

# Artérite à cellules géantes: Un Traitement? Des traitements?

**Jean Marc Ziza**

**Centre de compétence des  
Maladies Auto-immunes Systémiques rares  
Institut de Médecine Interne de l'Est Parisien,  
Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon et  
Fondation Ophtalmologique de Rothschild**

# Conflits d'Intérêts

- Consultant: Novartis
- Congrès: Roche, Médac, Sandoz

# « Reco-ACG »



Original article

## Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA)

B. Bienvenu<sup>a</sup>, K.-H. Ly<sup>b</sup>, M. Lambert<sup>c</sup>, C. Agard<sup>d</sup>, M. André<sup>e</sup>, Y. Benhamou<sup>f</sup>, B. Bonnotte<sup>g</sup>, H. de Boysson<sup>a</sup>, M. de Menthon<sup>h</sup>, O. Espitia<sup>d</sup>, G. Fau<sup>i</sup>, A.-L. Fauchais<sup>b</sup>, F. Galateau-Sallé<sup>j</sup>, J. Haroche<sup>k</sup>, E. Héron<sup>l</sup>, F.-X. Lapébie<sup>b</sup>, E. Liozon<sup>b</sup>, L.-B. Luong Nguyen<sup>h</sup>, J. Magnant<sup>m</sup>, A. Manrique<sup>n</sup>, M. Matt<sup>b</sup>, L. Mouthon<sup>o</sup>, X. Puéchal<sup>o</sup>, G. Pugnet<sup>p</sup>, T. Quemeneur<sup>q</sup>, A. Régent<sup>o</sup>, D. Saadoun<sup>r</sup>, M. Samson<sup>g</sup>, D. Sène<sup>s</sup>, P. Smets<sup>e</sup>, C. Yelnik<sup>c</sup>, L. Sailer<sup>p</sup>, A. Mahr<sup>h,\*</sup>, for the “Groupe d'étude français des artérites des gros vaisseaux (GEFA)”, under the aegis of the “Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI2R)”

# PNDS (2017)

## Protocole National de Diagnostic et de Soins PNDS

### Artérite à Cellules Géantes (Horton)

Ce PNDS a été dirigé par le Professeur Alfred MAHR sous l'égide et avec le partenariat de la Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI<sup>2</sup>R)

**Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI<sup>2</sup>R)**



Avec la collaboration du Groupe d'Etude Français  
des Artérites des gros vaisseaux (GEFA)



# Les Corticoïdes restent incontournables

- **A Condition de bien les prescrire par un médecin habitué à la pathologie**
- **Prednisone**
- **A dose suffisante**
- **Avec une décroissance lente**
- **Pendant 18 mois voire 24 mois**
- **Surveillance CRP, fibrinogène**
- **Mesures complémentaires**
  - **Régime**
  - **Bisphosphonates**
  - **Contrôle PA, Diabète, poids**
- **Traitement d'attaque = prednisone 0,7 mg/kg/j: formes non compliquées; 1 mg/kg/j dans les formes compliquées (atteinte oculaire, dilatation, anévrisme ou dissection aortique ; ischémie d'un membre)**
- **Dose initiale maintenue 2 à 4 semaines**
- **Objectif : contrôler la maladie tout en réduisant progressivement les doses de prednisone, 15 à 20 mg à 3 mois, 7,5 à 10 mg à 6 mois, et 5 mg à 12 mois.**
- **A partir de 5 mg/jour de prednisone, réduire de 1 mg par mois jusqu'à l'arrêt**

# En cas d'atteinte ophtalmologique: Bolus de méthylprednisone

Forme d'ACG	Traitement
Non compliquée	Prednisone 0,7 mg/kg/jour
Atteinte ophtalmologique	Méthylprednisolone 500-1000 mg/jour (pendant 1 à 3 jours avec un relais par prednisone 1 mg/kg/jour) ou prednisone 1 mg/kg/jour ; le traitement doit être débuté immédiatement Aspirine 75 à 300 mg/jour
Aorto-artérite non-compliquée	Prednisone 0,7 mg/kg/jour
Aorto-artérite compliquée	Prednisone 1 mg/kg/jour

# Le traitement débute comme une charge de cavalerie et se finit en guerre de tranchée

- Car il est responsable de nombreuses complications , sources d'une importante morbi-mortalité
- Car il existe de rares cas de cortico-résistance (erreur de diagnostic?)
- Car la cortico-dépendance est fréquente
- Car les récidives sont également fréquentes nécessitant une reprise du traitement

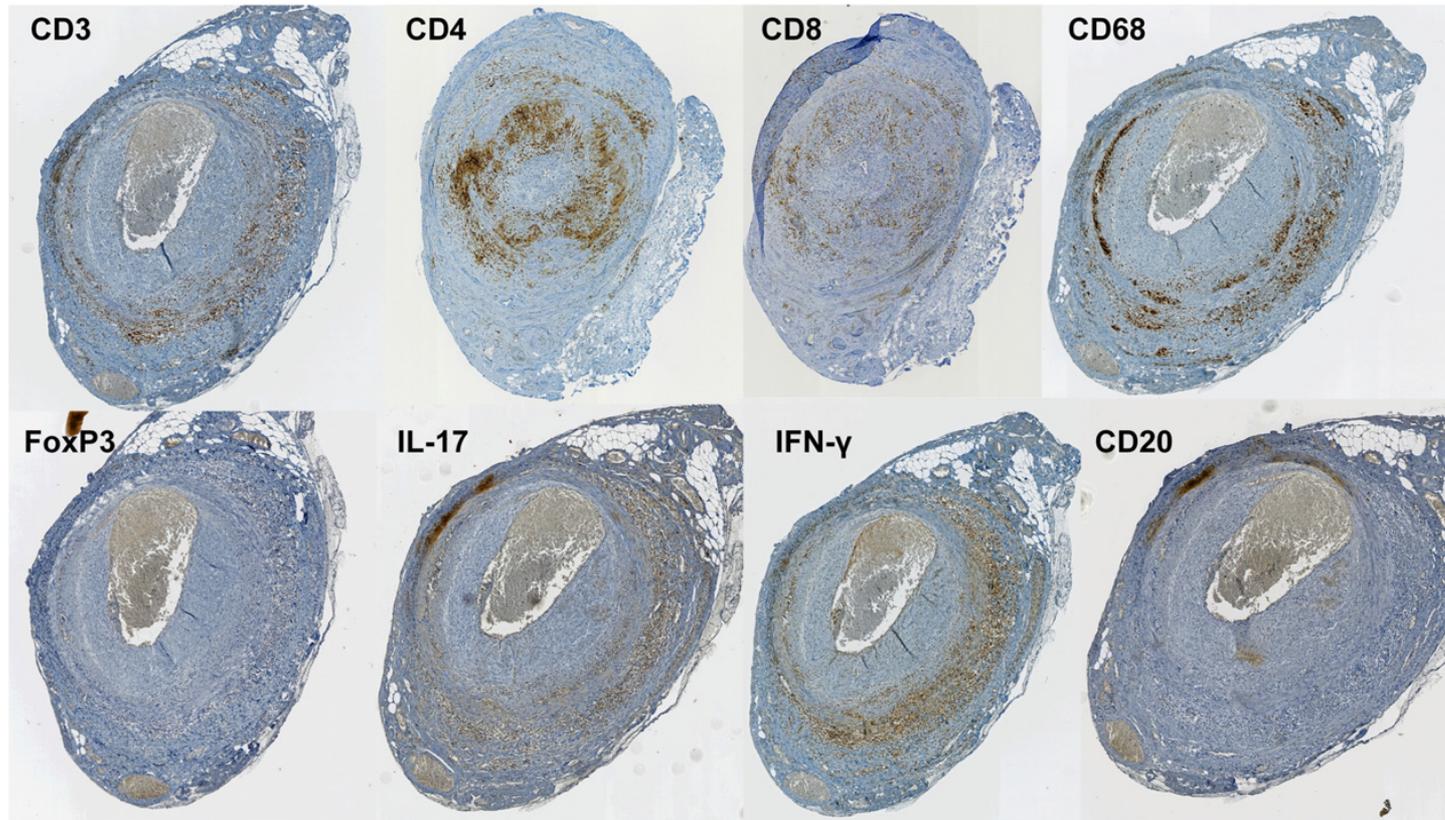
# Complications du traitement corticoïde : L'épargne cortisonique est nécessaire

	Year 0	Year 1	Year 2	Year 3
PMR ± GCA, <i>N</i>	172	121	89	54
Disease duration, years, median (IQR)	0.6 (0.3; 1.0)	1.3 (1.0; 1.9)	2.4 (2.0; 2.8)	3.5 (2.9; 3.8)
ESR (mm/h), median (IQR)	24 (12; 41)	14 (8; 22)	18 (12;30)	21 (14; 30)
GC-related comorbidity				
Osteoporosis, %	9.5	14.3	19.5	19.6
Diabetes mellitus, %	11.6	13.4	14.6	13.7
Hypertension, %	51.7	57.1	63.4	68.6
Cardiac disease, %	15.6	17.9	19.5	19.6

# Rationnel pour l'utilisation d'un « DMARD » dans le Horton (et la PPR)

- Les doses cumulatives de CT excèdent 5000 mg sur plusieurs années. Chaque augmentation de 1000 mg augmente les effets secondaires selon un ratio de 3%.
- 85% des patients ont des effets secondaires.
- Sources de dépenses majeures. (> 80 millions de livres/an)
- Seulement 15 à 20% des patients restent en rémission avec les corticoïdes seuls
- Les études observationnelles rapportent des poussées chez 34 à 62% des patients

# Traitement de la maladie de Horton: Les cibles potentielles

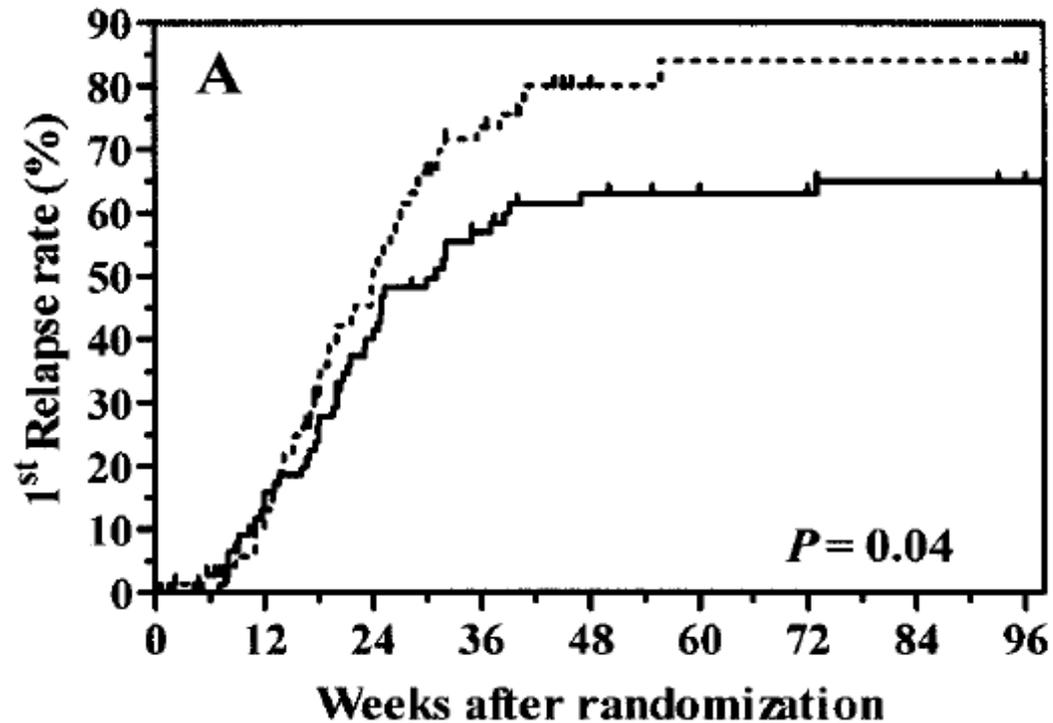


- Immunohistochemistry analyses of a temporal artery biopsy from a patient affected by GCA. Positive cells appear in brown, showing an infiltration of the arterial wall by T cells (CD3), with a majority CD4+ T cells and a few CD8+ T cells, macrophages (CD68), Th17 cells (IL-17), Th1 cells (IFN- $\gamma$ ).

10 ➤ By contrast, very few Treg cells (FoxP3) and almost no B cells (CD20) are observed.

# Le Méthotrexate

**MTX**  
7,5 à 15 mg/s

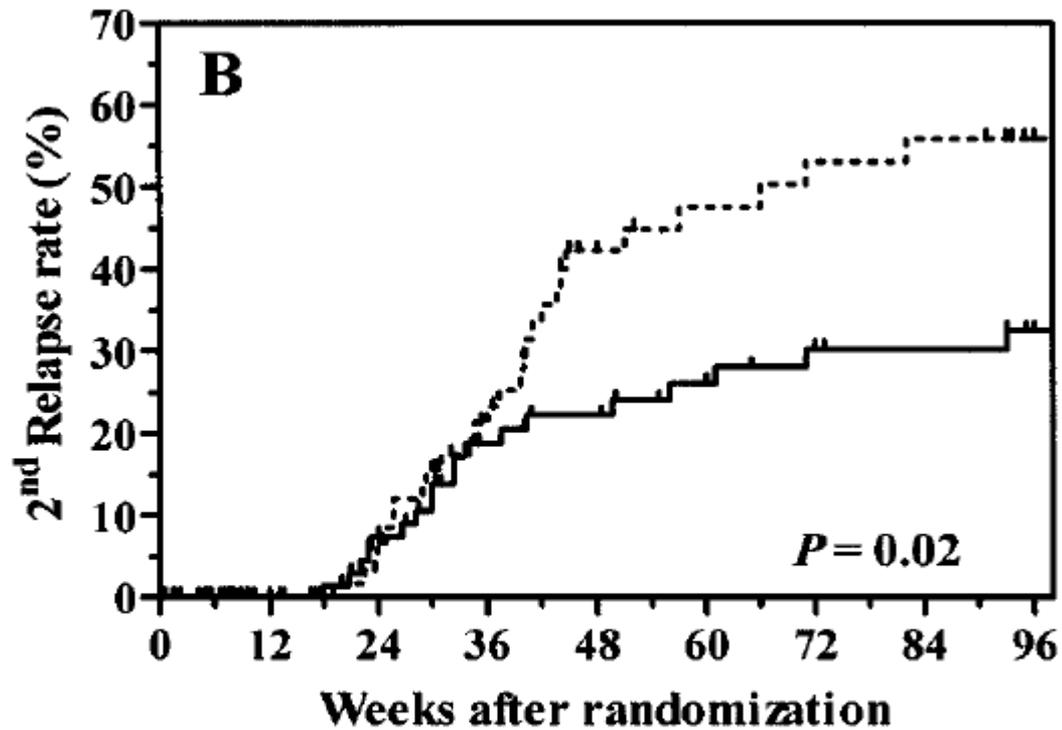


**No. at risk**

Methotrexate	84	63	44	29	23	20	19	17	15
Placebo	77	59	31	14	5	4	3	3	2

# Le Méthotrexate

MTX  
7,5 à 15 mg/s



No. at risk

Methotrexate

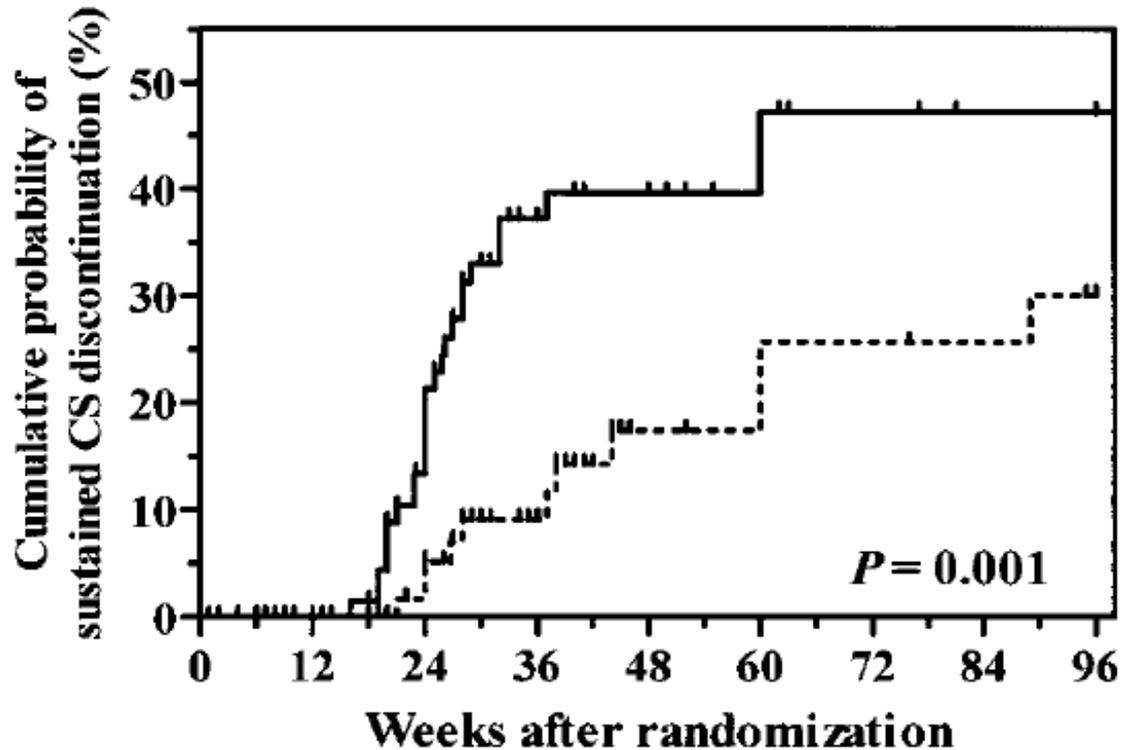
84 72 60 48 43 36 32 29 26

Placebo

77 67 55 39 22 19 17 16 11

# Le Méthotrexate

MTX  
7,5 à 15 mg/s



No. at risk

Methotrexate

84

72

54

27

21

15

12

10

9

Placebo

77

68

56

37

22

19

18

17

14

# Azathioprine (Imurel)

## 31 PMR or GCA or both

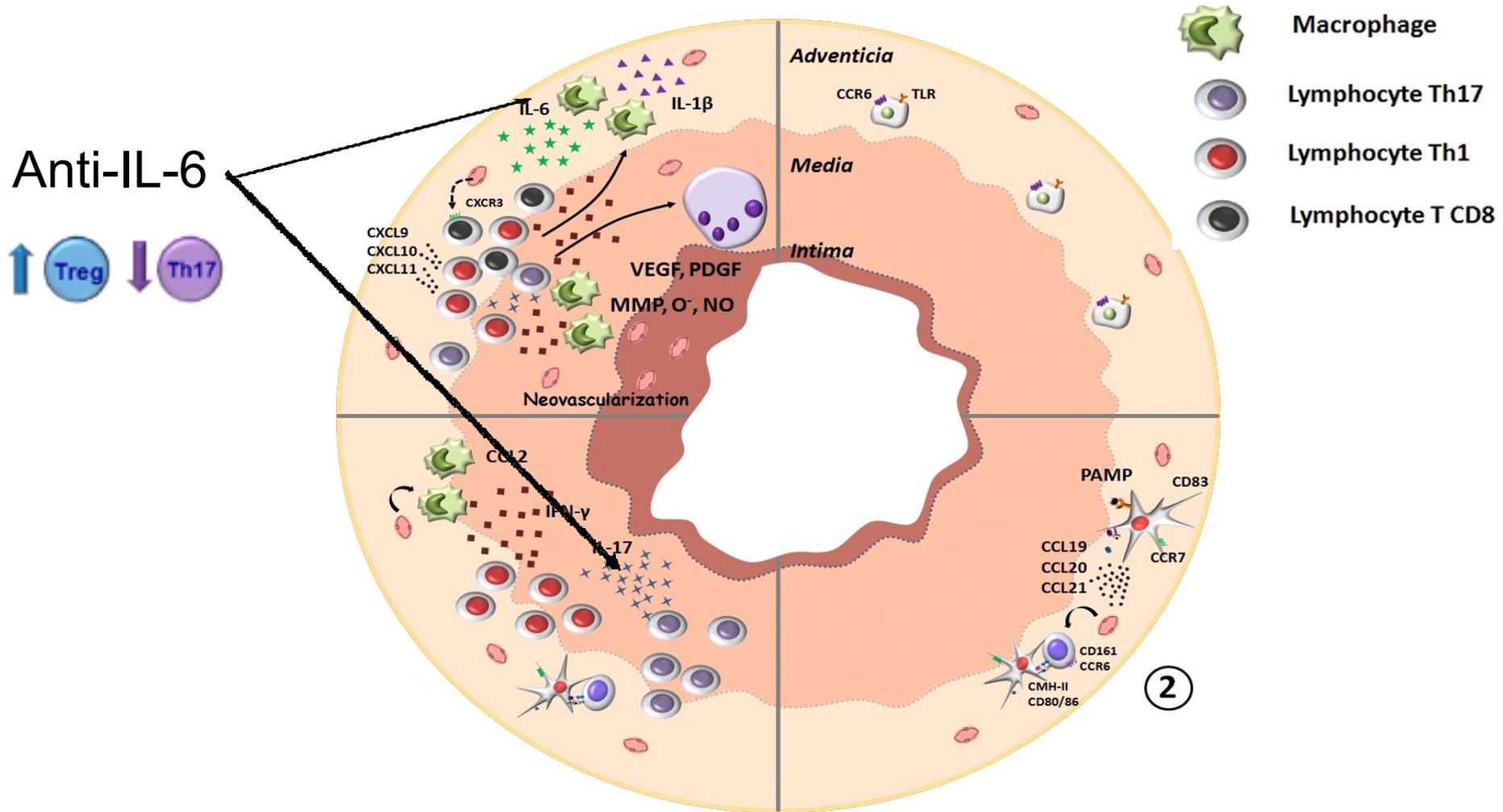
Table 5 *Prednisolone dosage\**

<i>Weeks</i>	<i>Azathioprine</i>	<i>Placebo</i>	<i>Statistical significance†</i>	
0	8.1±0.37	7.4±0.37	NS	
12	5.1±0.37	4.8±0.32	NS	n= 10/14
24	3.6±0.58	3.7±0.37	NS	
36	2.8±0.69	3.3±0.46	NS	
52	1.9±0.84	4.2±0.58	p<0.05	n= 9/11

**résultat positif mais discutable en faveur de l'azathioprine**

- La dapsons pourrait avoir une efficacité intéressante mais au prix d'une toxicité importante
- L'hydroxychloroquine prescrite dès le diagnostic et la ciclosporine n'ont pas fait preuve d'efficacité dans des essais contrôlés
- Les données suggérant une efficacité d'autres immunosuppresseurs (cyclophosphamide, mycophénolate mofétil) sont difficiles à interpréter car issues de petites séries ouvertes qui incluaient le plus souvent seulement des patients en rechute d'une ACG.
- Les études randomisées qui ont évalué le bénéfice des anti-TNF (adalimumab, etanercept, infliximab) sont négatives .
- Le Léflunomide (Arava) semble prometteur. (ACR 2018)

# Parmi les biologiques se dégage nettement l'action anti-IL6



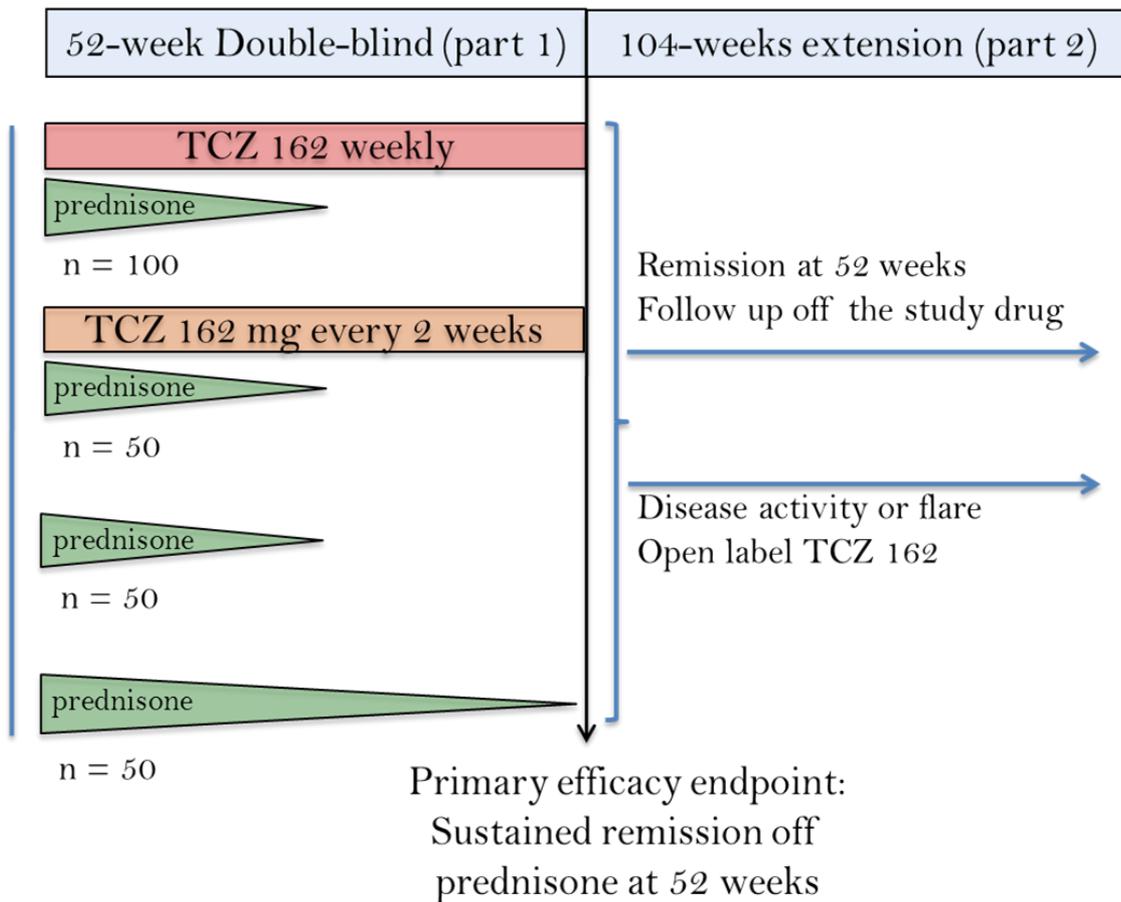
# Tocilizumab

➤ Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, Newly-onset or relapsing patients

Total 250 patients

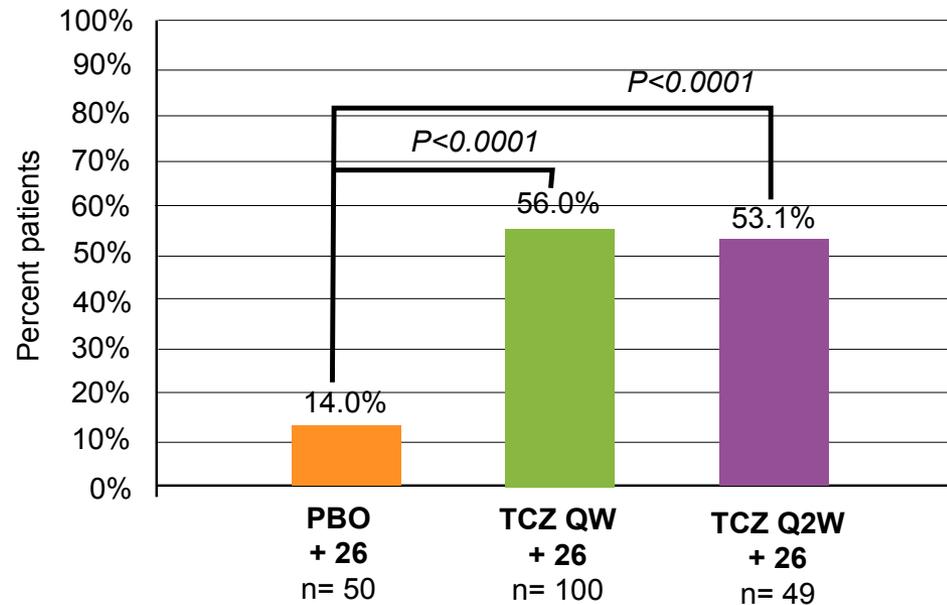
Screen  
(42 days)

Baseline  
(BS)



# Traitement de la maladie de Horton: Tocilizumab

Patients in sustained remission from  
Week 12 to Week 52

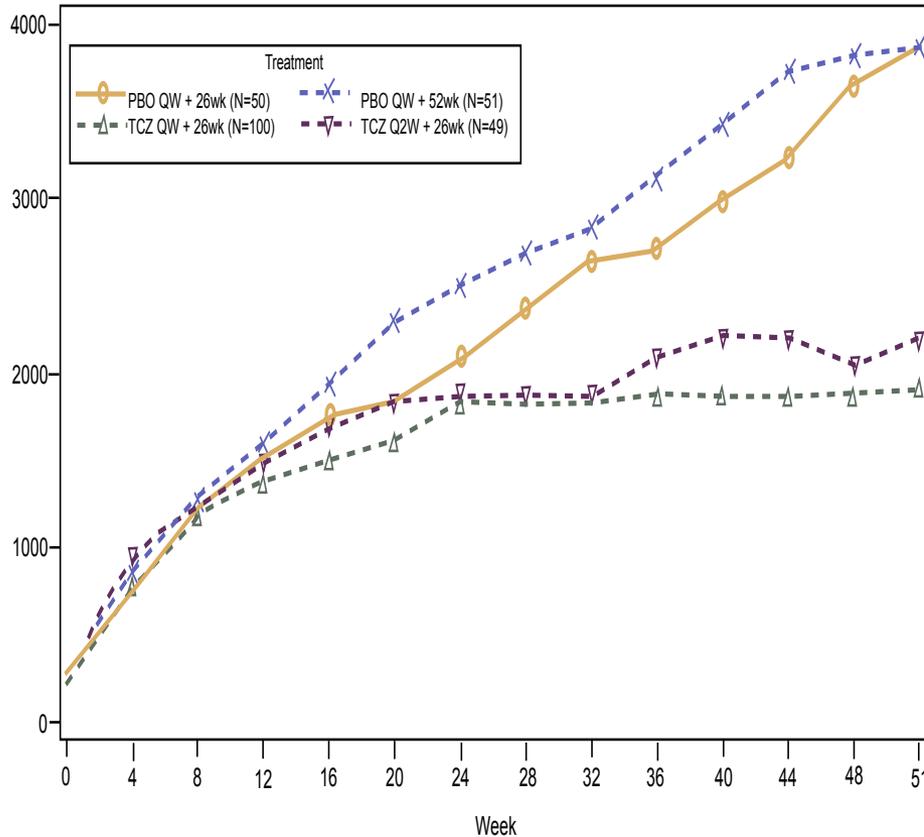


Unadjusted difference in  
proportion of responders (%)  
(99.5% CI)

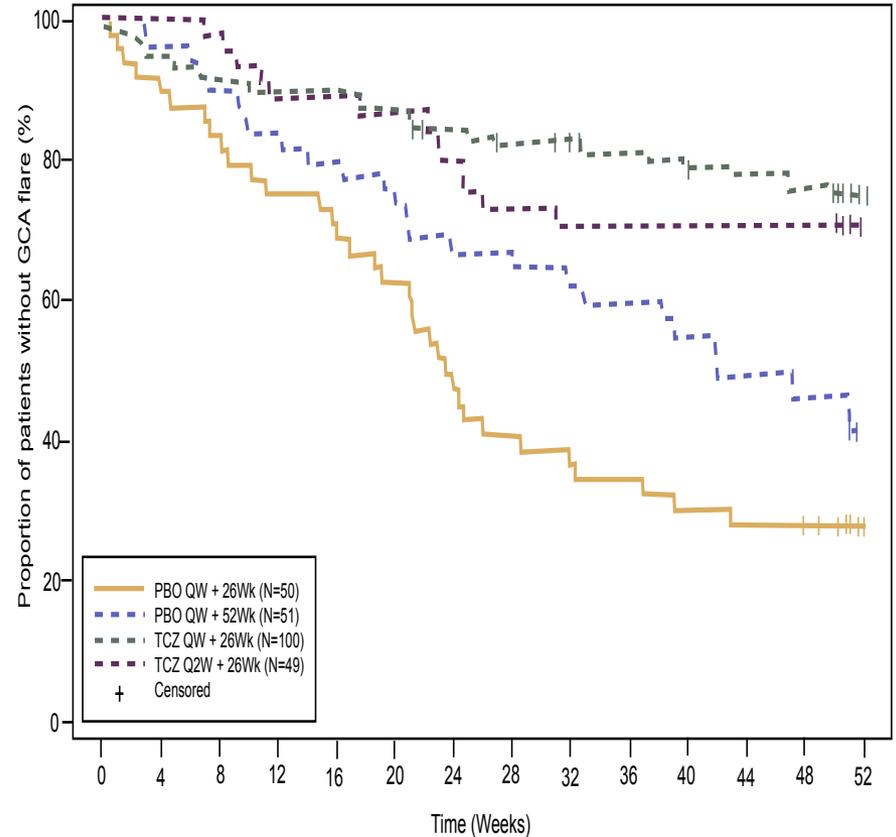
42.0  
(18.0, 66.0)

39.1  
(12.5, 65.7)

# Traitement de la maladie de Horton: Tocilizumab



**Glucocorticoid cumulative dose  
clinical remission**



**Time to first flare after  
Stone JH. N Engl J Med 2017; 377: 317**

# Conclusions (1): « Des Traitements » de l'artérite géantocellulaire

- Si l'épargne cortisonique est un enjeu majeur du fait de comorbidités sévères:  
(diabète compliqué mal équilibré, dépression ou psychose sévère, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère): MTX ou TCZ d'emblée en fonction de la nécessité d'une action rapide ou non
- Si formes compliquées (ophtalmologiques ou ischémiques): pas de recommandations . Protocole « Tocilizumab » en urgence

# Conclusions (2): « Des traitements » de l'artérite giganto cellulaire

- Si rechutes multiples et mauvaise tolérance de la corticothérapie

MTX 7,5 à 15 mg/s (ou plus ??) ou TCZ de préférence 162 mg/s en Sc

- Sous réserve de l'absence de données comparatives directes le TCZ semble supérieur au MTX mais il y a moins de données disponibles à moyen et long terme de cette biothérapie chez le sujet âgé voire très âgé bien que les données récentes (ACR oct 2018) soient rassurantes
- Le Léflunomide semble une voie « classique » séduisante

# Traitement de la maladie de Horton: molécules en cours d'évaluation

