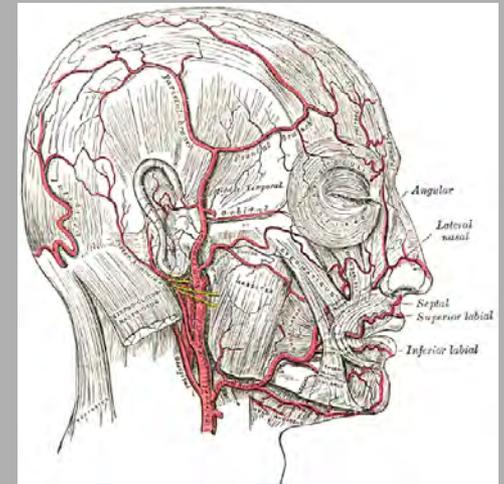


Les nouveautés dans l'artérite gigantocellulaire (GCA)

Daniele ALLALI

Cheffe de clinique SIA, HUG

20.02.2020



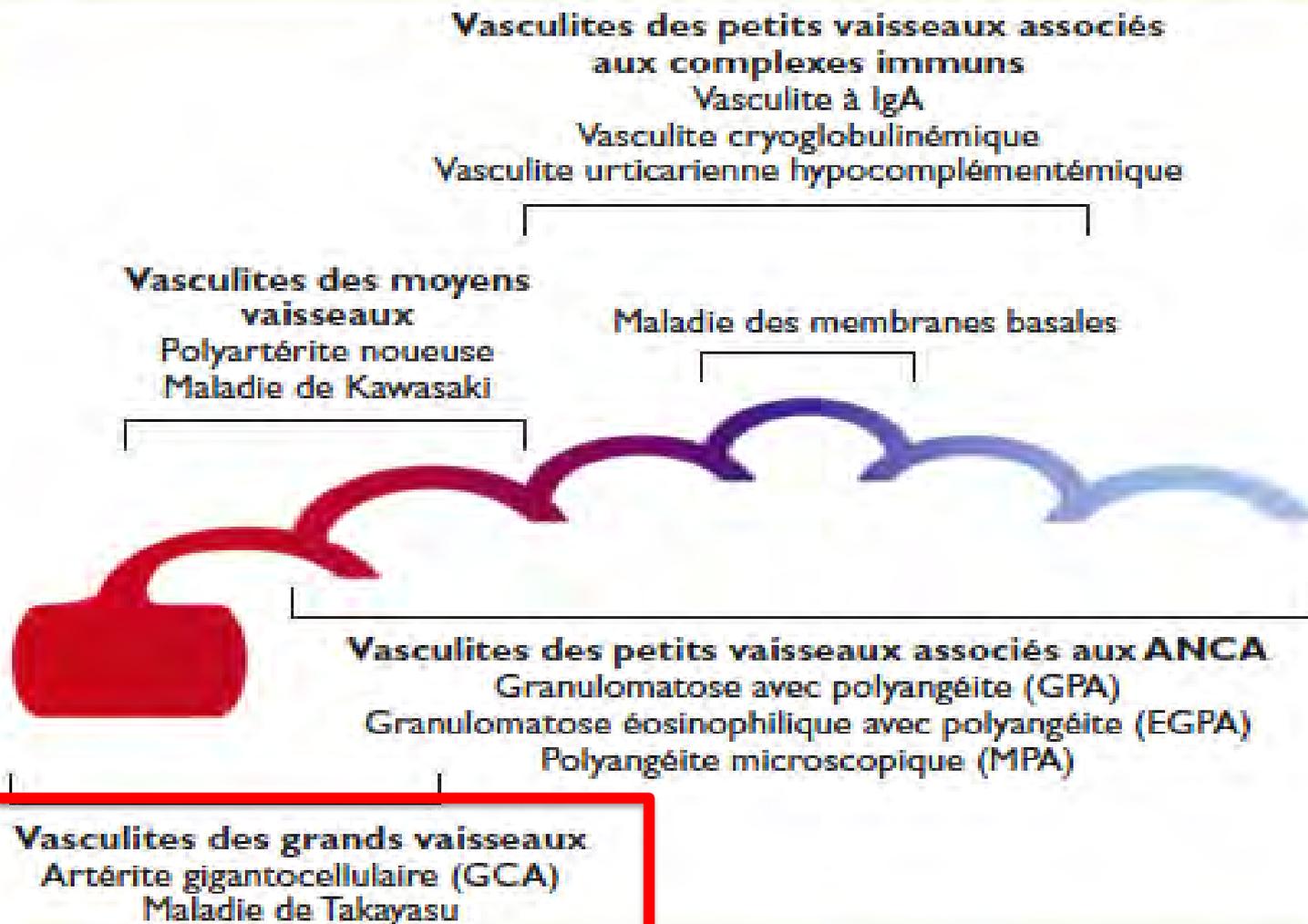
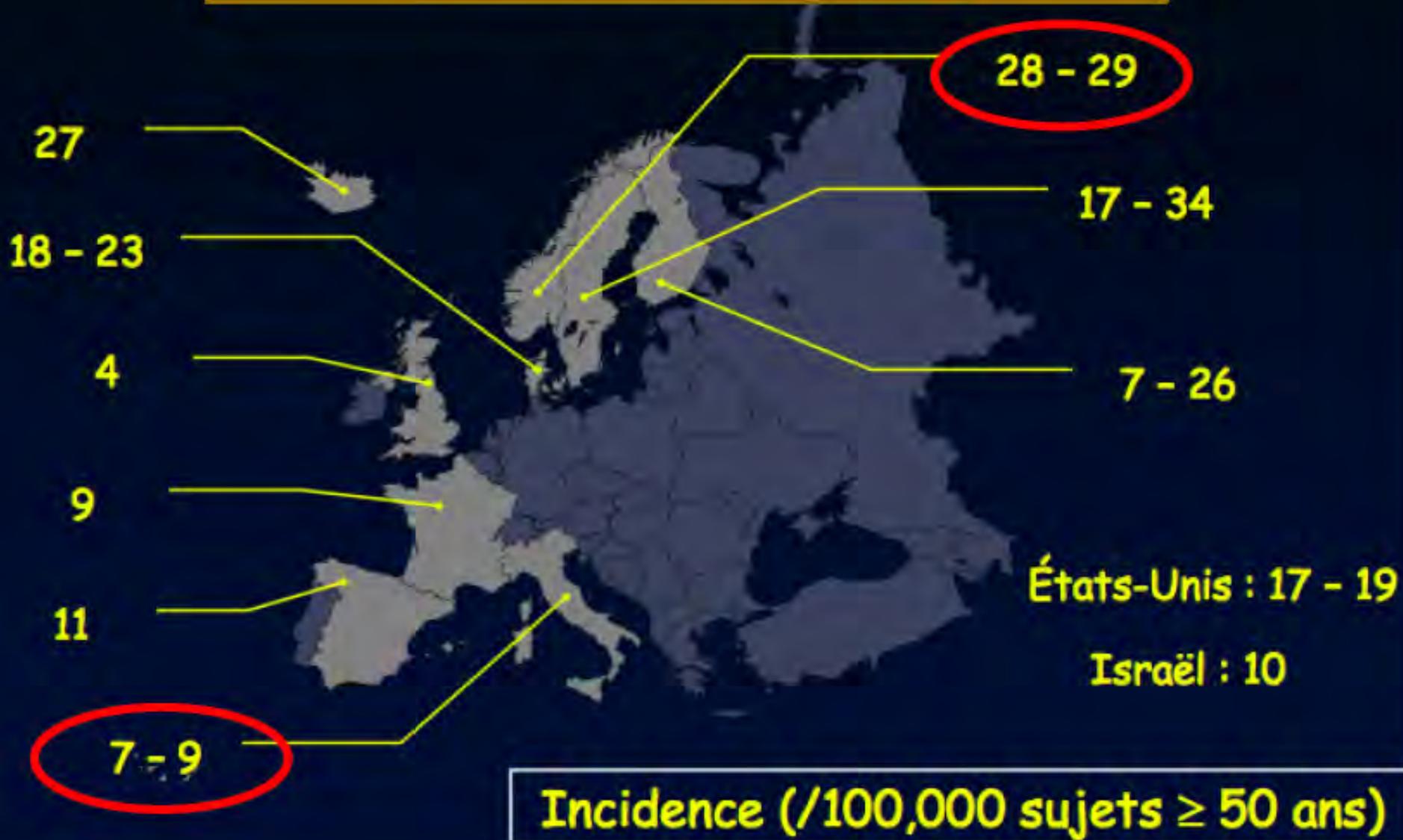
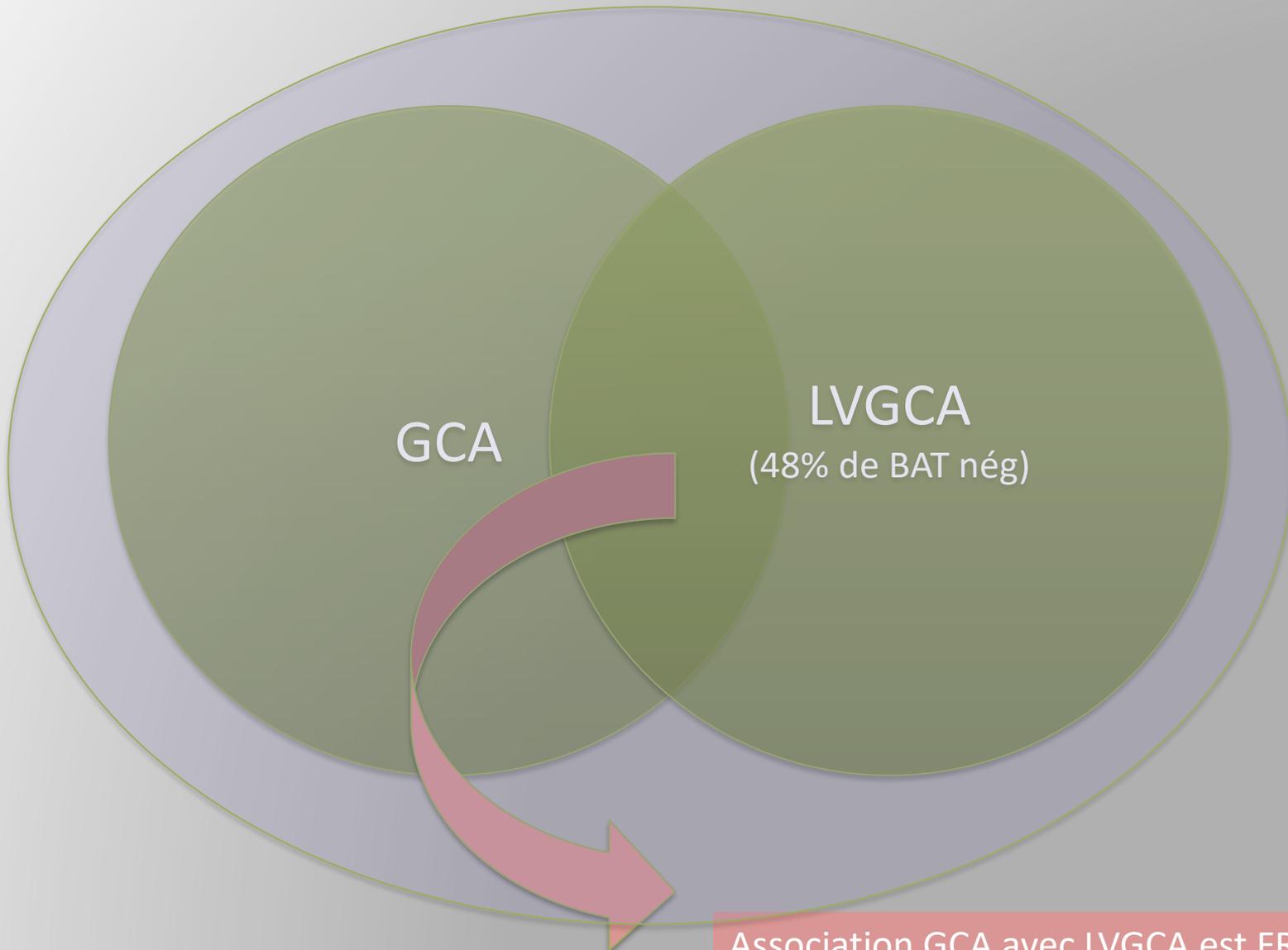


Figure 1. Classification des vascularites basée sur la taille des vaisseaux touchés¹

Gradient Nord - Sud



*80% des autopsies montrent une atteinte des grands vaisseaux chez GCA
83% des patients à l'imagerie*



Association GCA avec LVGCA est FREQUENTE

Plan

- Comment on pose le diagnostic de GCA en 2020?
- Quels examens radiologiques a-t-on à disposition
- Quelles sont les recommandations thérapeutiques

Clinique

Homme, 81 ans

02.2017

- Hémicranie d, amputation du champ visuel g, et fièvre
- CRP à 120mg/l
- VS 50mm/h

Femme, 75 ans

03.2018

- Fatigue, perte de poids, EF depuis 2 semaines persistants, myalgies MI ddc
- CRP>300mg/l
- VS > 100mm/h

GCA

COMMENT POSER LE DIAGNOSTIC

Critère ACR 1990

- âge ≥ 50 ans
- céphalées localisées d'apparition récente
- palpation des a. temporales douloureuse
- diminution du pouls
- VS ≥ 50 mm/h

BAT

Bilatérale non recommandés

A suspected diagnosis of LVV should be confirmed by imaging (ultrasound* or MRI^b for temporal or other cranial arteries, ultrasound, CT, PET-CT or MRI for the aorta/extracranial arteries^b) or histology (TAB*)

^a1b

^aA

^a100

9.5±0.9

^b2b

^bB

^b100

9.3±1.2

^a3

^aC

^a100

9.6±0.8

sans cellules géantes)

> 3

Imagerie

Clinique

Homme, 81 ans

- Hémicranie d, amputation du champ visuel g, et fièvre
- CRP à 126 mg/l
- BAT: artérite temporale

**Artérite géantocellulaire
retenue**

Femme, 75 ans

- Fatigue, perte de poids, EF depuis 2 semaines persistants, myalgies MI ddc
- CRP > 300 mg/l
- BAT: négative

Diagnostic différentiel de la GCA-LVGCA

Hématologique	Rhumatologique	Infectiologique	Vasculaire
Amyloidose, MM	Autres vasculites: Behcet, PAN, AAV, Takayasu Ou vasculite associée à auto- immune disease	Syphilis	athérosclérose
Erdheim-Chester	Fibrose rétropéritonéale	EBV, CMV,	
	IgG4 RD	...	
	Aortite idiopathique		

GCA

METHODE RADIOLOGIQUE DE DIAGNOSTIC

	signe	sensibilité	spécificité	Pronostic	Disparition des signes
BAT	Histiocytes, cellules géantes (75% des BAT) a la jonction intima-media, inflammation transmurale, inflammation adentice	31-91% 39% 58% si GCA EC	100%		10d
US	<p><u>Société de chirurgie thoracique + cardiologie: (2010)</u> AngioCT ou IRM pour toute nouvelle GCA au vu de la fréquence de l'atteinte aortique</p>				
IRM 3T					
AngioCT (étude)					
PET CT (2études)	PRISE DE FDG → activité	67%*-77%**	66*-100%**	-Captation 3-6mois: xx -Captation de l'aorte: prédit dilatation	3d (dim 10-15% après 3j, 40% après 10j)

*sensi/speci comparé à un dx clinique de GCA

** comparé à une BAT

XX: pas pronostic de rechute

Koster M et al, Rheumatology 2018;57:ii32ii42

Dejaco C, et al. Ann Rheum Dis 2018;77:636–643

Duftner C, et al. RMD Open 2018

Luqmani, HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT 2016

CT des artères temporales

- 14 patients avec un CT pour une suspicion d'AVC vs contrôle:
 - aspect flou de la paroi des artères temporales associé à un rehaussement périvasculaire était observé chez 10 (71 %) patients avec une ACG et seulement chez 2 (14 %) contrôles.
- L'angioscanner avec évaluation des artères temporales
 - une sensibilité de 71,4 % (IC95 % : 41,9 %–91,6 %)
 - une spécificité de 85,7 % (IC95 % : 57,2 %–98 %)
 - une valeur prédictive positive de 83,3 % (IC95 % : 57,1 %–95 %)
 - une valeur prédictive négative de 75 % (IC95 % : 56,1 %–87,6 %)

A évaluer dans le futur

PET CT pour évaluer les artères temporales

- 1^{ère} étude cas-contrôle: évaluation des territoires maxillaire, temporale, vertébrale:
 - La sensibilité de la TEP est ainsi à 89 %, lorsque les 3 territoires sont analysés par rapport à la BAT servant de méthode de référence.
 - Si uniquement territoires temporaux, sensibilité à 51% de la TEP par rapport à la BAT servant de référence

Cliniques

Homme, 81 ans

- Hémicranie et amputation du champ visuel g, et fièvre
- CRP 126 mg/l
- BAT: artérite temporale
- CT aorte: athéromatose diffuse de l'aorte

Artérite gigantocellulaire
retenue

Femme, 75 ans

- Fatigue, perte de poids, EF depuis 2 semaines persistante
- CRP 126 mg/l
- PET CT: Hypermétabolisme diffus du réseau artériel des membres inférieurs

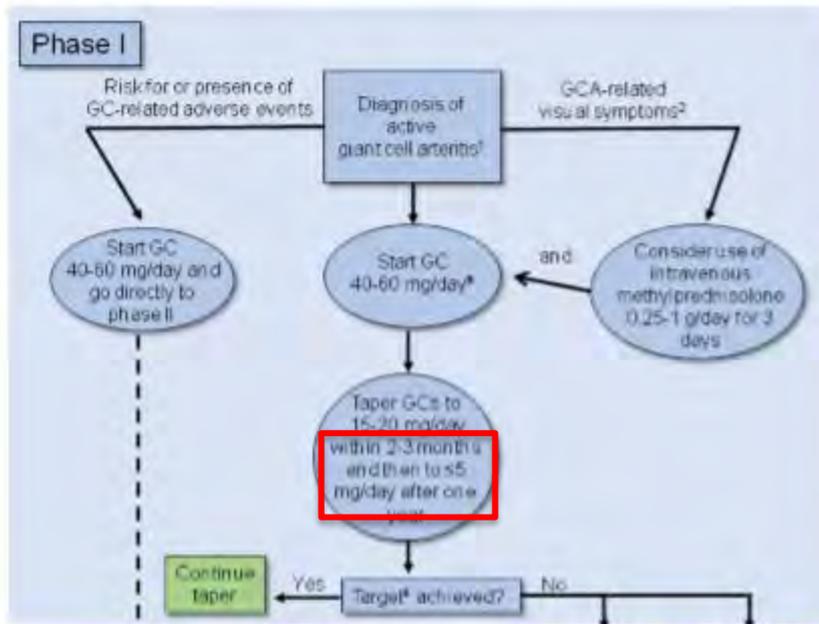
Artérite gigantocellulaire
retenue

Recommandation EULAR 2018 dans l'imagerie pour GCA

- l'imagerie des gros vaisseaux doit de préférence être réalisée avant la mise en route du traitement **avant la mise en route du traitement ou, à défaut, le plus tôt possible**
- l'imagerie des artères temporales doit reposer en premier lieu sur l'US. Mais à défaut, **doit reposer en premier lieu sur l'US. Mais à défaut, une IRM haute résolution des artères crâniennes**
- l'évaluation des gros vaisseaux peut se faire indifféremment par angioscanner, IRM, PE **rechute de GCA, une imagerie des gros vaisseaux peut être utile**
- Si suspicion de rechute de GCA, **une imagerie des gros vaisseaux peut être utile,** sans préférence
- **Pas d'imagerie des gros vaisseaux en routine si rémission**
- Si atteinte des gros vaisseaux, une imagerie peut être réalisée pendant le suivi pour évaluer les dommages structuraux (occlusions, dilatations).
 - L'angioscanner, IRM ou US et l'échographie sont conseillés.
 - choix de la technique et la fréquence de surveillance adaptées à chaque patient

ET LE TRAITEMENT...

2018 EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF GIANT CELL ARTERITIS



CORTICOIDES:
 pierre angulaire du traitement

**34-75% des patients sous GC seul
rechutent**

Cliniques

Homme, 81 ans

02.2017

- Hémicranie d, amputation du champ visuel g, et fièvre
- CRP à 120mg/l
- BAT: artérite temporale
- CT aorte: athéromatose diffuse de l'aorte
- Solumédrol 500mg, 3j, puis Prednisone 1mg/kg

Femme, 75 ans

03.2018

- Fatigue, perte de poids, EF depuis 2 semaines persistants, myalgies MI ddc
- CRP>300mg/l
- BAT: négative
- PET CT: Hypermétabolisme diffus du réseau artériel des membres inférieurs
- Solumédrol 500mg 3j, puis Prednisone 40mg/j

**Anti-TNF
alpha:**

(IFX, ADA, Etanercept)
Pas efficace pour
l'induction en
rémission

Sirukumab
(fully human IgG1
anti IL6)
Phase 3 annulée

Gevokizumab
(anti-IL1beta)
En cours

Anakinra
(anti-IL1r)
En cours

Sarilumab
(anti-IL6R)
En cours

Baricitinib
(anti-JAK1-2)
Phase 2 open label
En cours

Azathioprine
RCT31 pts; Small but
statistically significant
decrease in mean
prednisolone dose at 1
year—20 people
completed study

leflunomide
An open-label study , 23pts
observed cumulative
steroid dose and number of
relapses and showed it may
be a good alternative

Methotrexate

Tocilizumab
(anti-IL6)

Abatacept
(CTLA4
recombinant)

Ustekinumab
(antiIL12-IL23)

MTX meta-analyse

- 3 RCT:
 - 1^{ère}: 21 patients: négative, MTX pas supérieur au placebo
 - 2^{ème}: 50 patients: positive, MTX supérieur au placebo pour les rechutes
 - 3^{ème}: 98 patients: négative
- Méta-analyse des 3-(161 patients):
 - Petit rôle du MTX pour diminuer rechutes et doses cumulées de GC sur 48 semaines

Tocilizumab: Lancet 2016

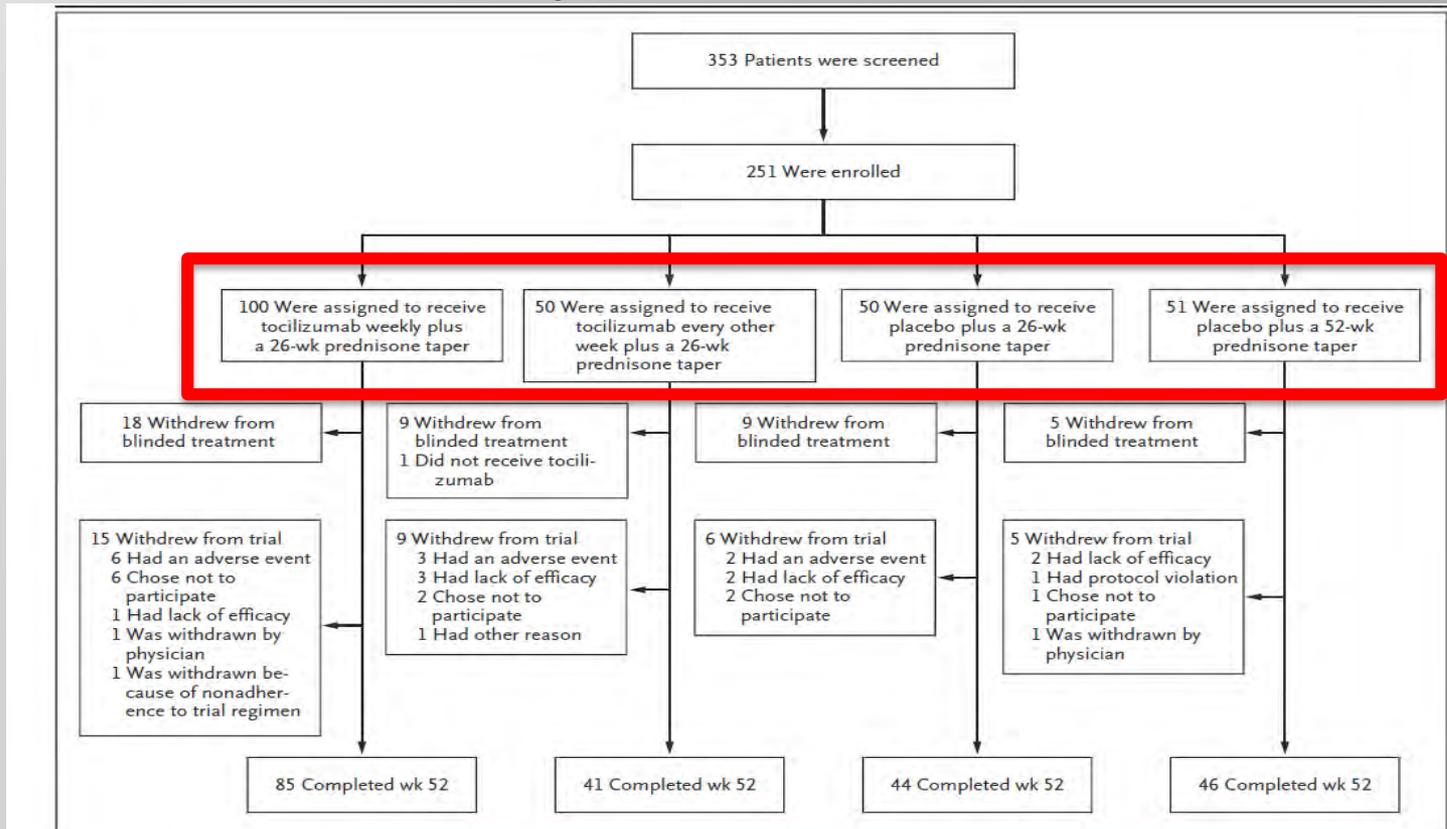
- Monocentrique, phase II
 - 30 patients, 23 initiaux, 7 rechutes
 - Randomisation: 20 tocilizumab, 10 placebo, 8mg/kg/mois pendant 1 an, IV + 1mg/kg sevré à la 36^{ème} semaine (*Eular: 15-20mg après 8-12Sem, 5mg après 52sem*)
 - **Obj primaire:** % de rémission de patients à 12Sem avec prednisone 0,1mg/kg/j
(absence de signes d'ACG et **vitesse de sédimentation VS et CRP normales**)
 - **85% Toci vs 40% placebo en rémission ($p < 0,03$)**
 - **Toci: épargne cortisonique à 52semaines**

Les limites

- Tocilizumab donné en aveugle mais:
 - Résultats de laboratoire connus du prescripteur (CRP en particulier)
- Rapidité du sevrage des stéroïdes (comparé à recommandation) → augmentation du nombre de rechute dans le groupe placebo
- Pas de recul de ce qui se passe à l'arrêt du tocilizumab (résultat présenté à 52semaines)

Tocilizumab NEMJ 2017

- 251 patients, RCT, multicentrique phase III
– 47% nouveaux patients, 53% rechutes

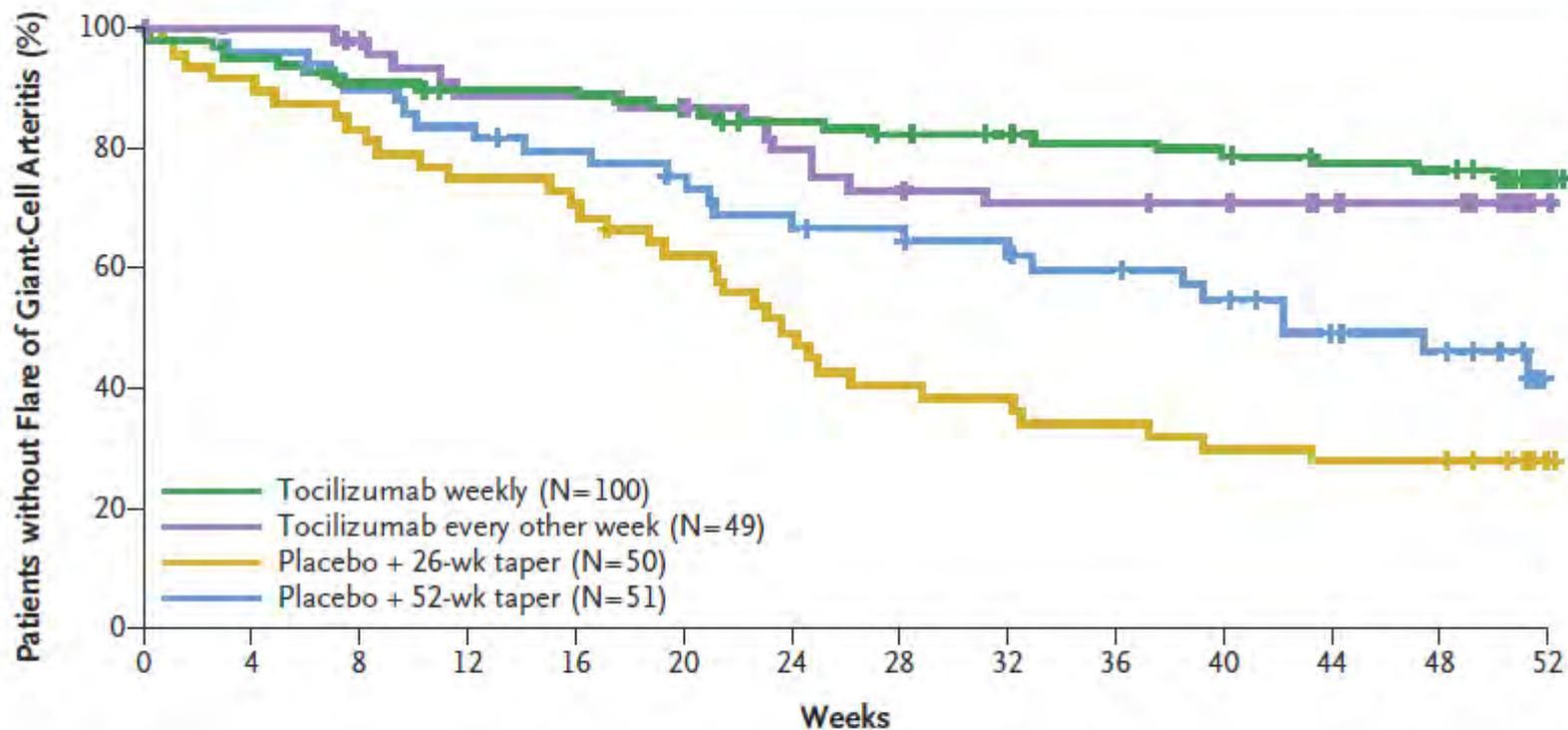


Tocilizumab: NEMJ 2017

- Obj primaire: % rémission (pas de signe clinique, CRP<10mg/l), sans rechute à 52semaines
 - Médecins prescripteurs aveugle de la CRP (lab assessor informe le prescripteur si anomalie)
 - Rechute: VS> 30mm/h ou signe clinique attribuable nécessitant augmentation de prednisone

Table 2. Efficacy at Week 52 in the Intention-to-Treat Population.*

Outcome		Tocilizumab Every Other Week (N=49)	Placebo + 26-Wk Taper (N=50)	Placebo + 52-Wk Taper (N=51)
Sustained remission with a CRP concentration of 1 mg/dL or less	Toci toutes les sem: 56% en rémission à 52sem	26 (53)	7 (14)	9 (18)
Patients with sustained remission at wk 52, excluding normalization of CRP concentration — no. (%)		39 (12 to 66)	—	—
Primary outcome: unadjusted difference in rate of sustained remission vs. placebo + 26-wk taper (99.5% CI) — percentage points†				
P value		<0.001		
Key secondary outcome: unadjusted difference in rate of sustained remission vs. placebo + 52-wk taper	Toci toutes les 2 sem: 52% en rémission à 52 sem	35 (10 to 60)	—	—
P value		<0.001		
Sustained remission, excluding normalization of CRP concentration to protocol-defined criteria				
Patients with sustained remission at wk 52, excluding normalization of CRP concentration — no. (%)		27 (55)	10 (20)	17 (33)
Sensitivity analyses				
For primary outcome of sustained remission vs. placebo + 26-wk taper	Placebo sevrage 26sem: 14%	35 (8 to 62)	—	—
P value		<0.001		
For key secondary outcome of sustained remission vs. placebo + 52-wk taper		22 (-6 to 49)	—	—
P value		0.03		
Cumulative prednisone dose				
Expected cumulative dose —				
Median		1442	1337	2608
Range		332 to 2632	952 to 2632	822 to 3902
Actual cumulative dose —	Obj 2ndaire: Placebo sevrage 52sem: 18%			
Median		1862	3296	3818
Range		295 to 9912	932 to 9778	822 to 10,698
P value vs. each placebo group		<0.001		<0.001



No. at Risk

Tocilizumab weekly	100	93	88	85	85	81	77	74	71	69	67	64	63	5
Tocilizumab every other week	49	47	45	40	40	39	35	32	30	30	29	26	24	2
Placebo + 26-wk taper	50	44	40	36	34	29	23	19	18	16	14	13	13	3
Placebo + 52-wk taper	51	48	44	41	38	35	32	30	28	25	22	17	15	0

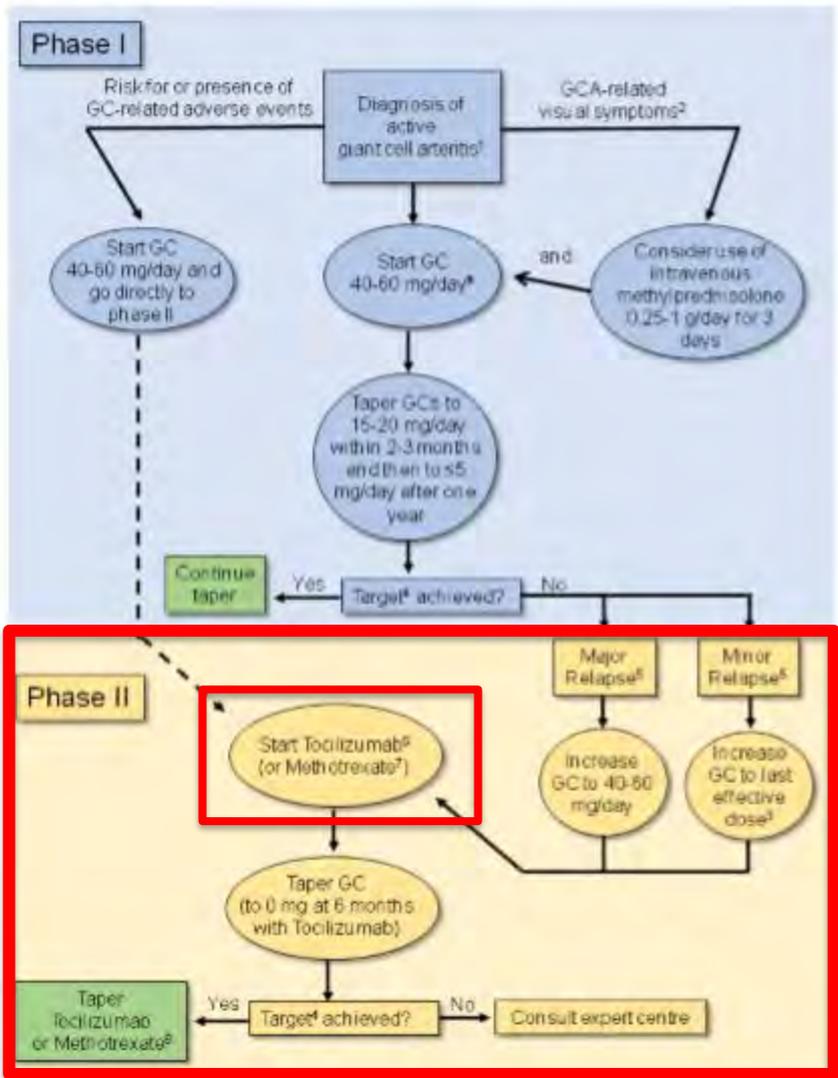
Oui tocilizumab **mais pas au détriment des stéroïdes!**

- Effet suspensif? Pas d'idée sur le suivi des patients à l'arrêt → étude CH 2016¹
 - Tocilizumab= bloque récepteur soluble et membranaire → élévation du taux d'IL-6, à l'arrêt risque de poussée??
 - Durée du traitement?
- Réservé aux patients à risque de toxicité des CS?
- Cave: neutropénie, infection, tests hépatiques, cholestérol, thrombopénie
- Comment suivre l'activité? Pas de paramètre biologique. Osteopontine serique?²

TCZ et suivi?

- 1/3 des patients rechutent après l'arrêt du traitement → bcp avec paramètres inflammatoires normaux.
 - GCA crânienne: US pour suivi? Expérience sous TCZ faible
 - LV-GCA: PET-CT pour suivi? (open label, prospective, 15 patients)

2018 EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF GIANT CELL ARTERITIS



Abatacept

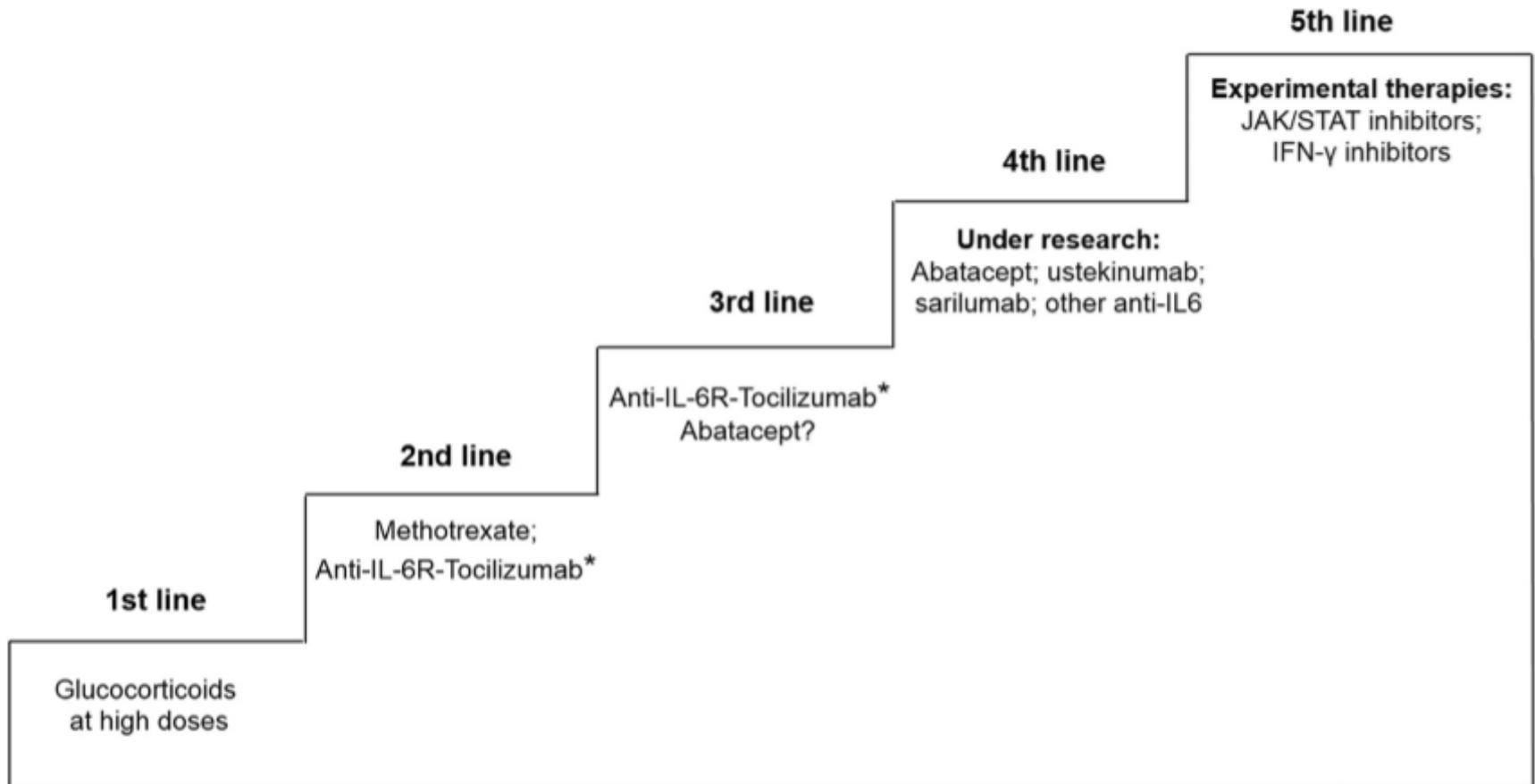
(molécule recombinante CTLA4)

- Diminue l'activation des cellules T
 - 49 patients, Nouveaux GCA ou rechutes:
 - 10mg/kg iv J1-15-29
 - 8^{ème} sem, ad Prednisone
 - S12: placebo ou abatacept IV tous les mois
 - Stop GC à S28 dans les 2 groupes
- Durée de remission plus longue dans le groupe abatacept (9,9mois vs 3,9mois)
 - Obj primaire: rémission à 12 mois: significativement plus élevé dans le groupe abatacept.

Ustekinumab (anti-IL12-IL23)

- Open label, 14 patients avec une durée de maladie de > 30 mois, minimum 2 rechutes
 - Injection 90mg sous cut à 0, w4, w12
 - Pas de rechute sous traitement, présente à l'arrêt
 - W52: diminution significative de la prednisone

Keep in mind: prevention of OP & other complications: calcium, vitamin D, bisphosphonates¹;
chemoprophylaxis of tuberculosis²; vaccination³ (depending on the patient)



¹ In case of osteoporosis or high-risk fracture; ² If positive contact history, positive Mantoux or chest X-ray suggestive of past tuberculosis; ³ Before biologic therapy; * Tocilizumab can be used as a first line therapy associated with glucocorticoids in people with severe comorbidities.



**COMMENT POURSUIVRE LE
TRAITEMENT**

Cliniques

Homme, 81 ans

02.2017

- Hémicranie d, amputation du champ visuel g, et fièvre
- CRP à 120mg/l
- BAT: artérite temporale
- CT aorte: athéromatose diffuse de l'aorte
- Solumédrol 500mg, 3j, puis Prednisone 1mg/kg
- Actuellement 3mg/j, sans rechute

Femme, 75 ans

03.2018

- Fatigue, perte de poids, EF depuis 2 semaines persistants, myalgies MI ddc
- CRP>300mg/l
- BAT: négative
- PET CT: Hypermétabolisme diffus du réseau artériel des membres inférieurs
- Solumédrol 500mg 3j, puis Prednisone 40mg/j
- 2 rechutes, mise sous MTX 15mg/sem, Prednisone 10mg/j

Take home messages

- 3 formes de GCA:
 - Cranienne
 - Gros vaisseaux
 - Les 2
- **Penser aux formes atypiques de GCA**
 - CAVE: > 50 ans, EF sans foyer, vite l'évoquer!!!
- Clinique + imagerie évocatrice, suffisants pour le diagnostic
- **Corticostéroïdes = pierre angulaire du traitement**
- Traitements d'épargne des corticostéroïdes:
 - MTX
 - Tocilizumab
 - Bientôt d'autres (abatacept, ustekinumab, ...)
- CAVE tocilizumab et suivi des paramètres inflammatoires impossible
- Pas de recul sous tocilizumab/CS: quand l'arrêter? Rechutes à l'arrêt?

Merci pour votre attention