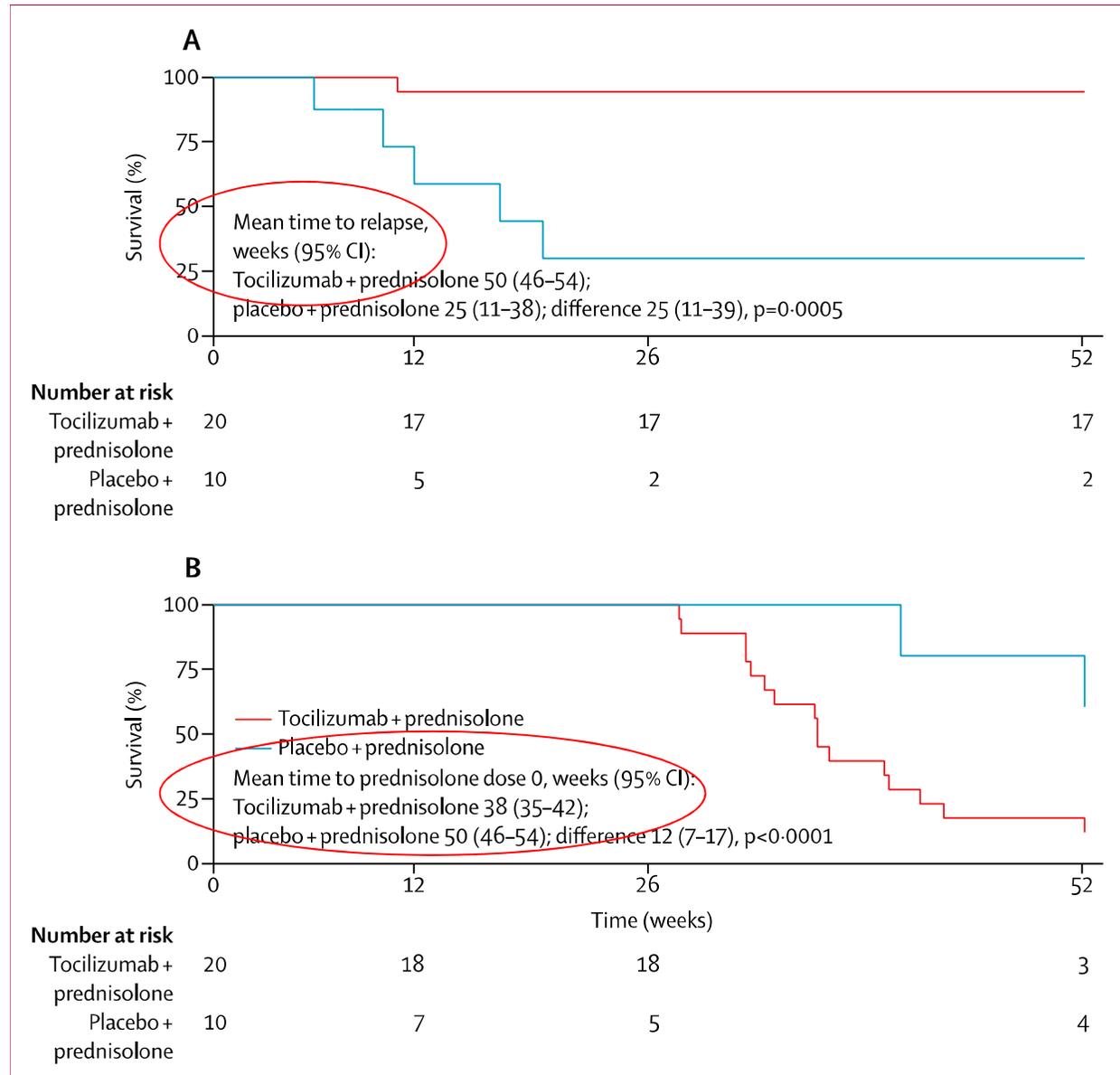
Samson, European journal
internal medicine 2018

Traitement de l'ACG: intérêt du tocilizumab ?

30 Pts inclus 2:1

CTC 10 mois

TCZ 8 mg/kg/mois



Traitement de l'ACG: intérêt du tocilizumab ?

	Tocilizumab plus prednisolone (N=20)	Placebo plus prednisolone (N=10)
Number of adverse events	26 (15 patients)	23 (7 patients)
Serious adverse events	7 (7 patients)	10 (5 patients)
Cardiovascular disease	1	5 (1 cardiovascular-related death)
Gastrointestinal disease	4	1
Osteoporotic fracture	1	3
Musculoskeletal disease	5	8
Glucocorticoid-related hyperglycaemia and myopathy	3	3
Infectious disease	10	1
Skin disease	1	2
Cystic lesion mamma	1	0

The list of serious adverse events is shown in the appendix.

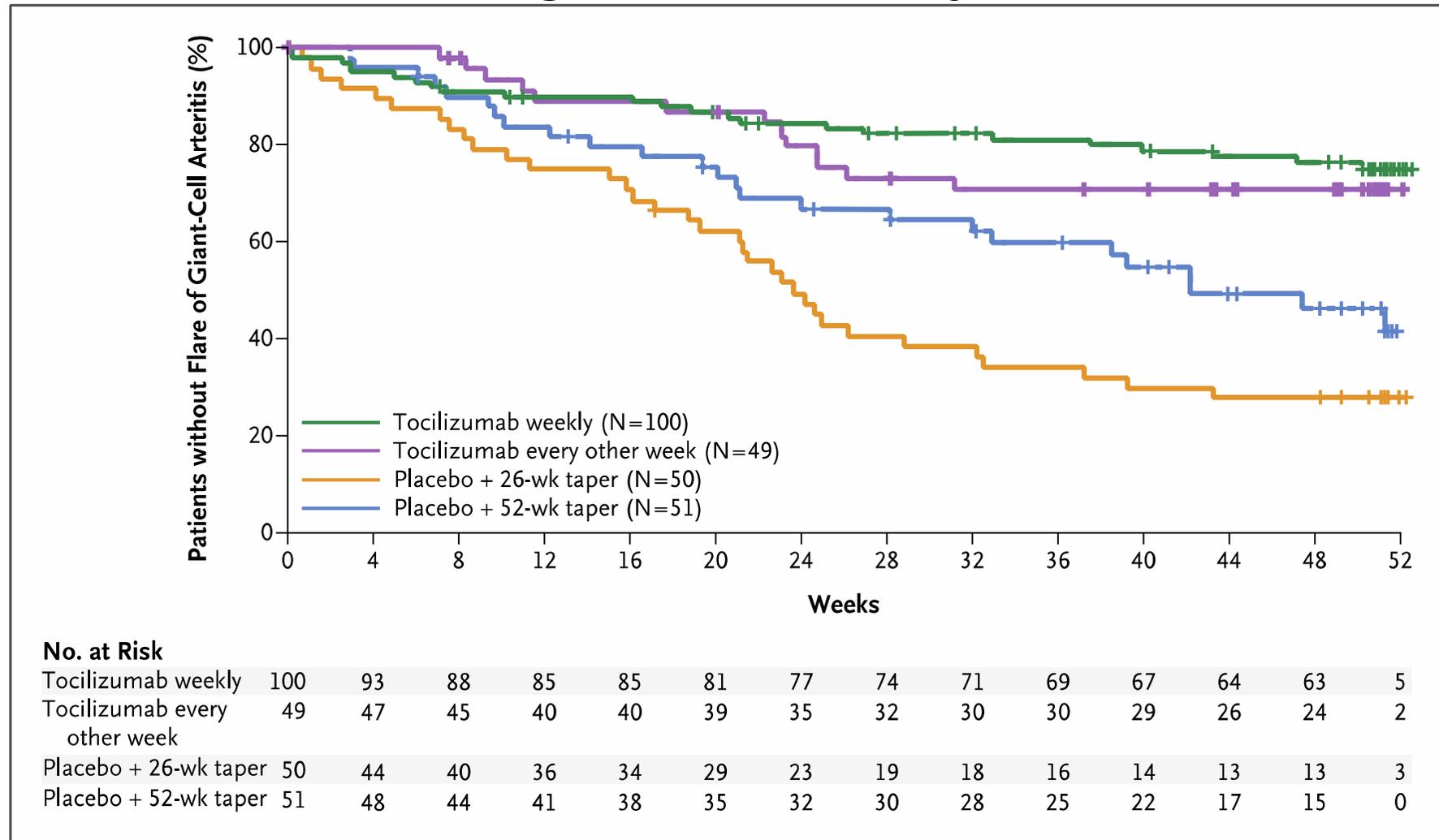
Table 3: Adverse events

Traitement de l'ACG: intérêt du tocilizumab ?

GIACTA : 251 Pts inclus dans 4 bras

CTC de 6 à 12 mois

TCZ 162 mg/semaine ou 15 jours



Stone et al. NEJM 2017

Traitement de l'ACG: intérêt du tocilizumab ?

Table 3. Safety over the 52-Week Trial Period.*

Variable	Tocilizumab Weekly (N=100)	Tocilizumab Every Other Week (N=49)	Placebo + 26-Wk Taper (N=50)	Placebo + 52-Wk Taper (N=51)
Duration in trial — patient-yr	92.9	45.6	47.4	48.1
Patients with ≥1 adverse event — no. (%)	98 (98)	47 (96)	48 (96)	47 (92)
Adverse events				
No. of events	810	432	470	486
Rate per 100 patient-yr (95% CI)	872.0 (813.0–934.2)	948.0 (860.7–1041.7)	990.8 (903.2–1084.5)	1011.2 (923.3–1105.3)
Patients with ≥1 infection — no. (%)				
Any	75 (75)	36 (73)	38 (76)	33 (65)
Serious	7 (7)	2 (4)	2 (4)	6 (12)
Patients who withdrew from the trial because of adverse events — no. (%)†	6 (6)	3 (6)	2 (4)	0
Patients with injection-site reaction — no. (%)	7 (7)	7 (14)	5 (10)	1 (2)
Flare of giant-cell arteritis reported as serious adverse event — no. (%)‡	1 (1)	1 (2)§	1 (2)	1 (2)
Patients with ≥1 serious adverse event — no. (%)				
Any	15 (15)	7 (14)	11 (22)	13 (25)
According to system organ class¶				
Infection or infestation	7 (7)	2 (4)	2 (4)	6 (12)
Vascular disorder	4 (4)	2 (4)	2 (4)	1 (2)
Respiratory, thoracic, or mediastinal disorder	2 (2)	1 (2)	2 (4)	2 (4)
Injury, poisoning, or procedural complication	3 (3)	1 (2)	1 (2)	0
Nervous system disorder	1 (1)	1 (2)	2 (4)	1 (2)
Cardiac disorder	2 (2)	0	0	2 (4)
Musculoskeletal or connective-tissue disorder	1 (1)	0	1 (2)	2 (4)
Gastrointestinal disorder	1 (1)	0	2 (4)	0
Cancer	0	0	1 (2)	1 (2)

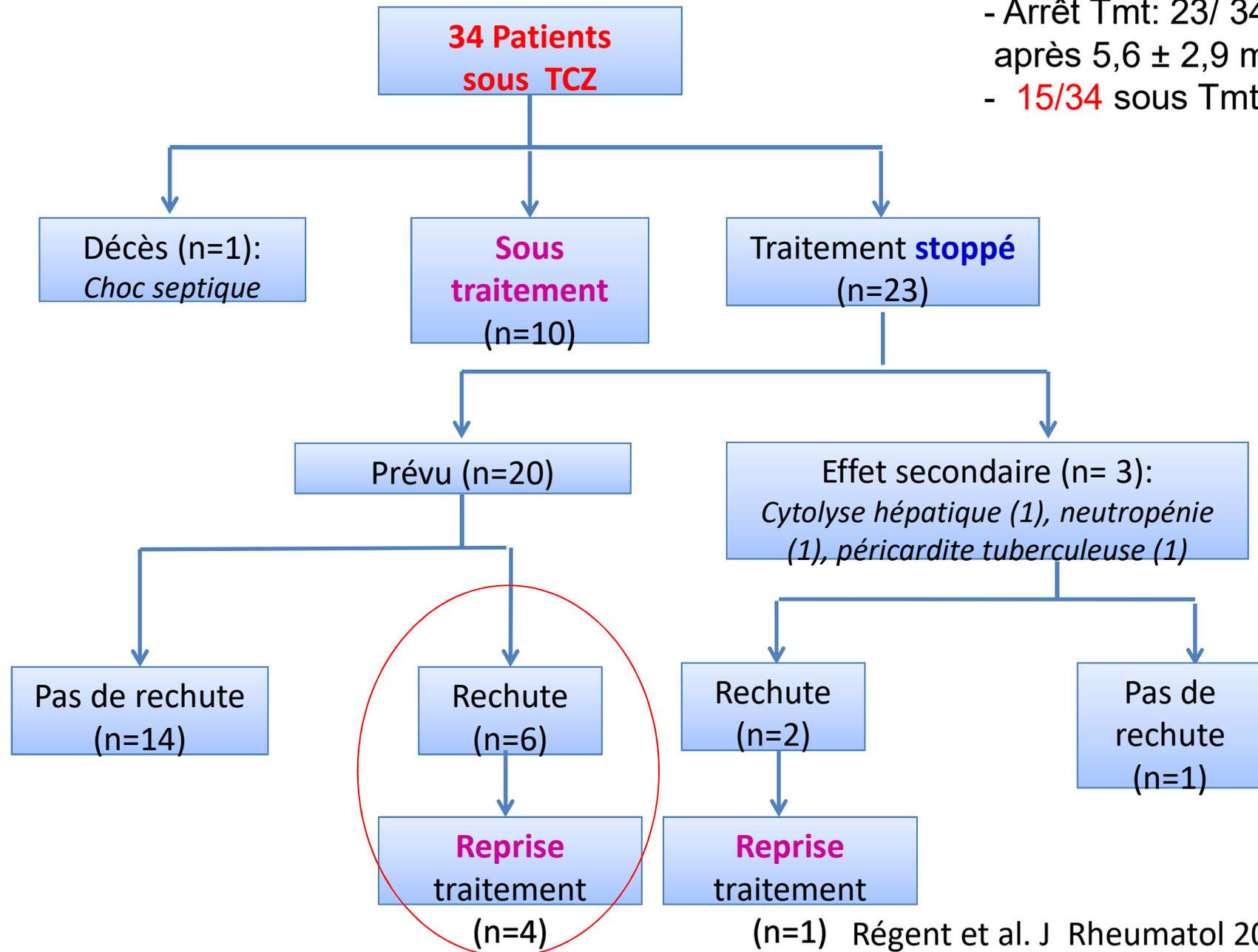
Safety Events in Giant Cell Arteritis and Rheumatoid Arthritis Patient Populations

Sara Gale¹, Sophie Dimonaco², Huong Trinh¹, Katie Tuckwell², Neil Collinson², John H. Stone³, Khaled Sarsour¹, Jinglan Pei⁴, Jennifer H. Best¹, Christine Birchwood⁴ and Shalini Mohan¹, ¹Genentech, South San Francisco, CA, ²Roche Products, Ltd., Welwyn Garden City, United Kingdom, ³Massachusetts General Hospital Rheumatology Unit, Harvard Medical School, Boston, MA, ⁴Genentech, Inc., South San Francisco, CA

Table		
Data Source	GiACTA Clinical Trial	Clinical Trial Database
TCZ exposure	TCZ	TCZ
Patient population	GCA n = 149 (~138 PY)	RA n = 7647 (~22,394 PY)
AESI Events per 100 PY (95% CI)		
Serious infections	7.94 (3.97, 14.22)	4.29 (4.02, 4.57)
Opportunistic infections	1.44 (0.17, 5.22)	0.31 (0.24, 0.39)
Hepatic events	0.00 (0.00, 2.66)	0.04 [‡] (0.02, 0.08)
Demyelinating disorders	0.00 (0.00, 2.66)	0.04 (0.02, 0.07)
GI perforations	0.00 (0.00, 2.66)	0.2 [§] (0.15, 0.27)
Malignancies [¶]	0.72 (0.02, 4.02)	1.18 [§] (1.05, 1.33)
Myocardial infarction	0.00 (0.00, 2.66)	0.33 (0.26, 0.42)
Stroke	0.72 (0.02, 4.02)	0.67 (0.56, 0.78)
Serious bleeding events	0.00 (0.00, 2.66)	0.43 (0.35, 0.52)

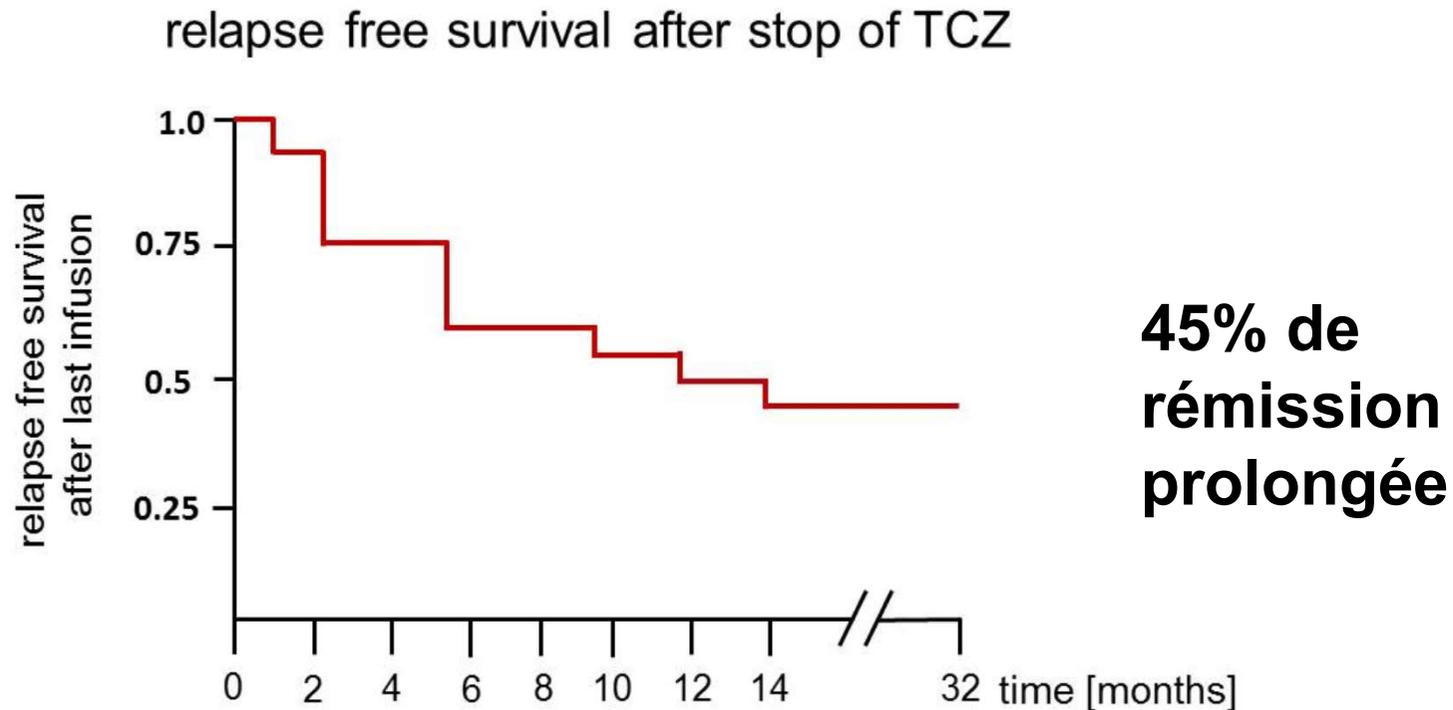
**Plus
d'infections,
lié au CTC ?**

Traitement de l'ACG: intérêt du tocilizumab ?



- Arrêt Tmt: 23/ 34 après $5,6 \pm 2,9$ mois
- 15/34 sous Tmt

Termination of Tocilizumab-Treatment in Giant Cell Arteritis: Follow-up of Patients after the RCT (ClinicalTrials.gov registration number: NCT01450137)

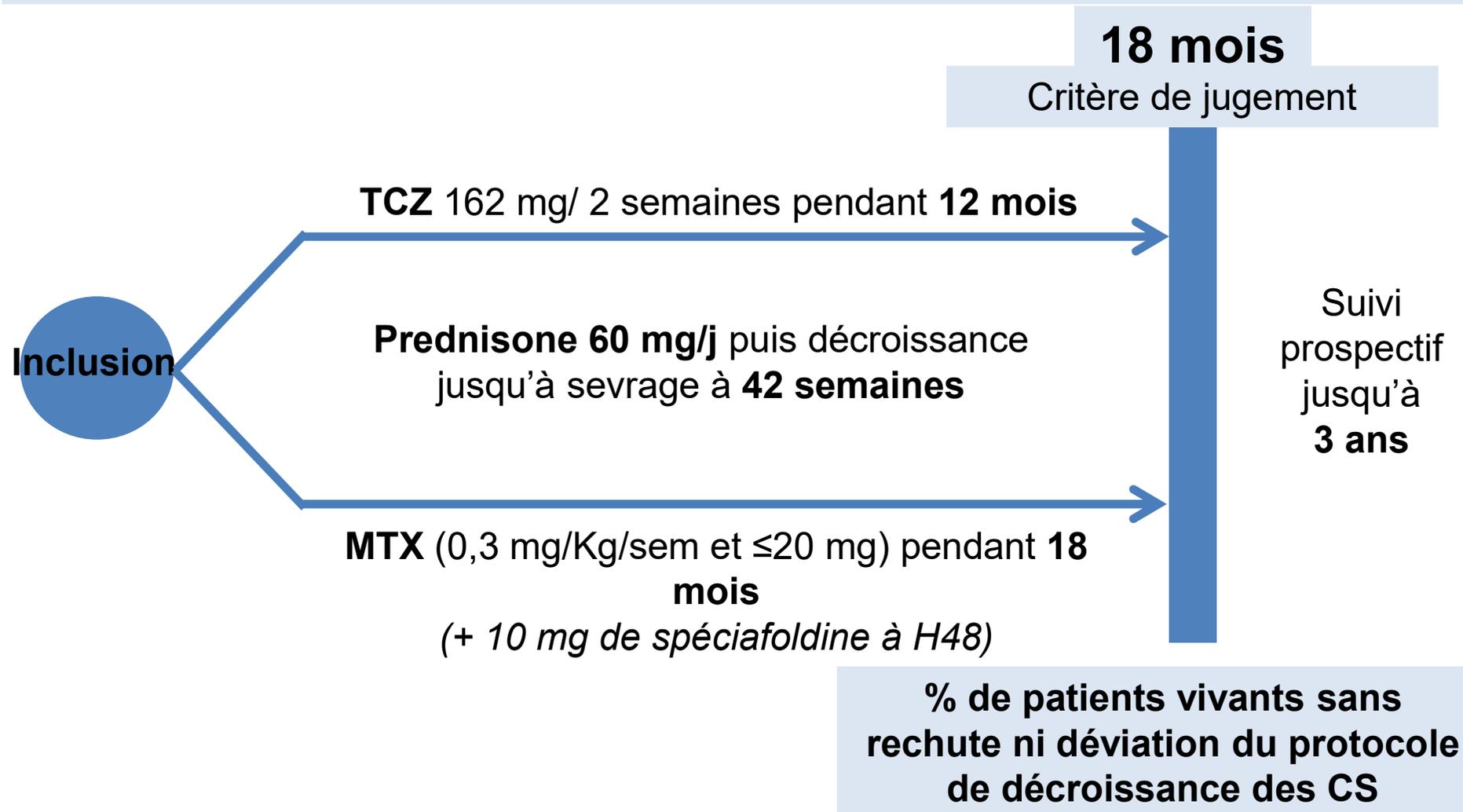


Traitement de l'ACG: METOGIA, PHRC 2017

Essai prospectif, contrôlé, en ouvert, randomisé

Design = **non infériorité**

Randomisation (1:1) stratifiée sur le statut rechuteur ou non



Traitement de l'ACG: intérêt du Sirukumab ?

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sirukumab in the Treatment of Patients with Giant Cell Arteritis



Traitement de l'ACG: intérêt de l'ustekinumab ?

12 patients en échec de CTC et 1 immunosuppresseurs.

Table 2 Outcome measures pre-ustekinumab and at last follow-up (median follow-up of 13.5 months (range 7–26) after initiation of ustekinumab)

Outcome	Pre-ustekinumab	Last follow-up	p Value
Prednisolone dose, mg, median (IQR)	20 (15, 25)	5 (2.9, 8.1)	0.001
ESR, mm/h, median (IQR)	14 (5.8, 29.3)	15 (9.8, 28.5)	0.572
CRP, mg/L, median (IQR)	12.2 (3.4, 21)	4.8 (2.8, 15)	0.177
Stopped glucocorticoids, n (%)	–	4 (29)	–
Stopped other immunosuppressants, n (%)	–	11 (92)	–

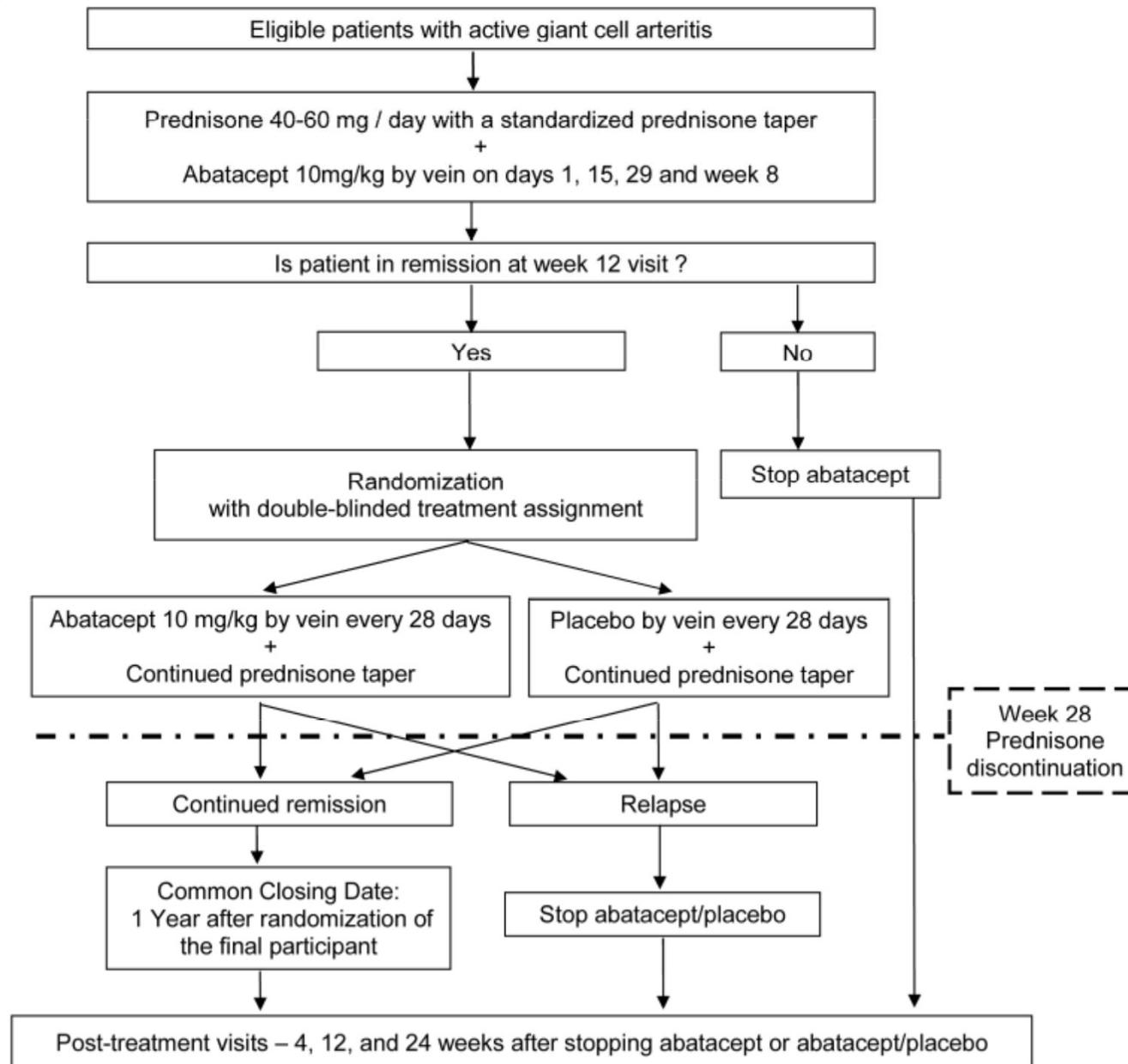
CRP, C reactive protein, normal range 0–5 mg/L; ESR, erythrocyte sedimentation rate, normal range 0–30 mm/h.

Traitement de l'ACG: intérêt de l'ustekinumab ?

25 patients en ouvert, étude non contrôlée.

Outcome	ACCEPTED MANUSCRIPT				
	Pre-ustekinumab	24 weeks	P value	52 weeks	P value
Prednisolone dose, mg, median (IQR)	15 (5, 20)	7 (3.5, 9.5)	<0.001	5 (2.5, 5)	<0.001
ESR, mm/hr, median (IQR)	29 (11, 43)	19 (10, 30)	0.092	17 (9.5, 26.5)	0.057
CRP mg/L, median (IQR)	12.9 (5.3, 42)	8 (4, 13.5)	0.011	6 (2.6, 12.5)	0.006
Stopped glucocorticoids, n (%)	-	3 (12)	-	6 (24)	-
Stopped other immunosuppressant, n (%)	-	10 (59)	-	13 (76)	-

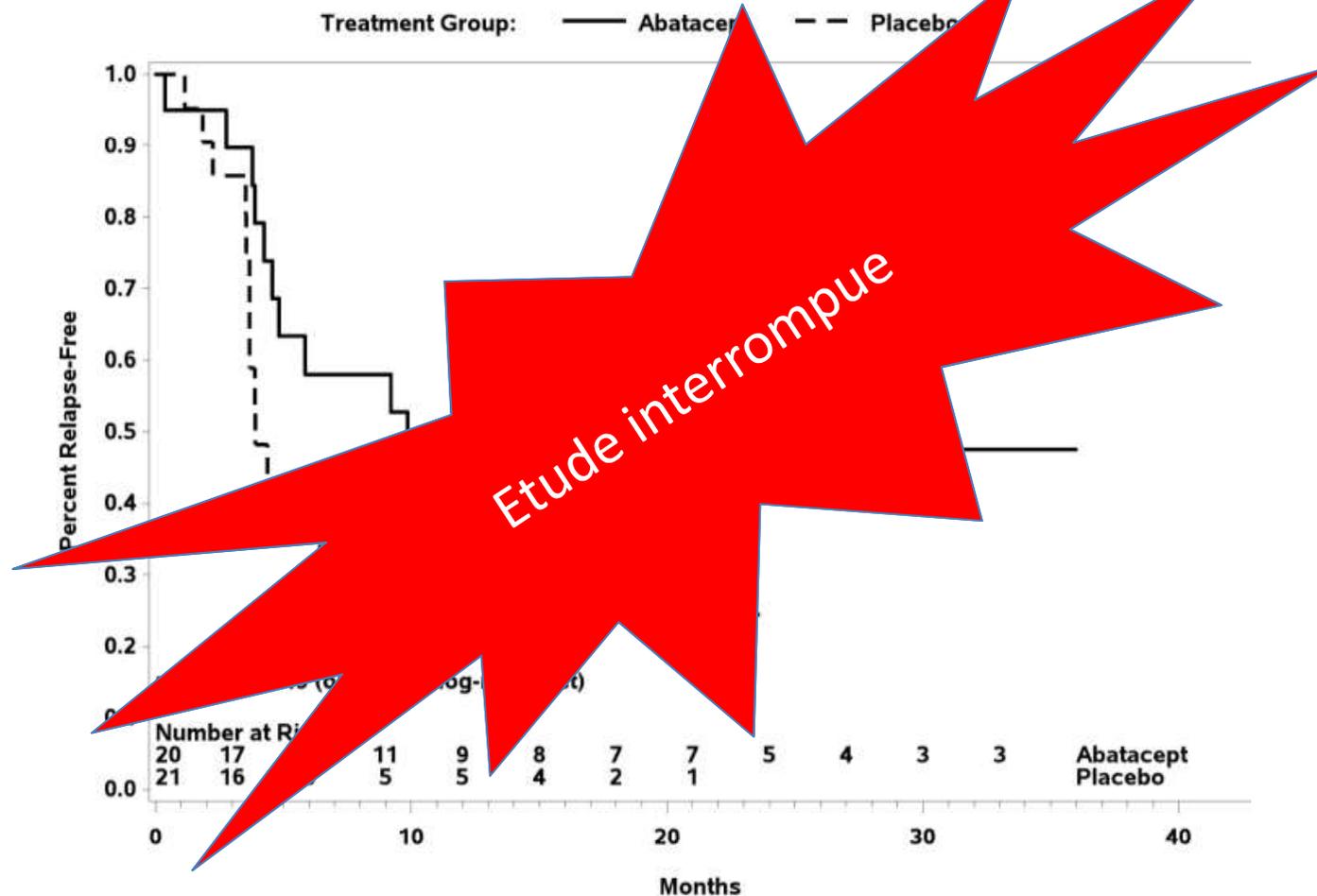
Traitement de l'ACG: intérêt de l'abatacept?

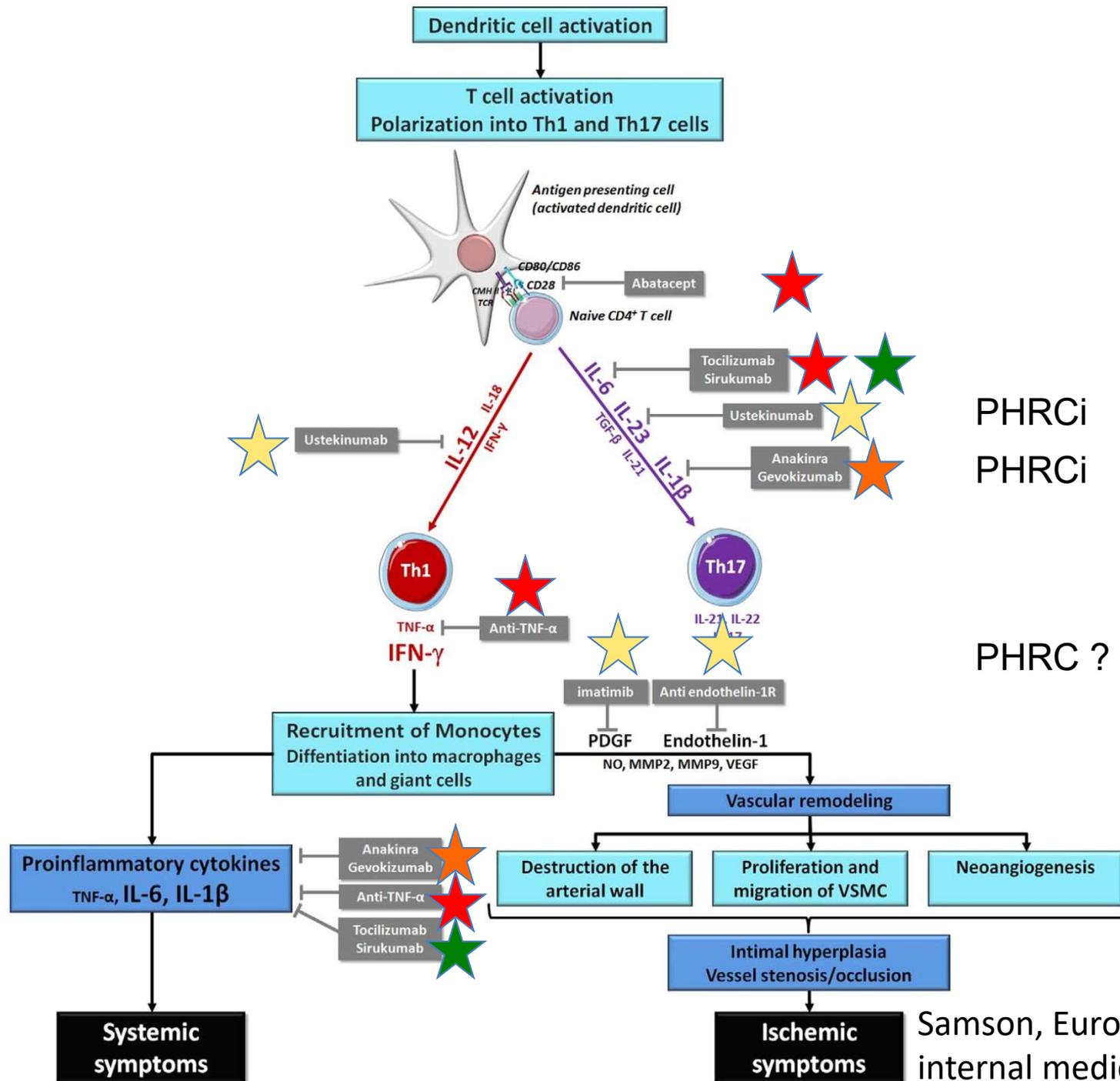


Traitement de l'ACG: intérêt de l'abatacept?

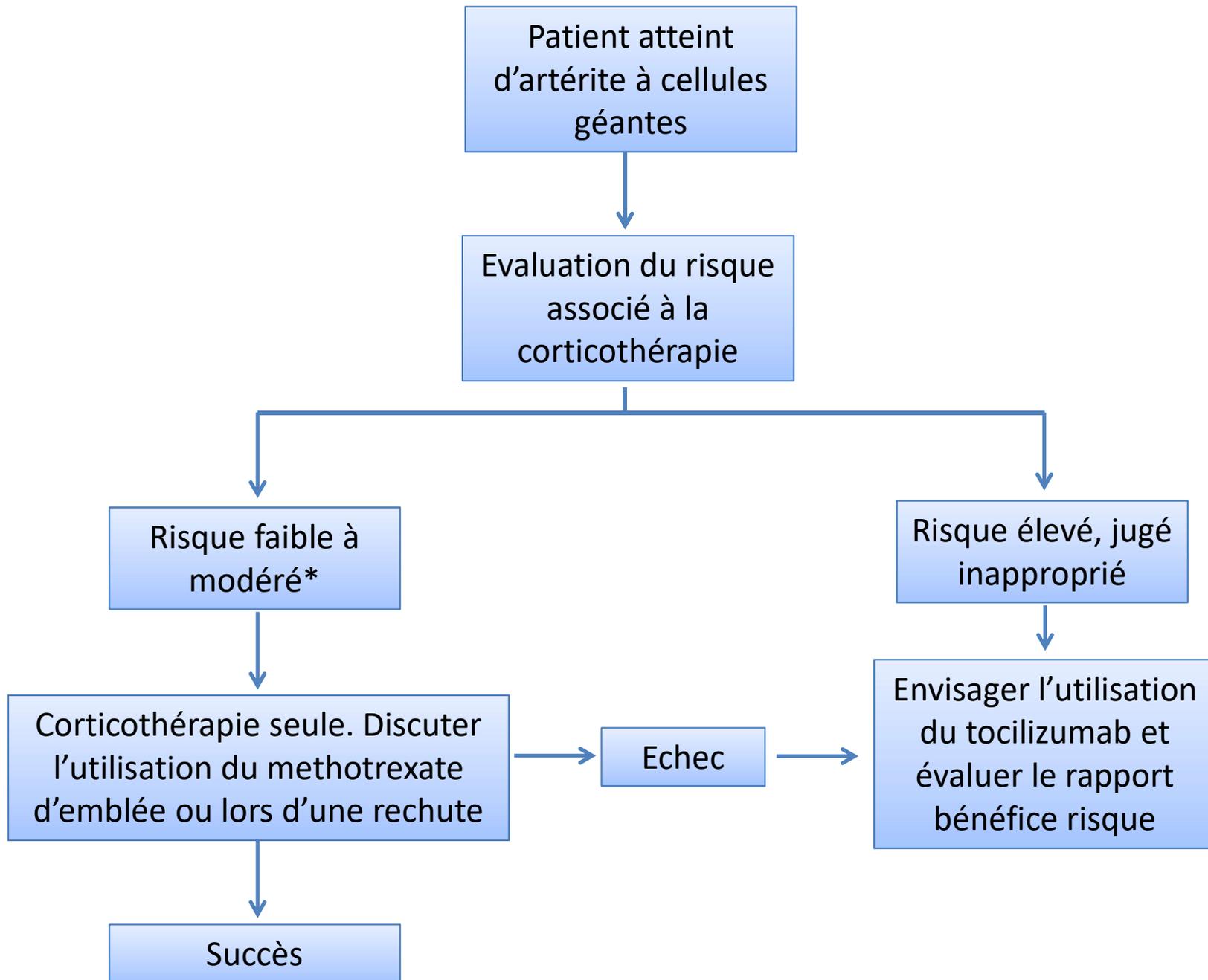
49 patients au diagnostic ou en rechute

Abatacept 10 mg/kg S1, S4, S8 puis randomisation à S12

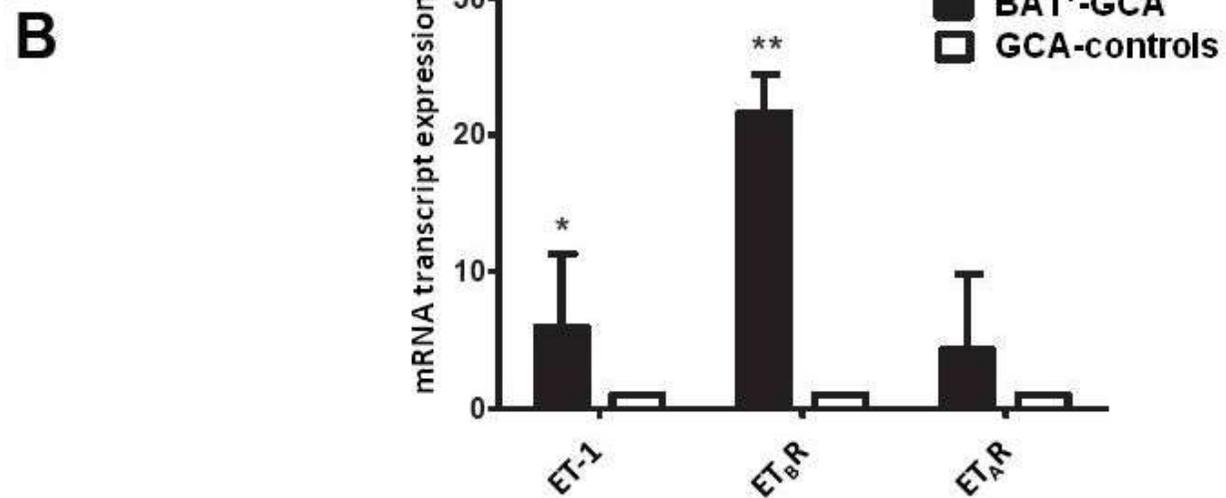
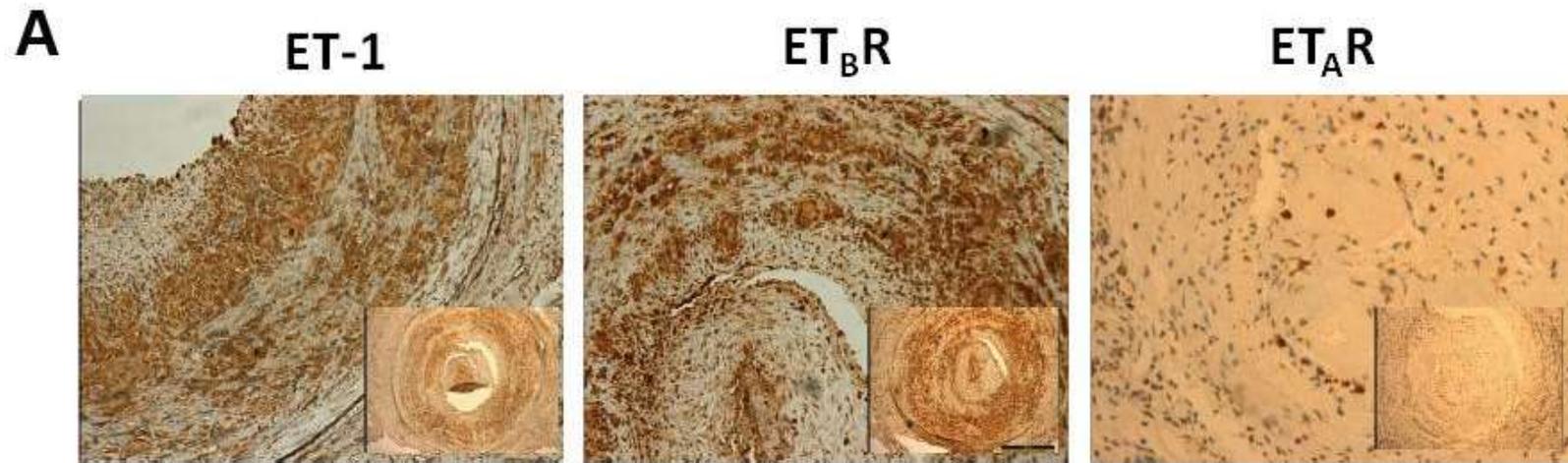




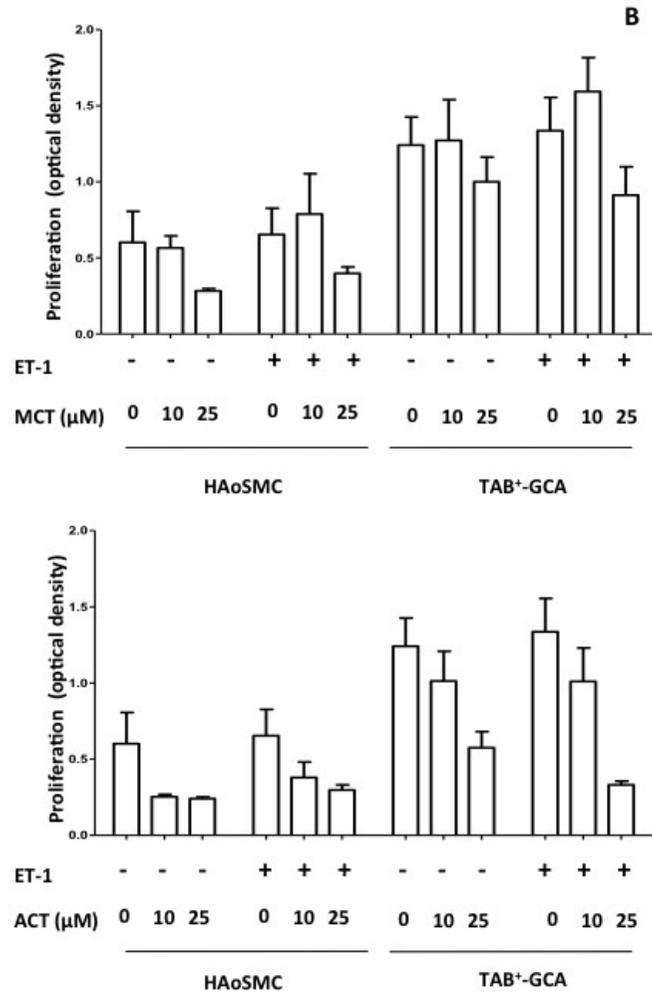
Samson, European journal
internal medicine 2018



Traitement de l'ACG: les perspectives ?



Traitement de l'ACG: les perspectives ?



Intérêt du macitentan pour inhiber la prolifération des CMLV

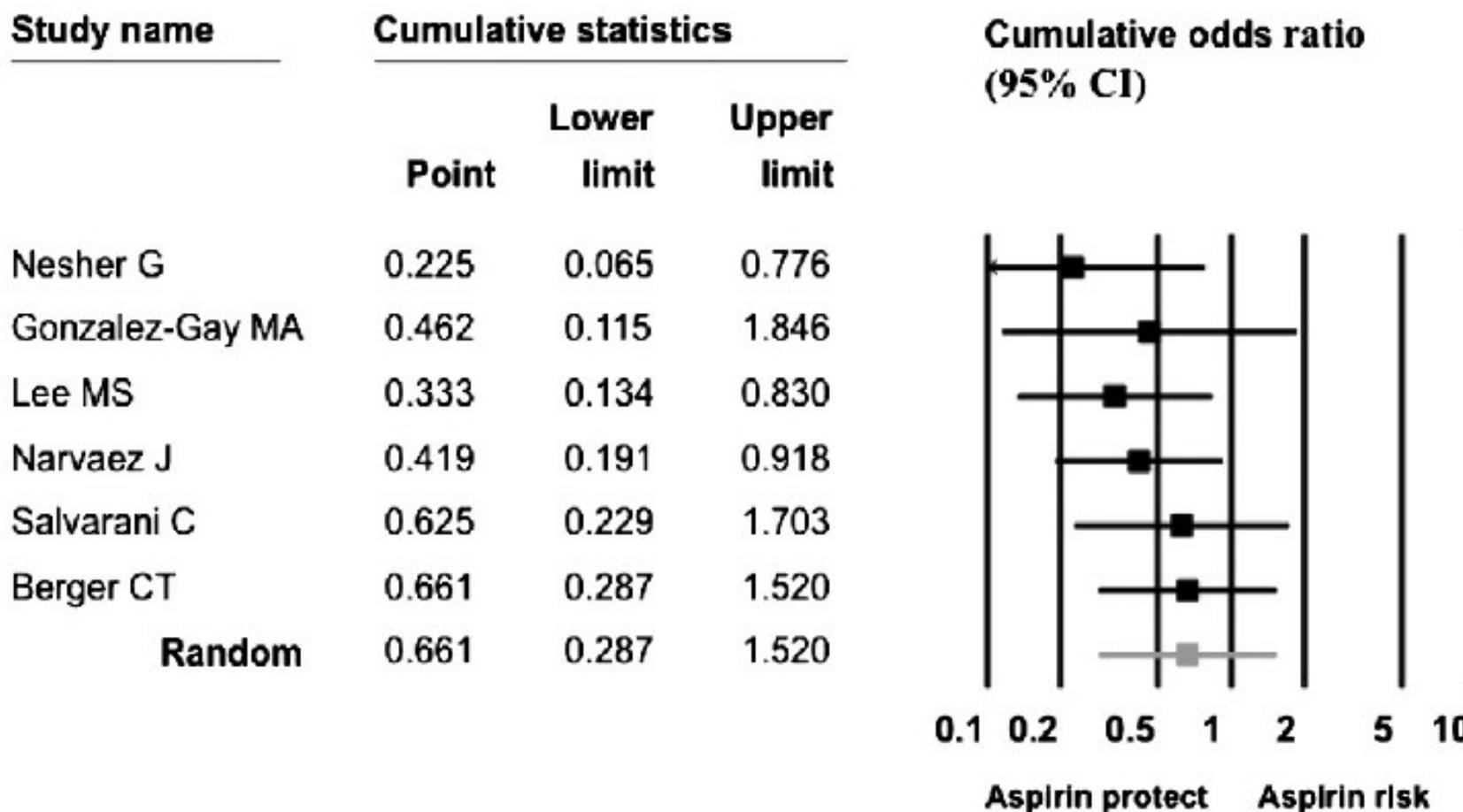
Les patients qui ont une fixation transmurale d'ET1 recoivent plus de CTC à M6

Traitement de l'ACG: les AAP ou anti-coagulants

	Nesher G Arthritis Rheum 2004	Gonzalez-Gay MA Medicine 2004	Lee MS Arthritis Rheum 2006
Study design	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Study period (years)	1980-2000	1981-2001	1989-2004
Study setting	4 hospitals (Internal Medicine)	Rheumatology Secondary Care	Cleveland Clinic Tertiary Care
Data previous to diagnosis (No. of patients)	175	210	143
Data after diagnosis	Yes	Yes ^a	Yes
Follow-up (range)	26.4-26.3 months	No	53.8-46.7 months
Bleeding complications data	Yes	No	Yes
Definition of ischemic events	Yes (VL and CVAs) [‡]	Yes (VL and CVAs) [§]	Yes (VL and CVAs)
	Narvaez J Clin Exp Rheumatol 2008	Salvarani C Rheumatology 2009	Berger CT Rheumatology 2009
Study design	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Study period (years)	1986-2004	1986-2005	1997-2007
Study setting	Rheumatology Tertiary Care	Rheumatology Tertiary Care	Multidisciplinary team
Data previous to diagnosis (No. of patients)	121	180	85
Data after diagnosis	No/Yes [†]	No	No
Follow-up (range)	3.6-3.5 years	No	No
Bleeding complications data	No/Yes ^b	No	No
Definition of ischemic events	Yes (ischemic events and severe ischemic events)	Yes (VL and CVAs) ^{**}	Yes (ischemic events and severe ischemic events) ^{††}

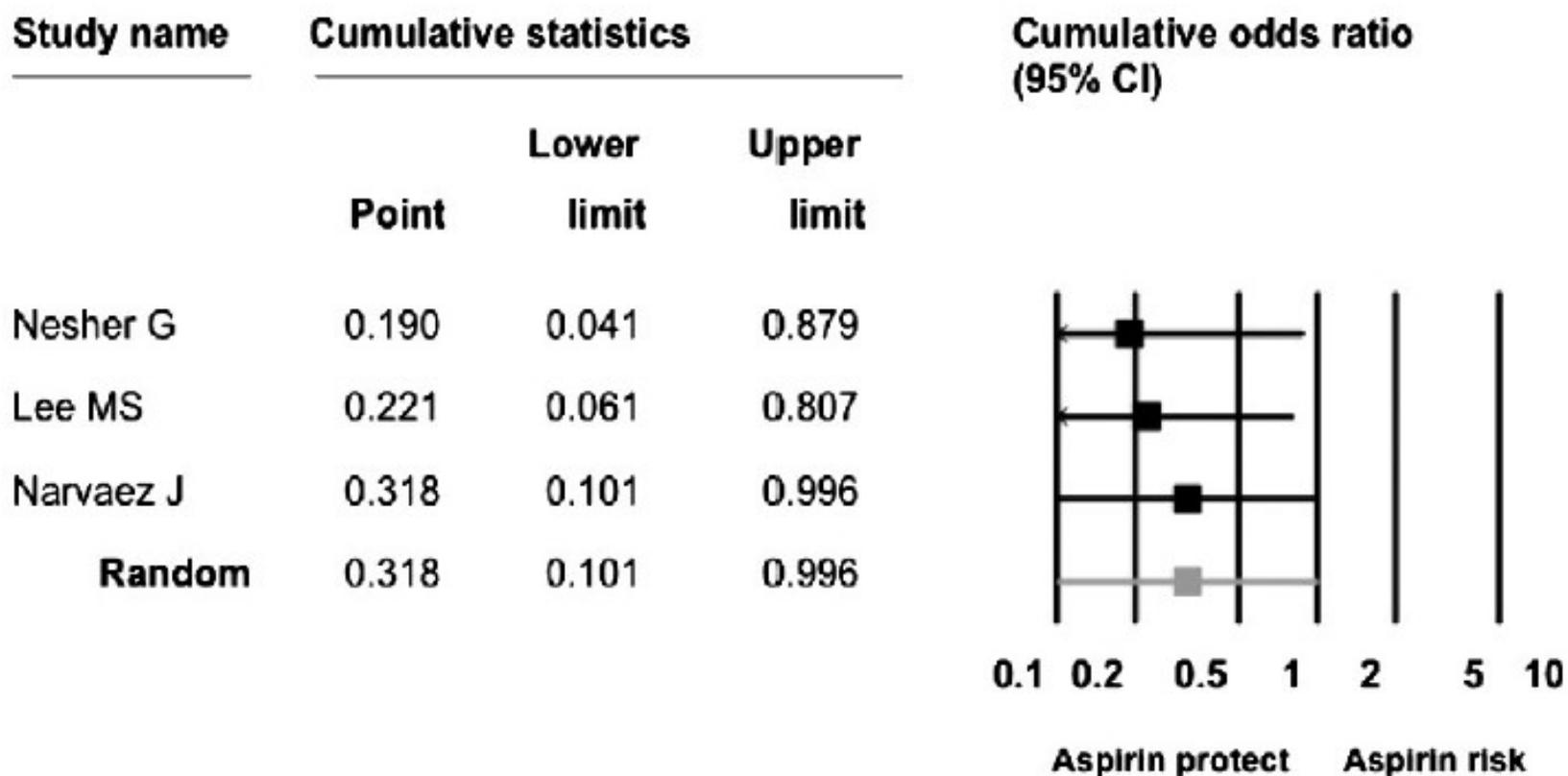
Traitement de l'ACG: les AAP ou anti-coagulants

Risque d'évènements ischémiques avant diagnostic d'ACG



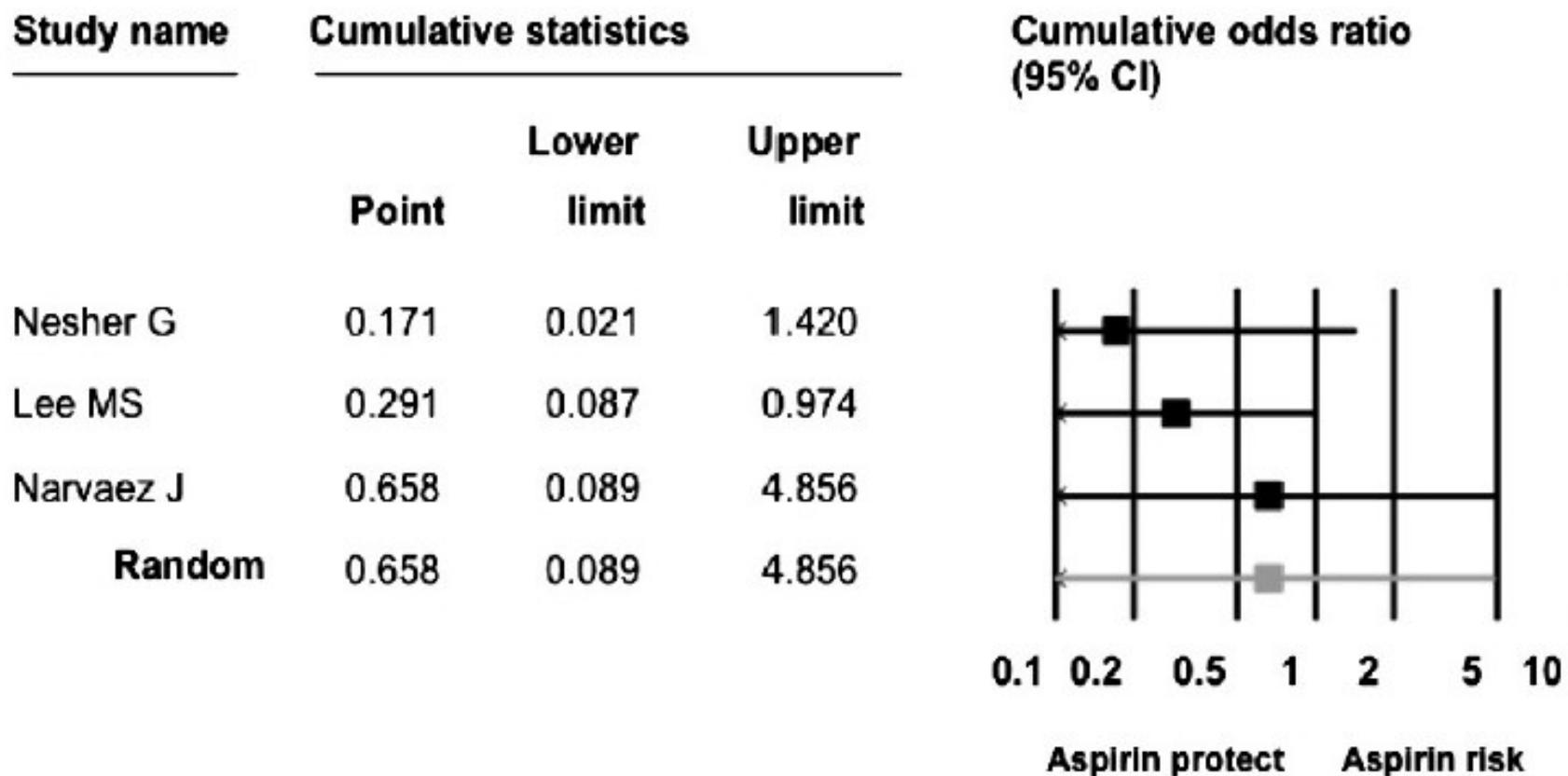
Traitement de l'ACG: les AAP ou anti-coagulants

Risque d'évènement ischémique avant/après diagnostic d'ACG



Traitement de l'ACG: les AAP ou anti-coagulants

Risque hémorragiques

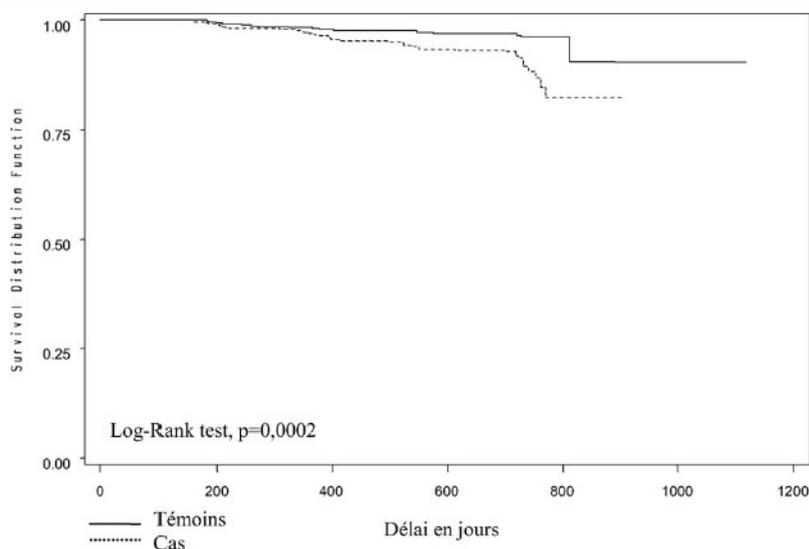


Traitement de l'ACG: les AAP ou anti-coagulants

Cohorte de 432 patients et de 483 contrôles suivis pendant 24 mois
Témoins tirés au sort au sein de la population générale

Incidence des accidents cardiovasculaires chez les cas et témoins après 24 mois de suivi (méthode de Kaplan-Meier, comparaison par le test du log-rank)

Événements	Cas (<i>n</i> = 432)			Témoins (<i>n</i> = 483)			<i>p</i>
	<i>n</i>	T. expo	/1000PA	<i>n</i>	T. expo	/1000PA	
Accidents cardiovasculaires	35	690,2	50,7	17	881,6	19,3	0,0002
Accidents neurologiques	20	695,4	28,7	6	890,9	6,7	0,0004
AVC	13	698,7	18,6	5	892,4	5,6	0,011
AIT	7	702,3	9,9	2	892	2,2	0,032
Accidents cardiaques	12	701,4	17	8	886,9	9	0,09
Angor	7	702,8	9,9	8	886,9	9	0,66
IDM	5	704,1	7,1	0	893,9	0	0,009
AOMI	5	702,8	7,1	3	891,9	3,4	0,28
Décès	40	696,5	57,4	30	888,3	33,8	0,026



Survenue des évènements cardio-vasculaires

Traitement de l'ACG: les AAP ou anti-coagulants

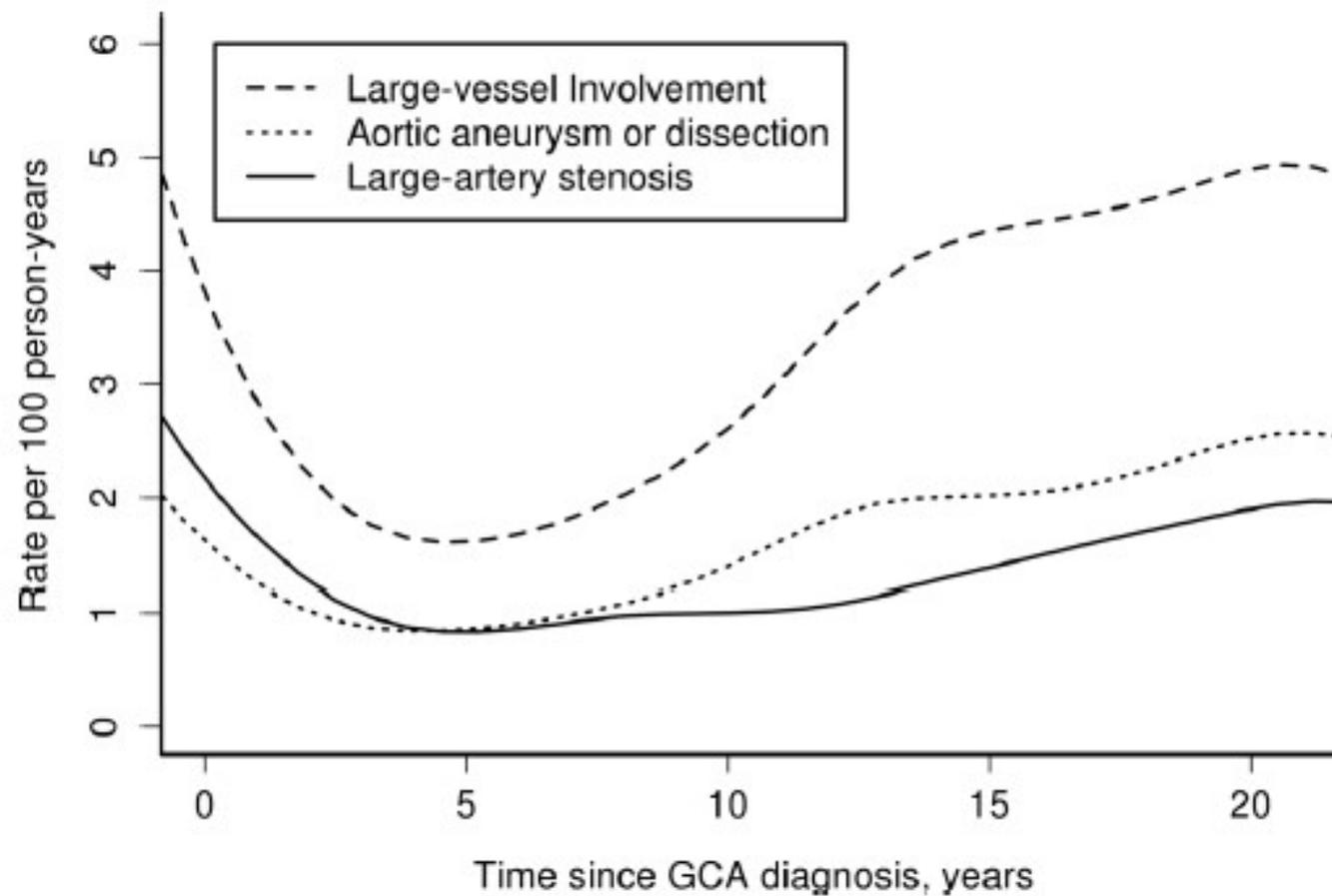
Les complications ophtalmiques surviennent au diagnostic mais de rares cas sont décrits jusqu'à 1 mois après l'initiation de la corticothérapie

Recommandation EULAR : associer un antiagrégant plaquettaire chez les patients atteints d'ACG en l'absence de contre-indication

Aucune donnée claire pour les anti-coagulants

Les complications de l'ACG: évolution anévrysmale

Risque évolutif à long terme: anévrysme et sténose des artères en particulier aortique

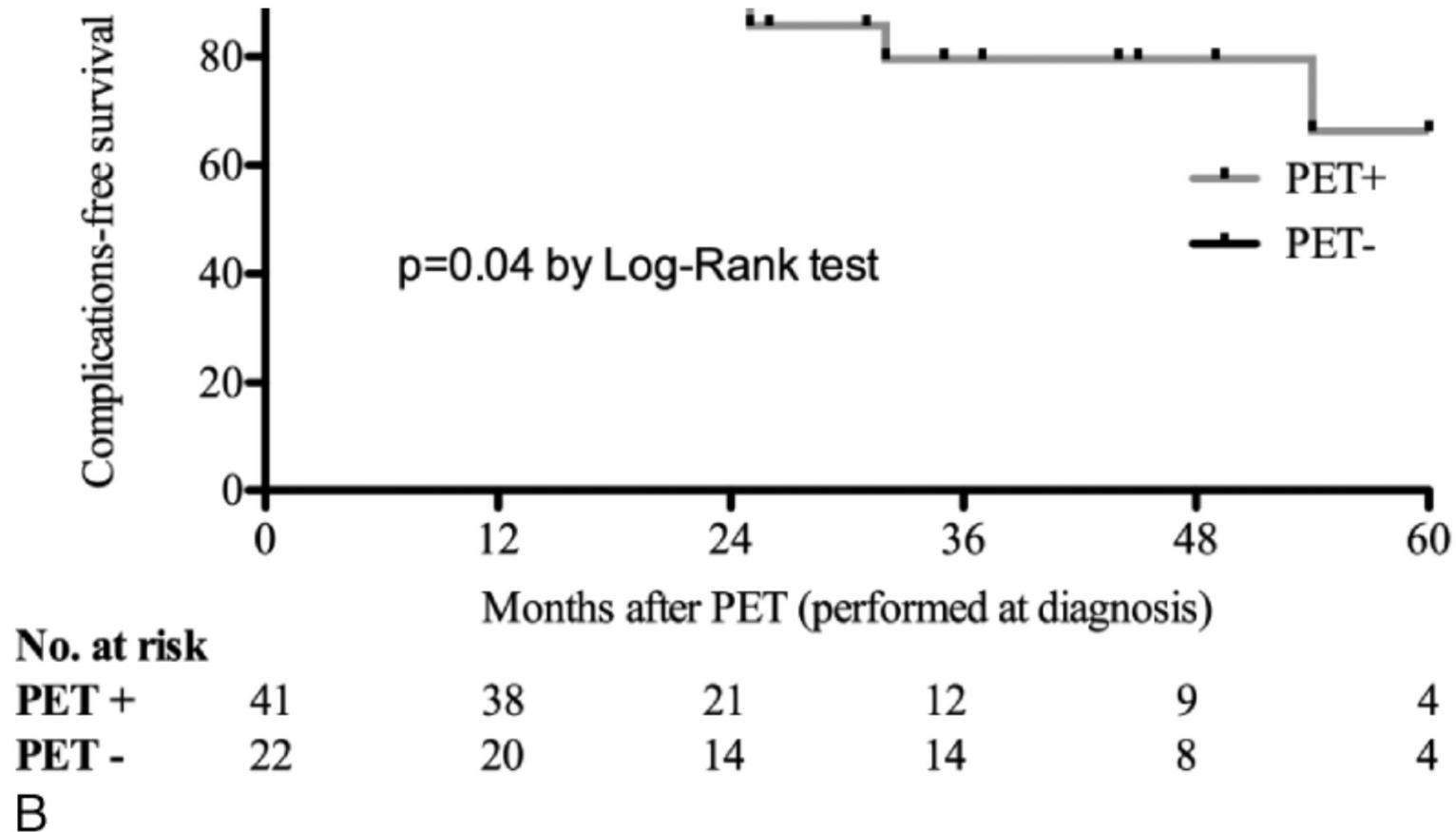


Les complications de l'ACG: évolution anévrysmale

Comment la dépister ?, 46 patients ayant eu un PET et un scan 47 mois plus tard en moyenne

Aortic dimensions (mean \pm s.d.)	FDG-uptake negative	FDG-uptake positive	<i>P</i> -value
Diameter of the ascending aorta (mm)	37.0 \pm 2.8	40.4 \pm 6.9	0.025
Diameter of the aortic arch (mm)	30.1 \pm 3.6	31.2 \pm 3.6	0.281
Diameter of the descending aorta (mm)	30.6 \pm 4.0	33.5 \pm 5.3	0.044
Volume of the thoracic aorta (cm ³)	253 \pm 51	301 \pm 81	0.029
Diameter of the suprarenal abdominal aorta (mm)	23.5 \pm 3.0	25.5 \pm 3.3	0.094
Diameter of the juxtarenal abdominal aorta (mm)	21.7 \pm 2.5	22.8 \pm 2.1	0.192
Diameter of the infrarenal abdominal aorta (mm)	20.0 \pm 2.7	21.1 \pm 3.6	0.629
Volume of the abdominal aorta (cm ³)	63 \pm 19	64 \pm 14	0.925

Les complications de l'ACG: évolution anévrysmale



Les complications de l'ACG: évolution anévrysmale

Le dépistage de l'anévrysme aortique n'est pas consensuel, ni sur le délai ni sur les modalités de dépistage

Proposition d'une imagerie aortique au diagnostique et dans le suivi à 2 et 5 ans puis tous les 5 ans

Prendre en compte le risque opératoire dans cette attitude

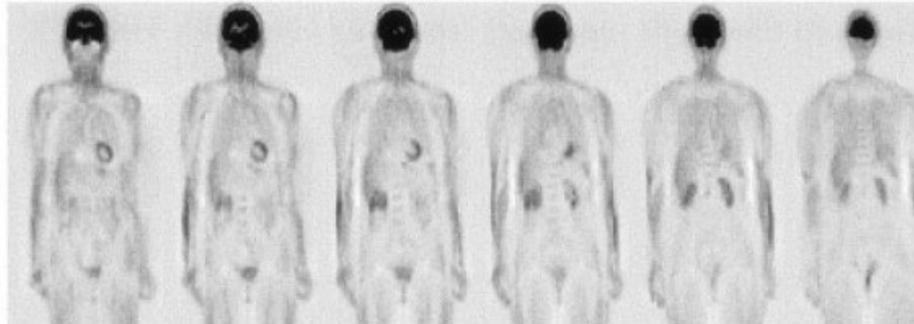
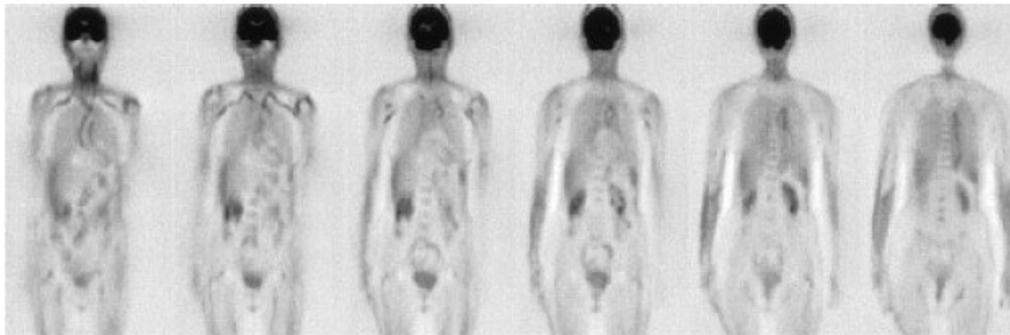
Question : les atteintes aortiques par les différentes modalités de dépistage sont-elles équivalentes ?

Modalités de suivi

Basé sur la clinique et le syndrome inflammatoire (CRP et fibrinogène).

Définition des rechutes ? Objectif de sd inflammatoire ?

Pas indiqué de réaliser des imageries, notamment PET-scanner dans le suivi de l'ACG



Mais persistance d'une fixation chez certains patients

Signification inconnue

Conclusion

Une symptomatologie simple mais parfois trompeuse

Un diagnostic aisé mais sans critère formel. Que penser des maladie de Horton diagnostiquée sur un PET-scanner, même maladie ?

Un traitement quasi exclusivement constitué par les corticoïdes mais y associer AAP

Un pronostic bon mais un suivi à long terme non consensuel



CENTRE DE REFERENCE GROUPE I
MALADIES AUTO-IMMUNES ET MALADIES SYSTEMIQUES RARES
Vascularites, Sclerodermies Systemiques,
Histiocytose langerhansienne non pulmonaire de l'adulte

www.maladiesautoimmunes-cochin.org



www.vascularites.org

