

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^a, K.-H. Ly^b, M. Lambert^c, C. Agard^d, M. André^e, Y. Benhamou^f, B. Bonnotte^g, H. de Boysson^a, M. de Menthon^h, O. Espitia^d, G. Fauⁱ, A.-L. Fauchais^b, F. Galateau-Sallé^j, J. Haroche^k, E. Héron^l, F.-X. Lapébie^b, E. Liozon^b, L.-B. Luong Nguyen^h, J. Magnant^m, A. Manriqueⁿ, M. Matt^b, L. Mouthon^o, X. Puéchal^o, G. Pugnet^p, T. Quemeneur^q, A. Régent^o, D. Saadoun^r, M. Samson^g, D. Sène^s, P. Smets^e, C. Yelnik^c, L. Sailer^p, A. Mahr^{h,*}, 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 (FAI²R)

Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI²R)



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

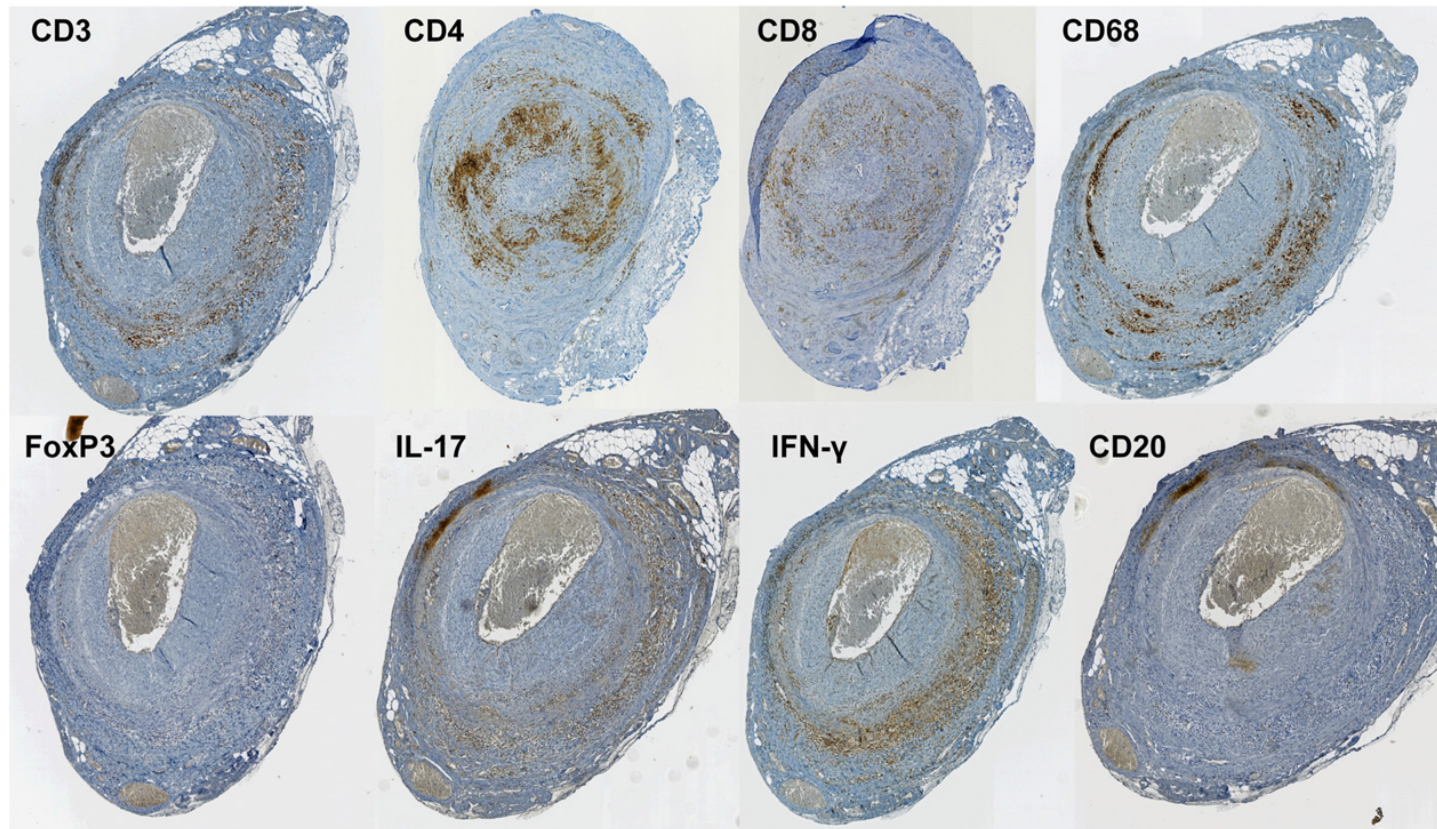
Complications du traitement corticoïde : L'épargne cortisonique est nécessaire

	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

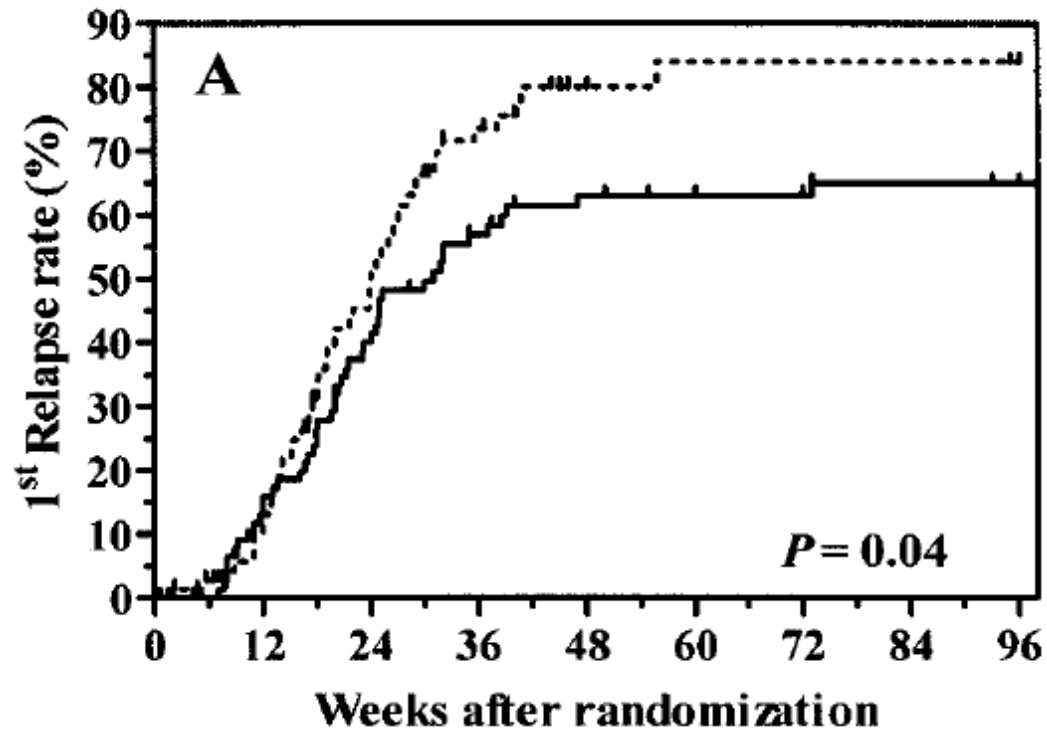


➤ Immunohistochemistry analyses of a temporal artery biopsy from a patient affected by GCA. Positive cells appear in brown, showing an infiltration of the arterial wall by T cells (CD3), with a majority CD4+ T cells and a few CD8+ T cells, macrophages (CD68), Th17 cells (IL-17), Th1 cells (IFN- γ).

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

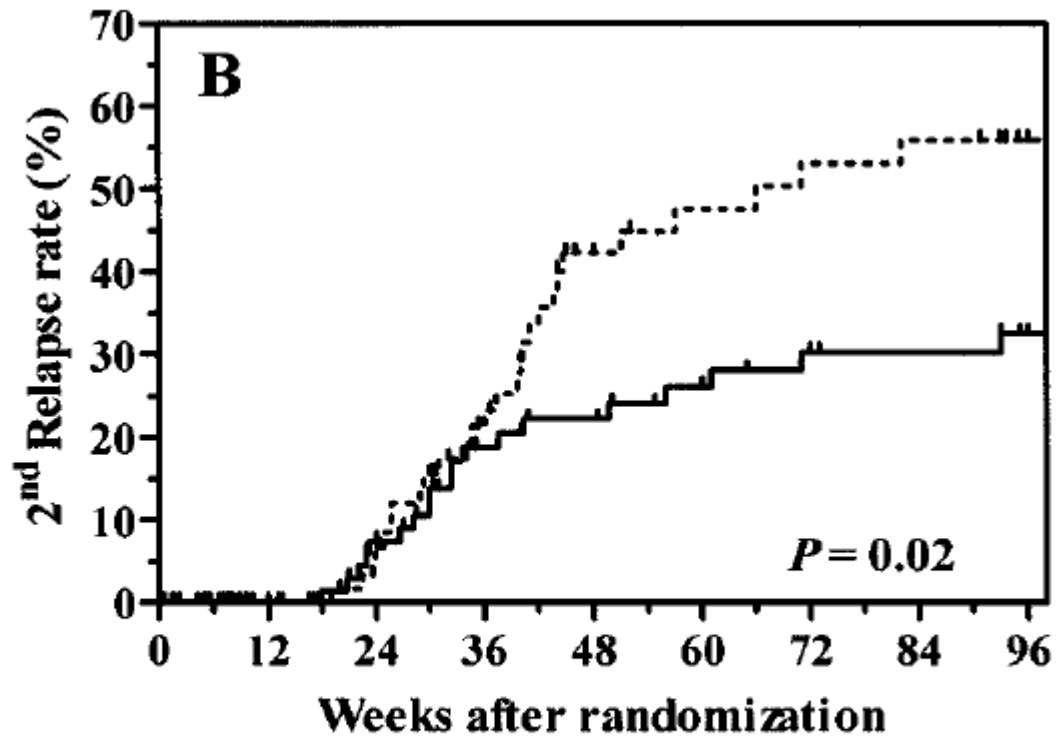


No. at risk

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

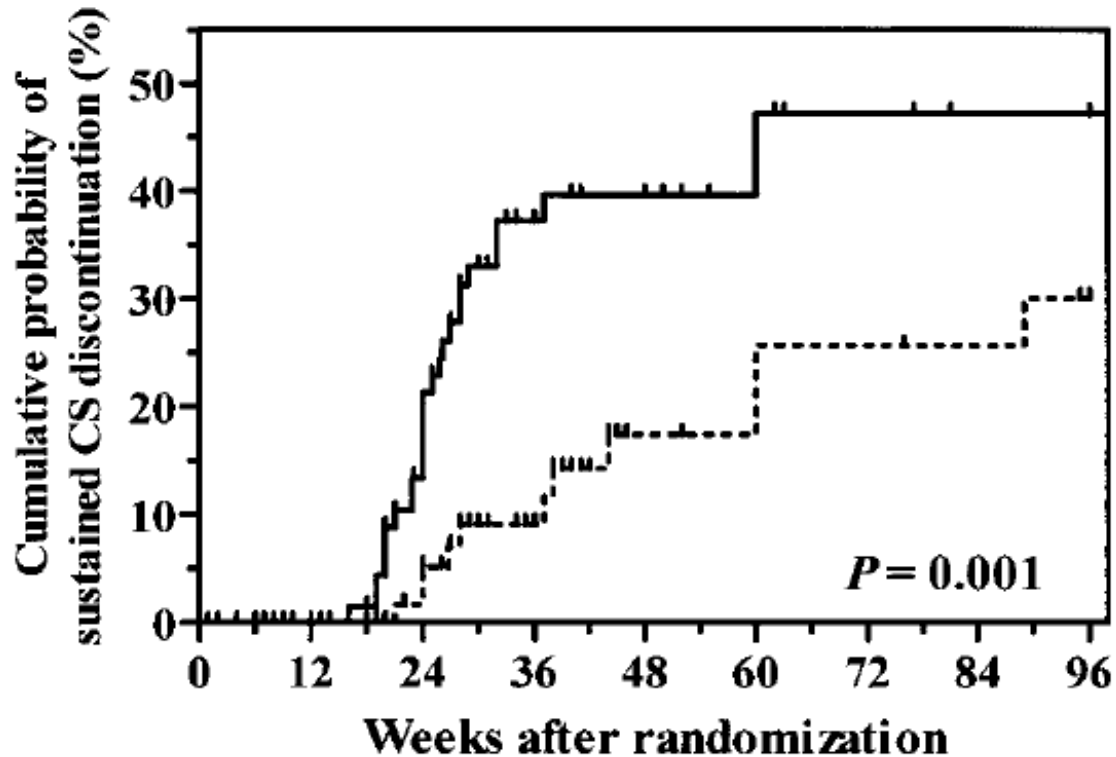
84 72 60 48 43 36 32 29 26

Placebo

77 67 55 39 22 19 17 16 11

Le Méthotrexate

MTX
7,5 à 15 mg/s



No. at risk

Methotrexate

Placebo

84	72	54	27	21	15	12	10	9
77	68	56	37	22	19	18	17	14

Azathioprine (Imurel)

31 PMR or GCA or both

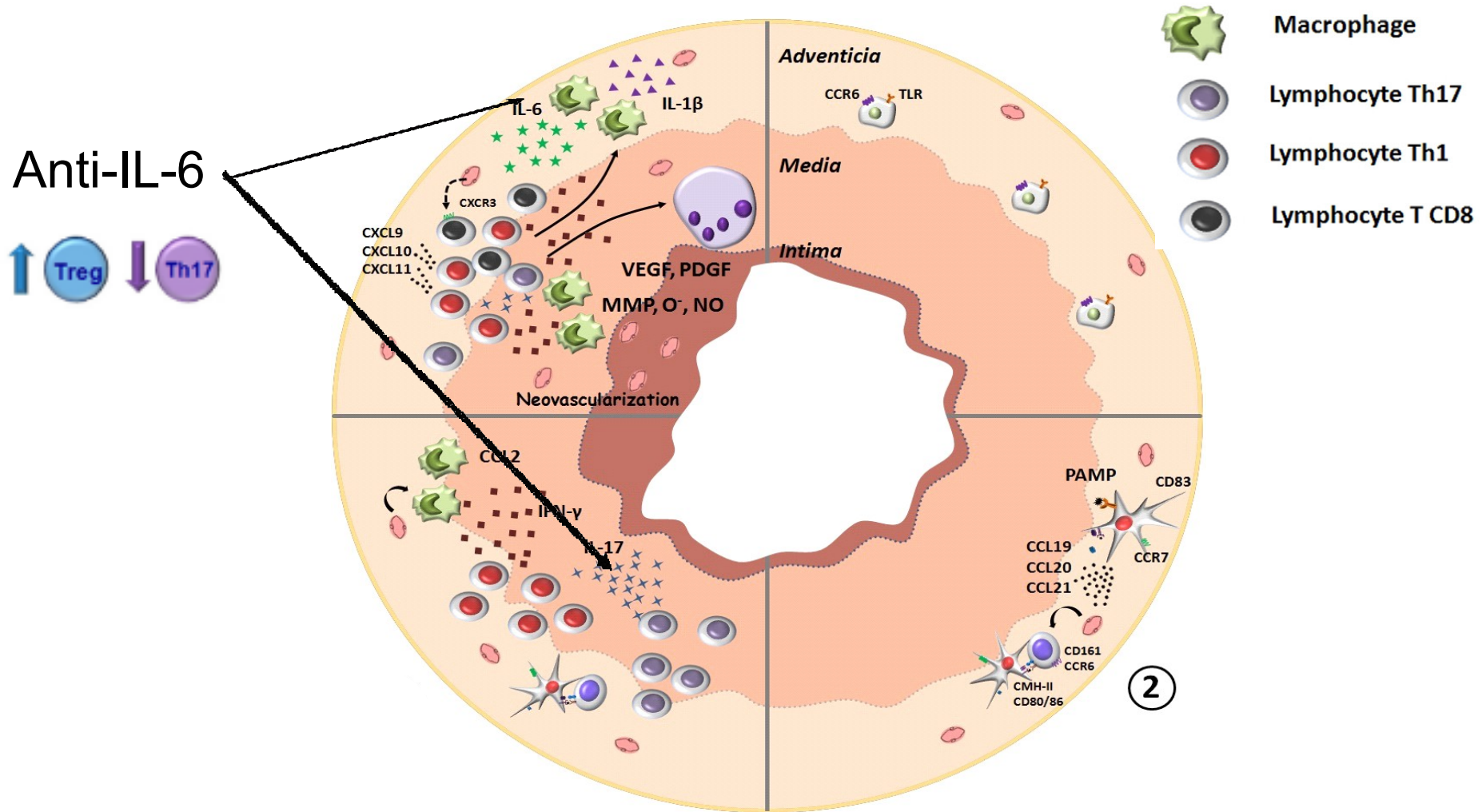
Table 5 *Prednisolone dosage**

<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



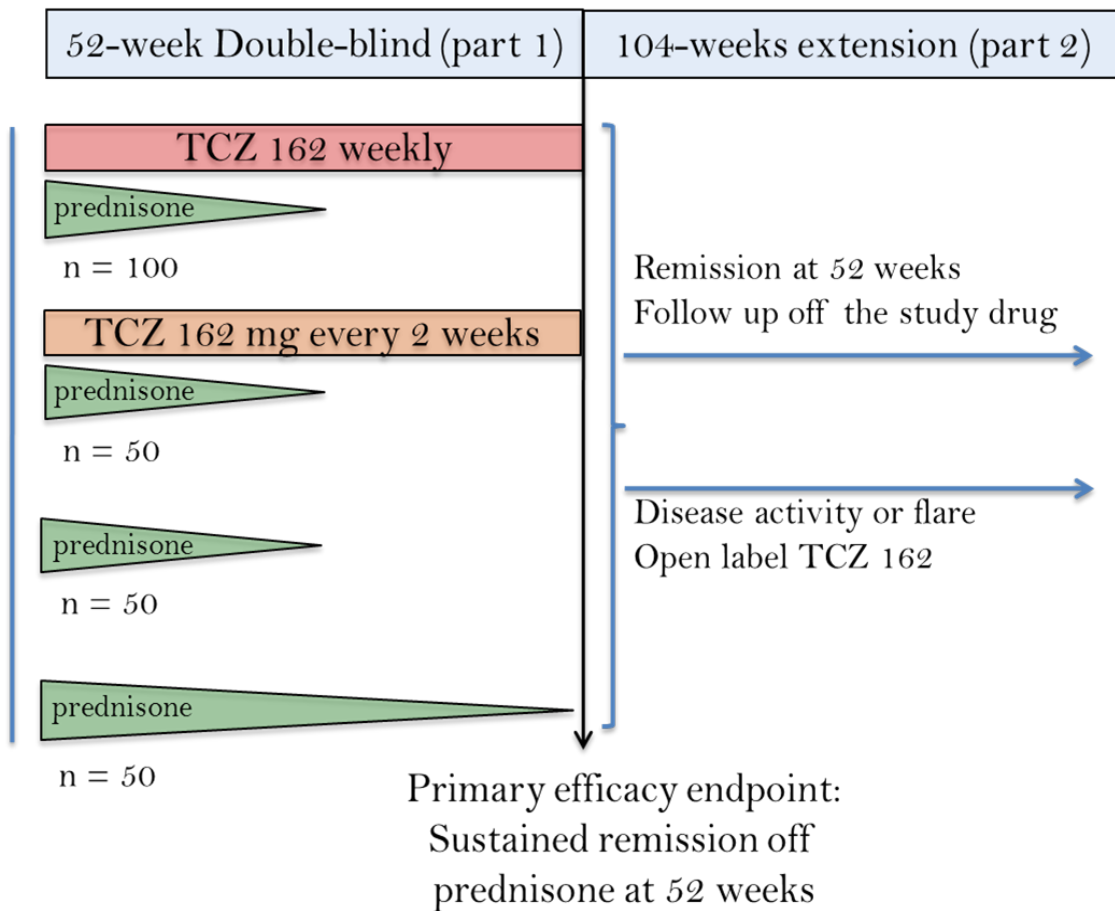
Tocilizumab

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

Total 250 patients

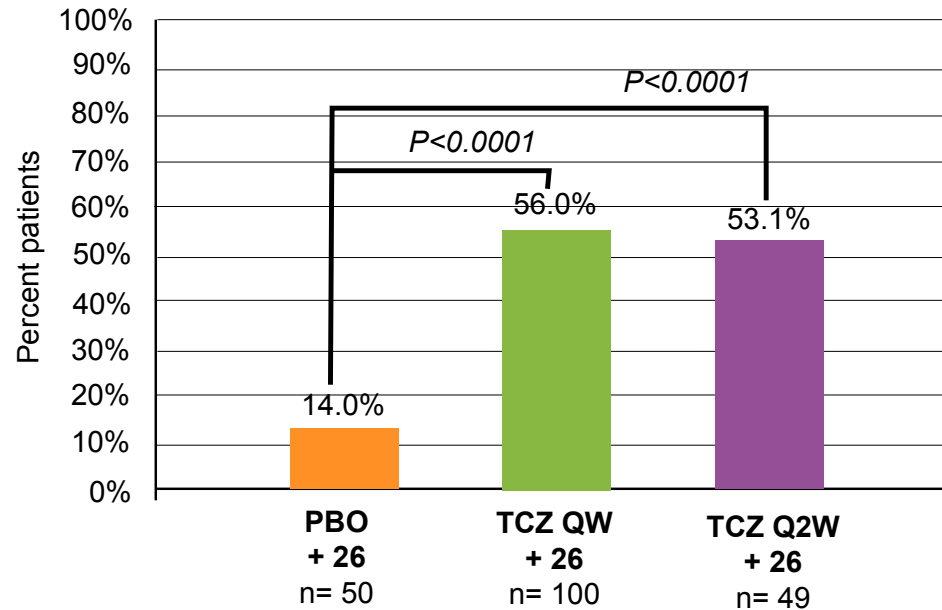
Screen
(42 days)

Baseline
(BS)



Traitement de la maladie de Horton: Tocilizumab

Patients in sustained remission from
Week 12 to Week 52

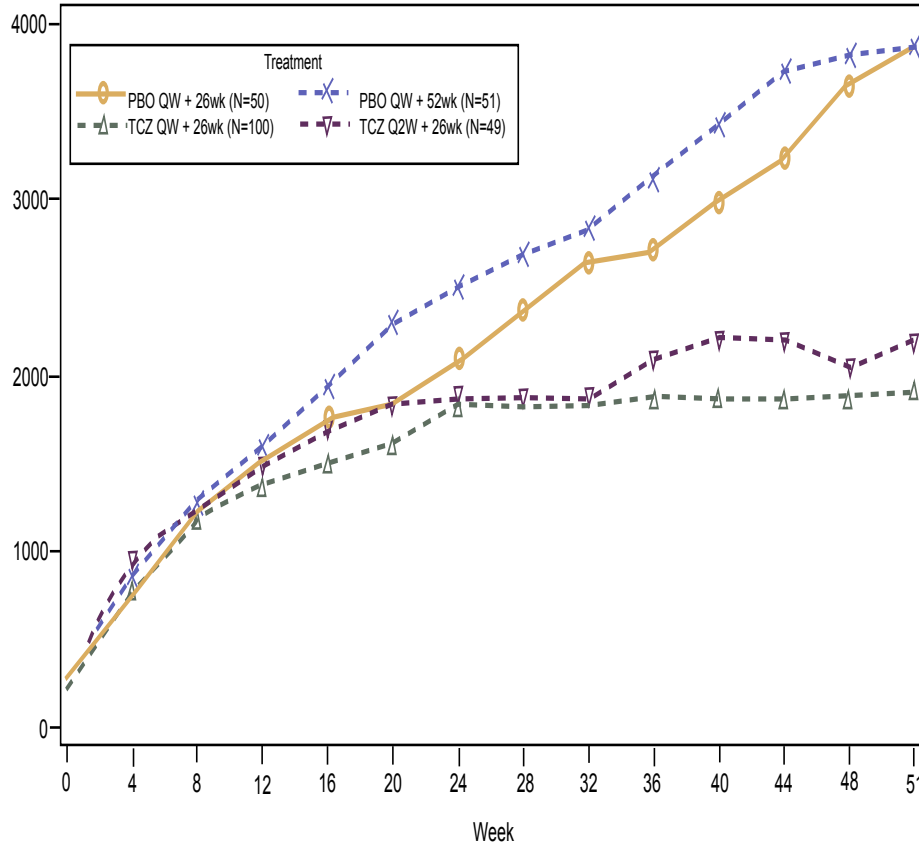


Unadjusted difference in
proportion of responders (%)
(99.5% CI)

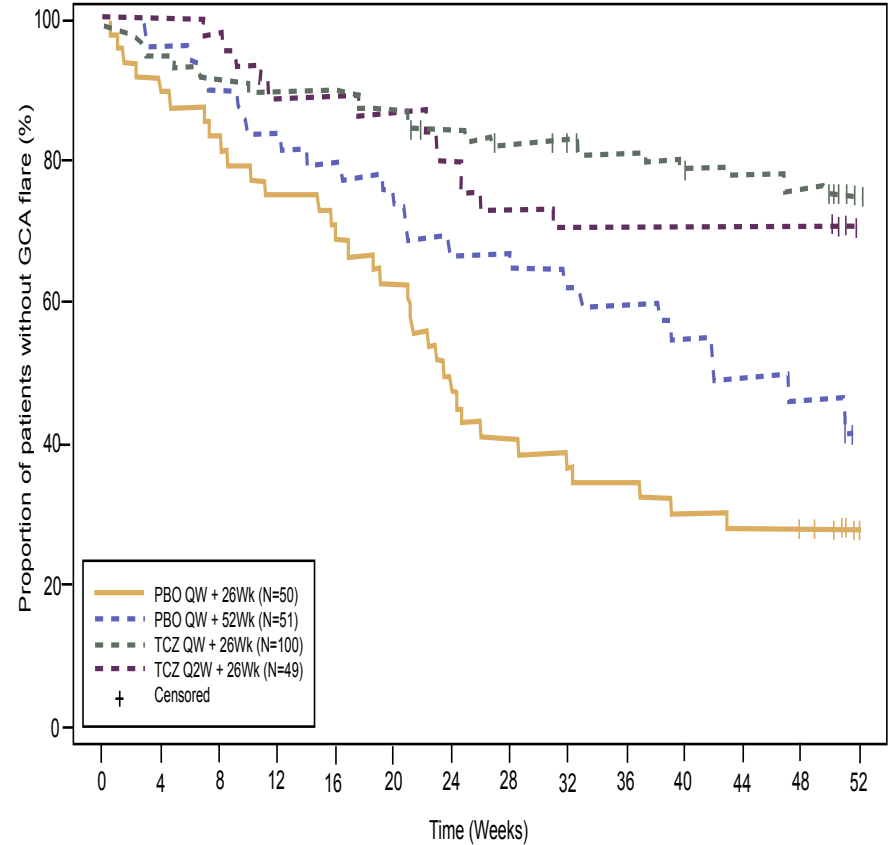
42.0
(18.0, 66.0)

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 gigantocellulaire

- 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

