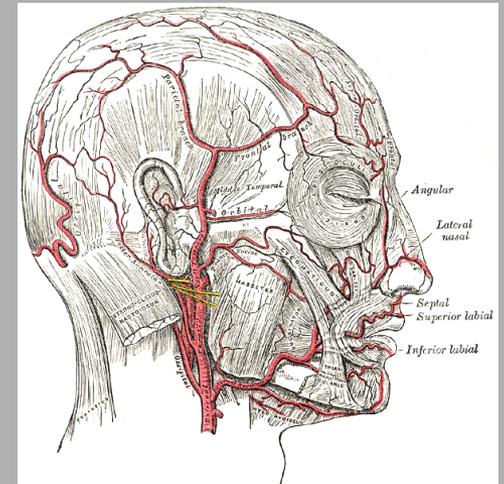


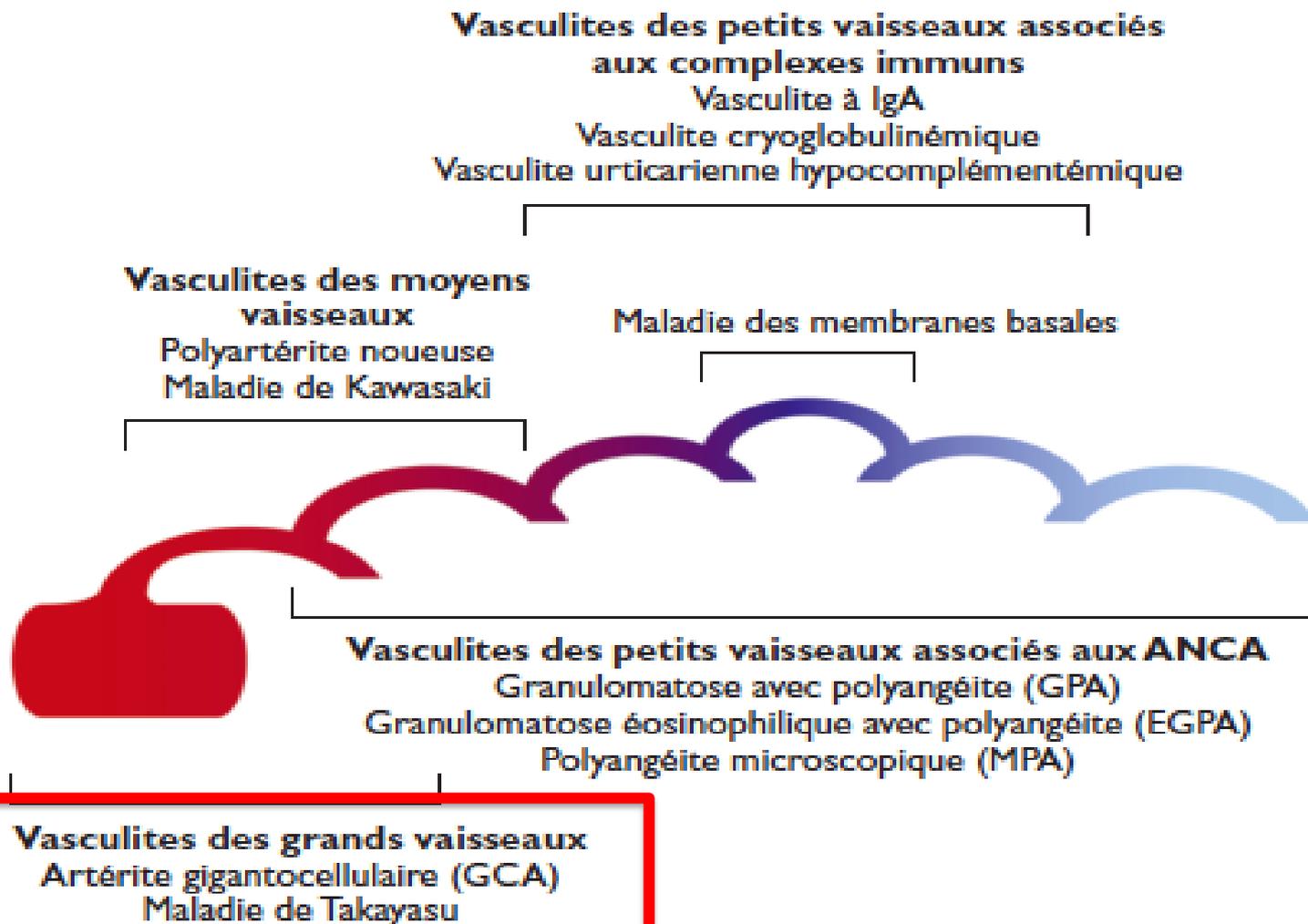
# Les nouveautés dans l'artérite gigantocellulaire (GCA)

Daniele ALLALI

Cheffe de clinique SIA, HUG

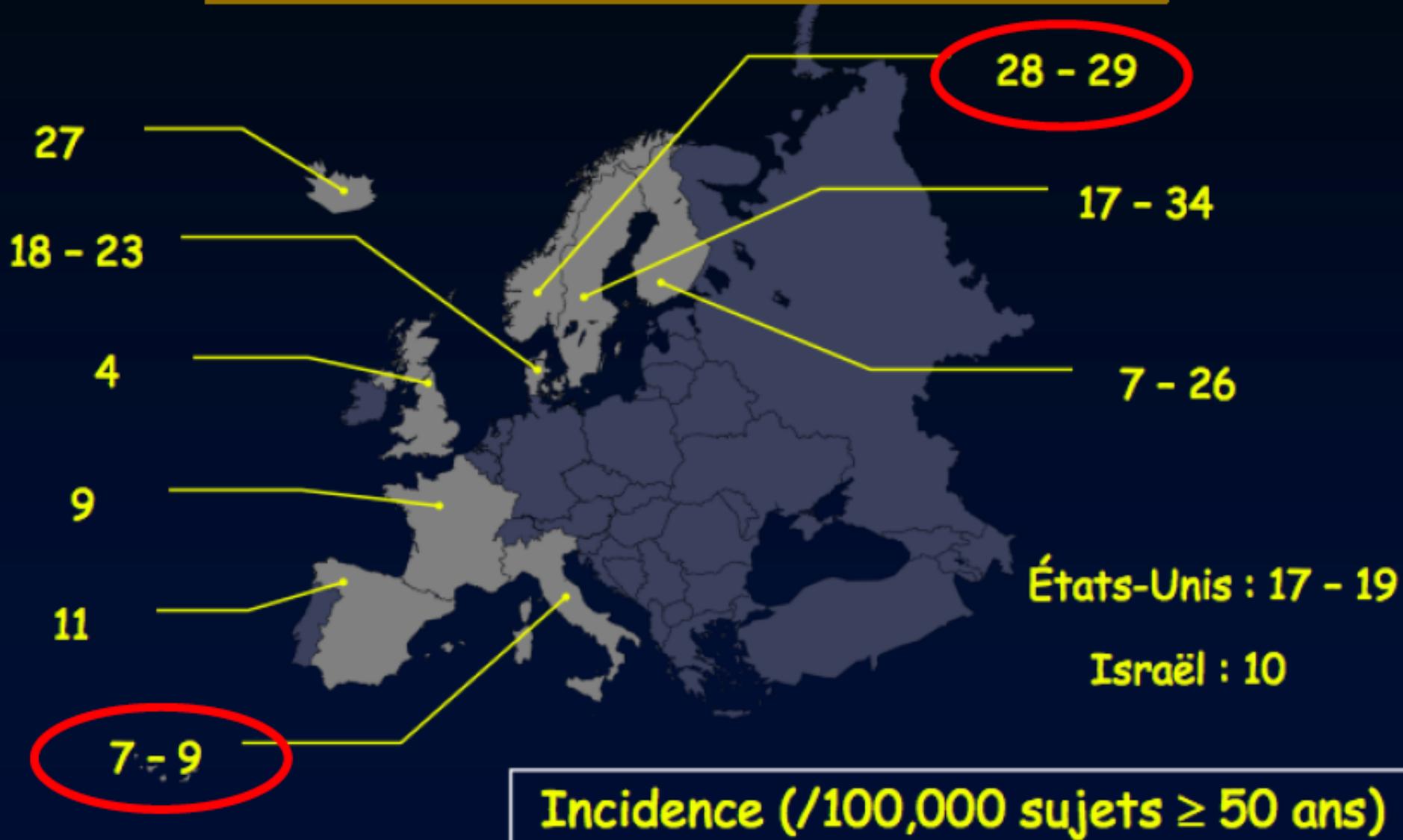
20.02.2020



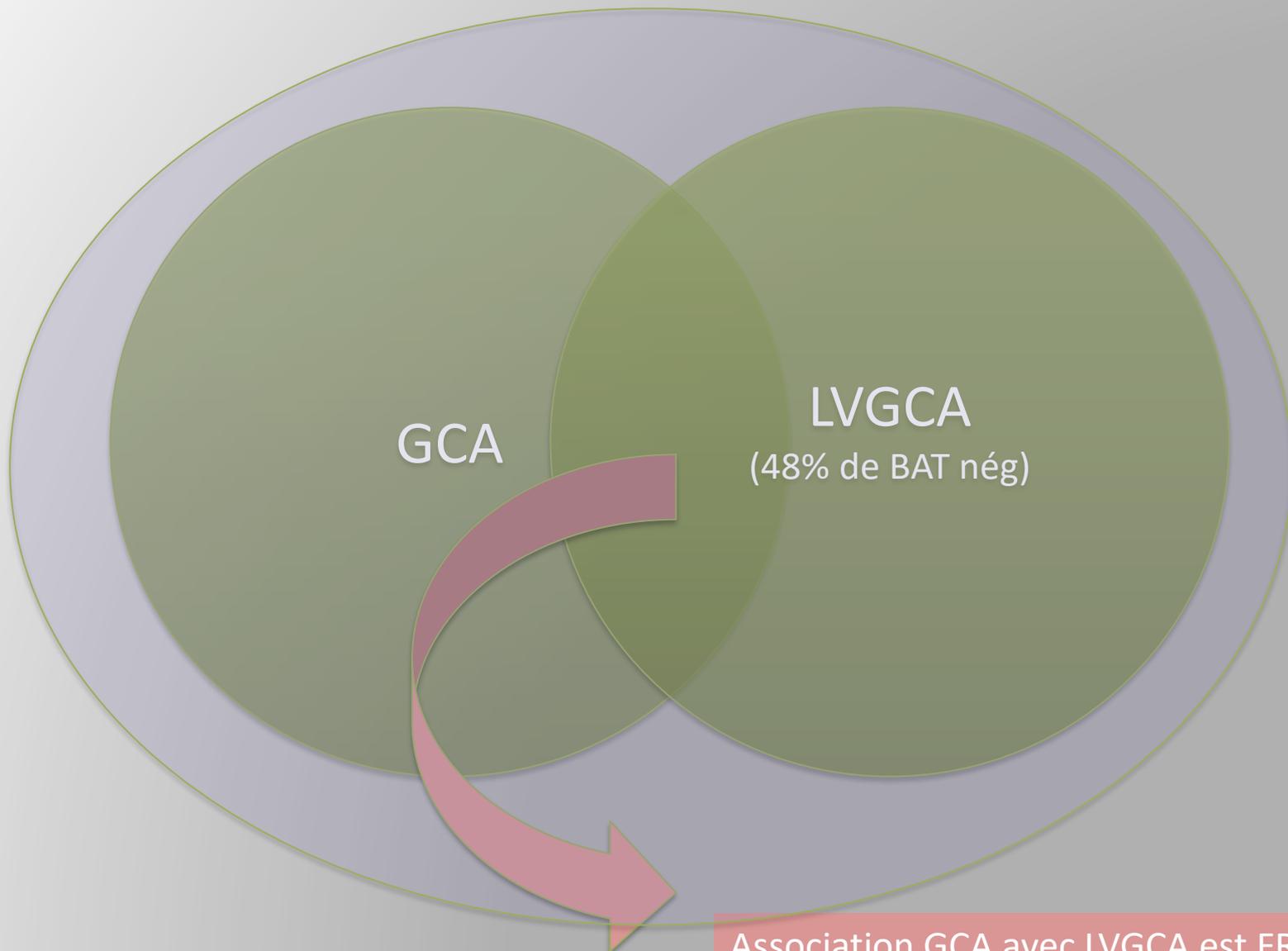


**Figure 1.** Classification des vascularites basée sur la taille des vaisseaux touchés<sup>1</sup>

# 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  $\geq 50$  ans
- céphalées localisées d'apparition récente
- palpation des a. temporales douloureuse
- diminution du pouls
- VS  $\geq 50$ mm/h

## BAT

Bilatérale non recommandés

A suspected diagnosis of LVV **should be confirmed by imaging** (ultrasound\* or MRI<sup>§</sup> for temporal or other cranial arteries, ultrasound, CT, PET-CT or MRI for the aorta/extracranial arteries<sup>#</sup>) or histology (TAB\*)

\*1b  
§2b  
#3

\*A  
§B  
#C

\*100  
§100  
#100

9.5±0.9  
9.3±1.2  
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:<br>Behcet, PAN, AAV,<br>Takayasu<br>Ou vasculite<br>associée à auto-<br>immune disease | Syphilis        | athérosclérose |
| Erdheim-Chester | Fibrose<br>rétropéritonéale   | EBV, CMV,       |                |
|                 | IgG4 RD   | ...             |                |
|                 | Aortite<br>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%<br><b>39%</b><br>58% si GCA EC | <b>100%</b> |  | 10d                                     |
| US               | <p><b><u>Société de chirurgie thoracique + cardiologie: (2010)</u></b><br/> <b>AngioCT ou IRM pour toute nouvelle GCA au vu de la fréquence de l'atteinte aortique</b></p> |                                       |             |  |   |
| IRM 3T           |  |                                       |             |  |   |
| AngioCT (étude)  |  |                                       |             |  |   |
| PET CT (2études) | PRISE DE FDG → activité  | 67%*-77%**                            | 66*-100%**  | -Captation 3-6mois: xx<br>-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<sup>ère</sup> 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

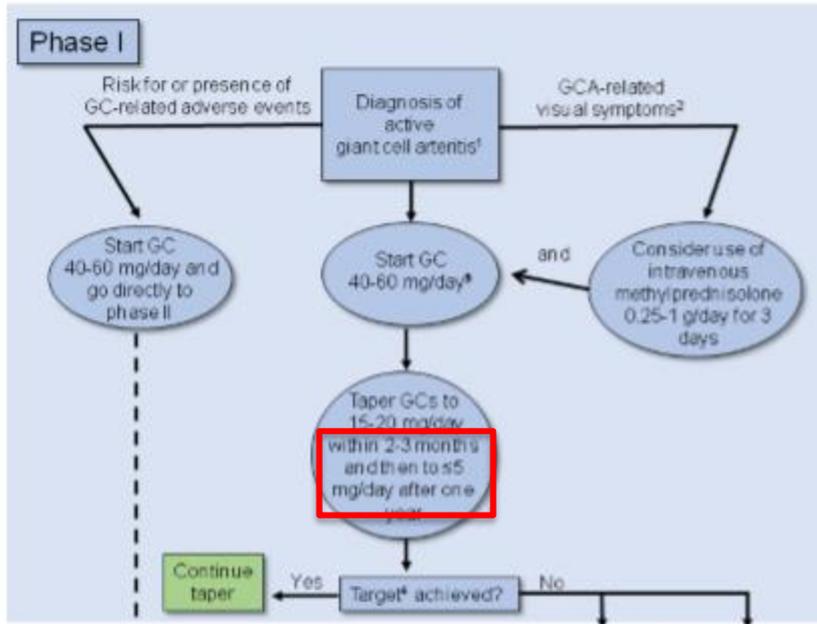
Artérite gigantocellulaire  
retenue

# 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,**
- **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<sup>ère</sup>: 21 patients: négative, MTX pas supérieur au placebo
  - 2<sup>ème</sup>: 50 patients: positive, MTX supérieur au placebo pour les rechutes
  - 3<sup>ème</sup>: 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

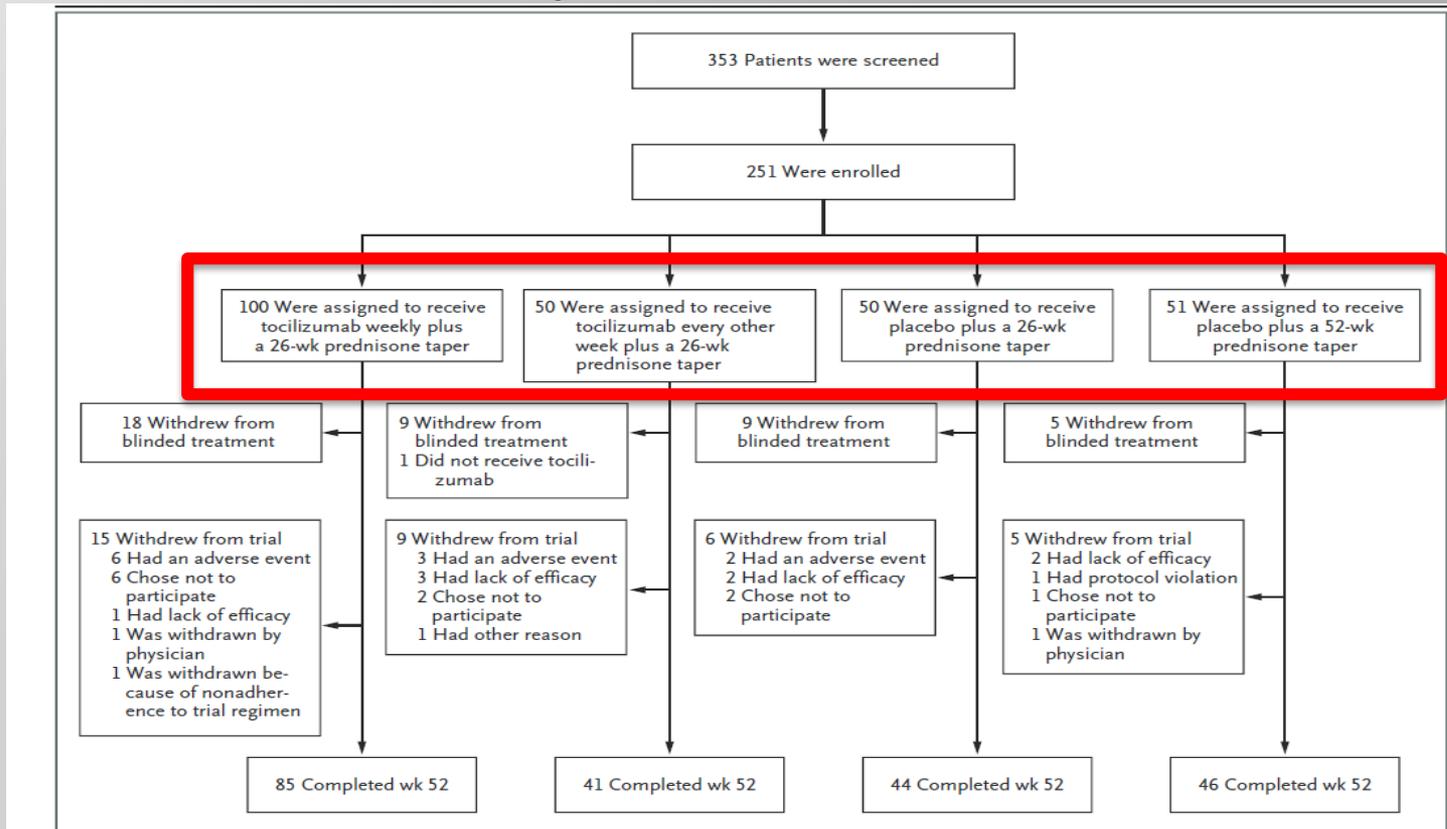
- Monocentrique, phase II
  - 30 patients, 23 initiaux, 7 rechutes
  - Randomisation: 20 tocilizumab, 10 placebo, 8mg/kg/mois pendant 1 an, IV + 1mg/kg sevré à la 36<sup>ème</sup> semaine (*Eular: 15-20mg après 8-12Sem, 5mg après 52sem*)
  - **Obj primaire:** % de rémission de patients à 12Sem avec prednisone 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

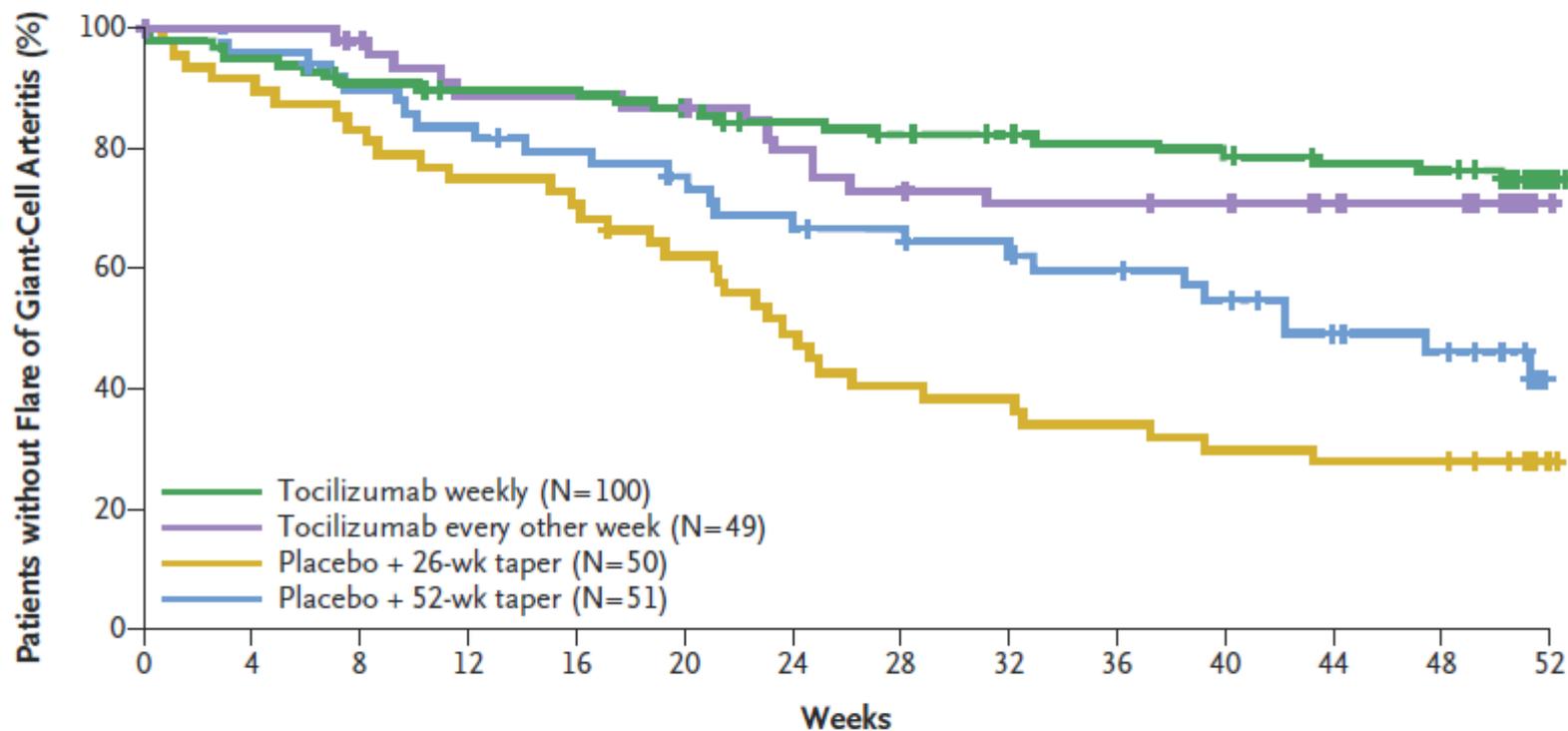


# Tocilizumab: NEMJ 2017

- 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<br>Every Other Week<br>(N=49) | Placebo<br>+ 26-Wk Taper<br>(N=50) | Placebo<br>+ 52-Wk Taper<br>(N=51) |
|---|---|---|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Sustained remission with a CRP concentration of 1 mg/dL or less at wk 52</b>   | <b>Toci toutes les sem:<br/>56% en rémission à 52sem</b>    | 26 (53)                                   | 7 (14)                             | 9 (18)                             |
| Patients with sustained remission at wk 52 — no. (%)  |   | 26 (53)                                   | 7 (14)                             | 9 (18)                             |
| Primary outcome: unadjusted difference in rate of sustained remission vs. placebo + 26-wk taper (99.5% CI) — percentage points† | 42 (18 to 69)   | 39 (12 to 66)                             | —                                  | —                                  |
| P value   |   | <0.001                                    |                                    |                                    |
| <b>Key secondary outcome: unadjusted difference in rate of sustained remission vs. placebo + 52-wk taper</b>                    | <b>Toci toutes les 2 sem:<br/>52% en rémission à 52 sem</b> | 35 (10 to 60)                             | —                                  | —                                  |
| Patients with sustained remission at wk 52, excluding normalization of CRP concentration — no. (%)                              |   | 35 (10 to 60)                             | —                                  | —                                  |
| P value   |   | <0.001                                    |                                    |                                    |
| <b>Sustained remission, excluding normalization of CRP concentration to protocol-defined criteria</b>                           |   |   |                                    |                                    |
| Patients with sustained remission at wk 52, excluding normalization of CRP concentration — no. (%)                              | 59 (59)   | 27 (55)                                   | 10 (20)                            | 17 (33)                            |
| <b>Sensitivity analyses</b>   |   |   |                                    |                                    |
| For primary outcome of sustained remission vs. placebo + 26-wk taper  | <b>Placebo sevrage 26sem:<br/>14%</b>                       | 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                                      |                                    |                                    |
| <b>Cumulative prednisone dose</b>   |   |   |                                    |                                    |
| Expected cumulative dose — no. (%)  |   |   |                                    |                                    |
| Median  | <b>Obj 2ndaire: Placebo sevrage 52sem:<br/>18%</b>          | 1442                                      | 1337                               | 2608                               |
| Range   |   | 332 to 2632                               | 952 to 2632                        | 822 to 3902                        |
| Actual cumulative dose — no. (%)  |   |   |                                    |                                    |
| 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 |

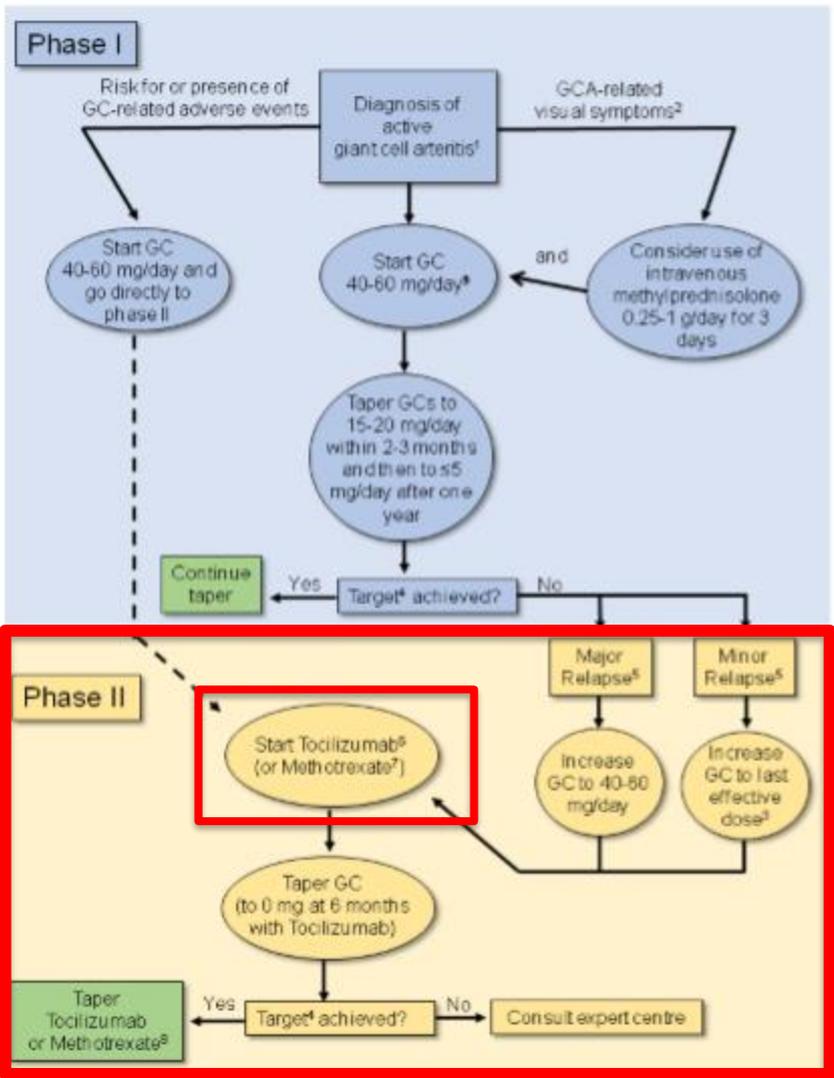
# Oui tocilizumab **mais pas au détriment des stéroïdes!**

- Effet suspensif? Pas d'idée sur le suivi des patients à l'arrêt → étude CH 2016<sup>1</sup>
  - 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?<sup>2</sup>

# 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

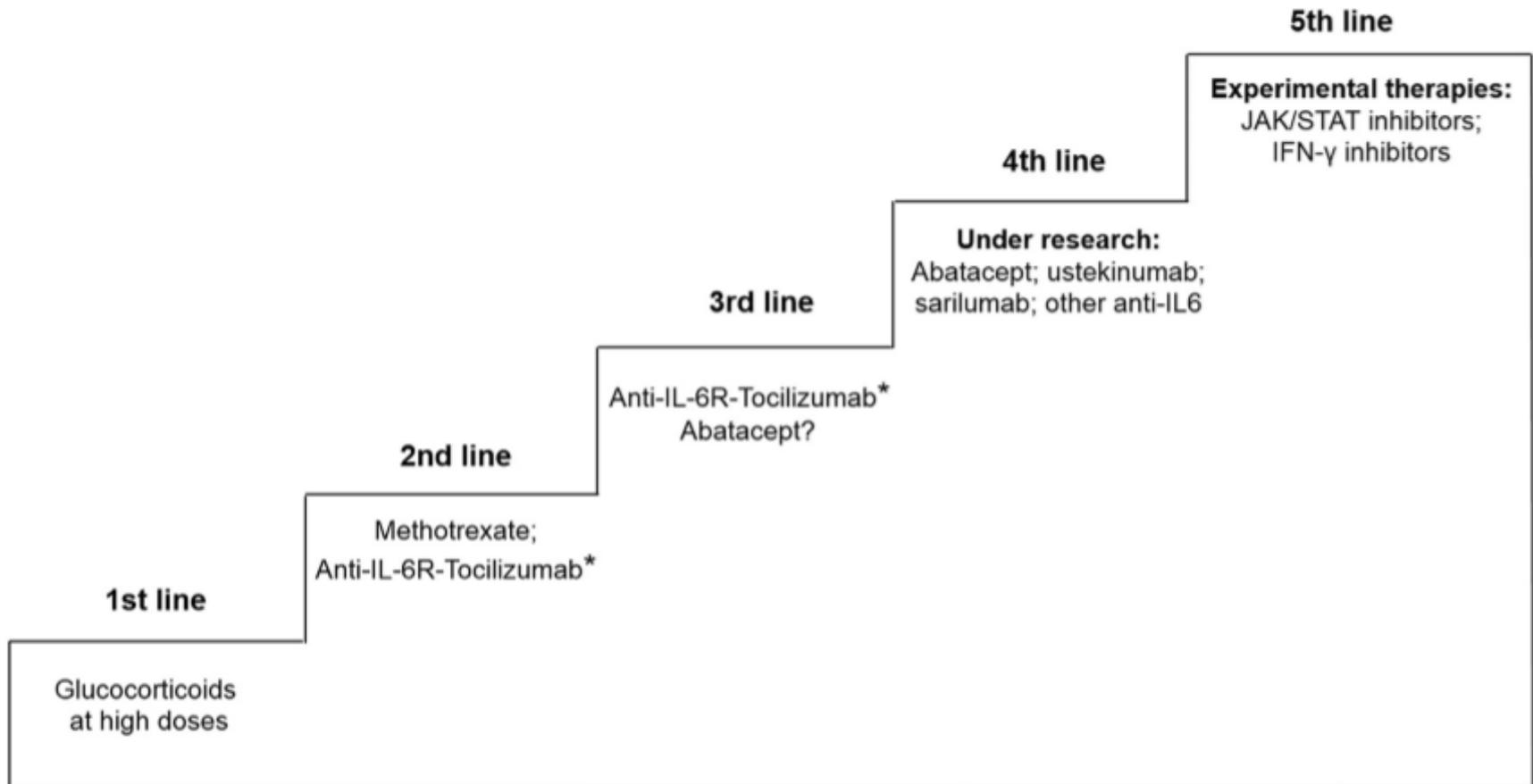
(molécule recombinante CTLA4)

- Diminue l'activation des cellules T
  - 49 patients, Nouveaux GCA ou rechutes:
    - 10mg/kg iv J1-15-29
    - 8<sup>ème</sup> 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, bisphosphonates<sup>1</sup>;  
chemoprophylaxis of tuberculosis<sup>2</sup>; vaccination<sup>3</sup> (depending on the patient)



<sup>1</sup> In case of osteoporosis or high-risk fracture; <sup>2</sup> If positive contact history, positive Mantoux or chest X-ray suggestive of past tuberculosis; <sup>3</sup> 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**