

# Artérite à Cellules Géantes

## Actualités thérapeutiques

Pr. Thierry MARTIN

Clinical Immunology

National Reference Center for Rare Systemic Autoimmune Diseases

INSERM U 1109

Strasbourg University Hospital

# Comment traitez-vous vous un patient de 70 ans sans ATCD avec une ACG prouvée et non compliquée?

1. Prednisone 30-40 mg /j
2. Prednisone 40-60 mg/j
3. Prednisone + Tocilizumab
4. Prednisone + MTX
5. Tocilizumab seul

# Comment traitez-vous vous une patiente de 70 ans (HTA, ostéoporose) avec une ACG prouvée et non compliquée ?

1. Prednisone 30-40 mg /j
2. Prednisone 40-60 mg/j
3. Prednisone + Tocilizumab
4. Prednisone + MTX
5. Tocilizumab seul

## 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis

Bernhard Hellmich,<sup>1</sup> Ana Agueda,<sup>2</sup> Sara Monti,<sup>3</sup> Frank Buttgerit,<sup>4</sup> Hubert de Boysson,<sup>5</sup> Elisabeth Brouwer,<sup>6</sup> Rebecca Cassie,<sup>7</sup> Maria C Cid,<sup>8</sup> Bhaskar Dasgupta,<sup>9</sup> Christian Dejaco,<sup>10,11</sup> Gulen Hatemi,<sup>12</sup> Nicole Hollinger,<sup>13</sup> Alfred Mahr,<sup>14</sup> Susan P Mollan,<sup>15,16</sup> Chetan Mukhtyar,<sup>17</sup> Cristina Ponte,<sup>18,19</sup> Carlo Salvarani,<sup>20</sup> Rajappa Sivakumar,<sup>21</sup> Xinping Tian,<sup>22</sup> Gunnar Tomasson,<sup>23</sup> Carl Turesson,<sup>24</sup> Wolfgang Schmidt,<sup>25</sup> Peter M Villiger,<sup>26</sup> Richard Watts,<sup>27</sup> Chris Young,<sup>28</sup> Raashid Ahmed Luqmani<sup>29</sup>

Ann Rheum Dis: first published as 10.1136/ard-2017-212220

Recommendation

## EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice

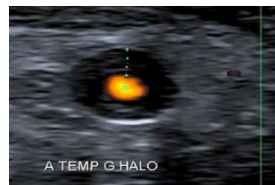
Christian Dejaco,<sup>1,2</sup> Sofia Ramiro,<sup>3</sup> Christina Duftner,<sup>4</sup> Florent L Besson,<sup>5,6</sup> Thorsten A Bley,<sup>7</sup> Daniel Blockmans,<sup>8</sup> Elisabeth Brouwer,<sup>9</sup> Marco A Cimmino,<sup>10</sup> Eric Clark,<sup>11</sup> Bhaskar Dasgupta,<sup>12,13</sup> Andreas P Diamantopoulos,<sup>14</sup> Haner Direskeneli,<sup>15</sup> Annamaria Iagnocco,<sup>16</sup> Thorsten Klink,<sup>7</sup> Lorna Neill,<sup>17</sup> Cristina Ponte,<sup>18,19</sup> Carlo Salvarani,<sup>20,21</sup> Riemer H J A Slart,<sup>22,23</sup> Madeline Whitlock,<sup>12</sup> Wolfgang A Schmidt<sup>24</sup>

*Ann Rheum Dis, 2018*

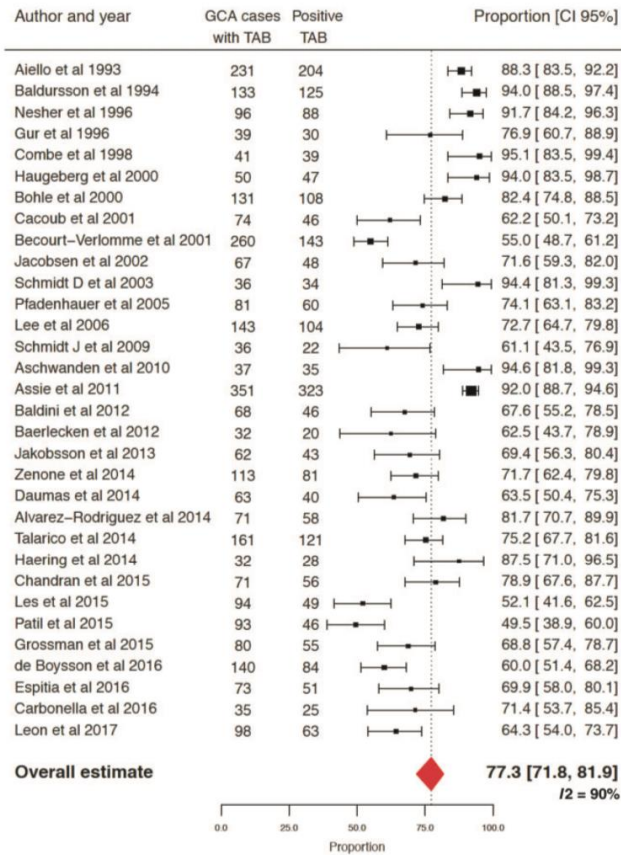
Ann Rheum Dis: first published as 10.1136/ard-2017-212220

# Le diagnostic doit être confirmé

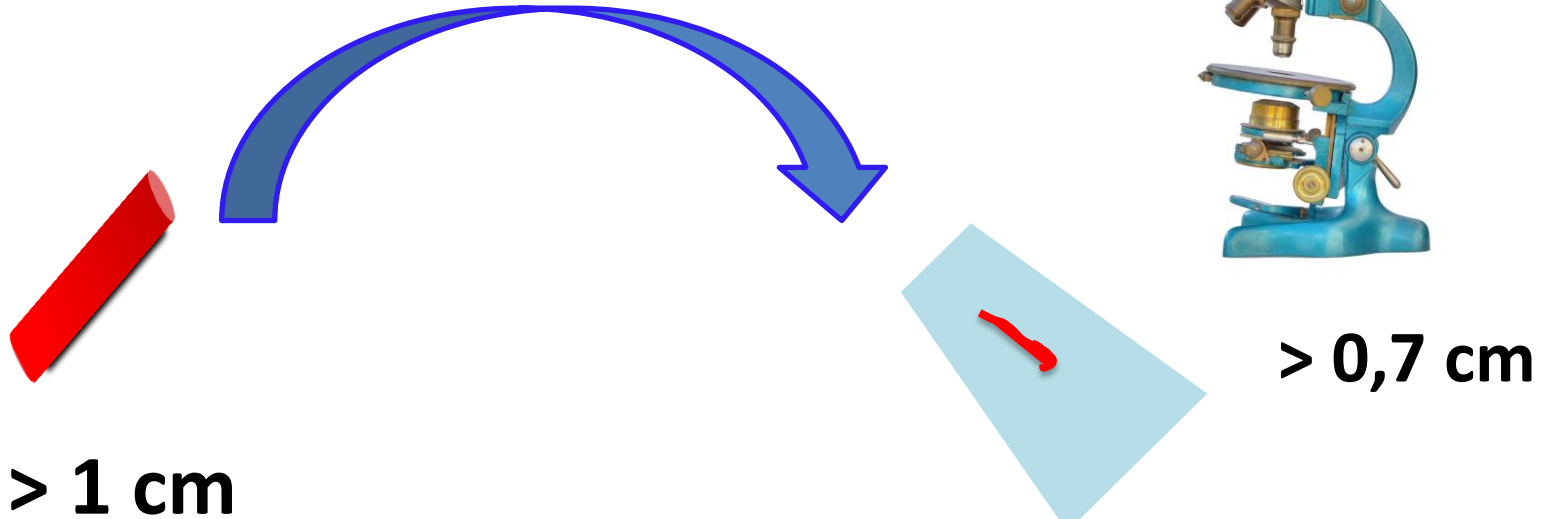
- BAT
- Echographie
- IRM



- Vraies ACG à BAT négatives
- Combiner les examens



# BAT: La taille compte !



# Traitement de l'ACG

- Prednisone : 40 à 60 mg/j (0,7 à 1 mg/kg)
- Jusqu'à **rémission**
  
- **Puis réduction progressive:**
  - 2-3 mois: 15-20 mg
  - 1 an :  $\leq$  5 mg
  - Sevrage entre 18 et 24 mois

**+ Aspirine ?**

*Berger CT, Rheumatology 2009*

*Martinez-Taboada, Autoimm Rev, 2014*

*Hellmich B, Ann Rheum Dis 20018*

# Baisse de vision ou amaurose fugace



- Considérer methyl-prednisolone IV 0,25-1g/j 3j
- Données cliniques de faible qualité et rétrospectives
  - Chan CC, Br J Ophthalmol 2001
  - Hayreh SS, Acta Ophthalmol Scand 2002



**Ne pas retarder début de corticothérapie !**



# Traitement de l'ACG

## Dans la vraie vie:

- 0,1 mg/Kg/j dans **50%** des cas à 6 mois<sup>1,2</sup>
- **≈ 50% de rechutes**
  - Rarement > 20 mg. Surtout entre **5 et 12 mg/j**<sup>1</sup>
  - **77% à 1 an** en cas de sevrage de CTC en 6 mois<sup>3</sup>

⇒ **Quand faut il stopper la corticothérapie ?**

1- Proven A, A&R

2- Serron R, ARD

3- Hoffman G, A&R

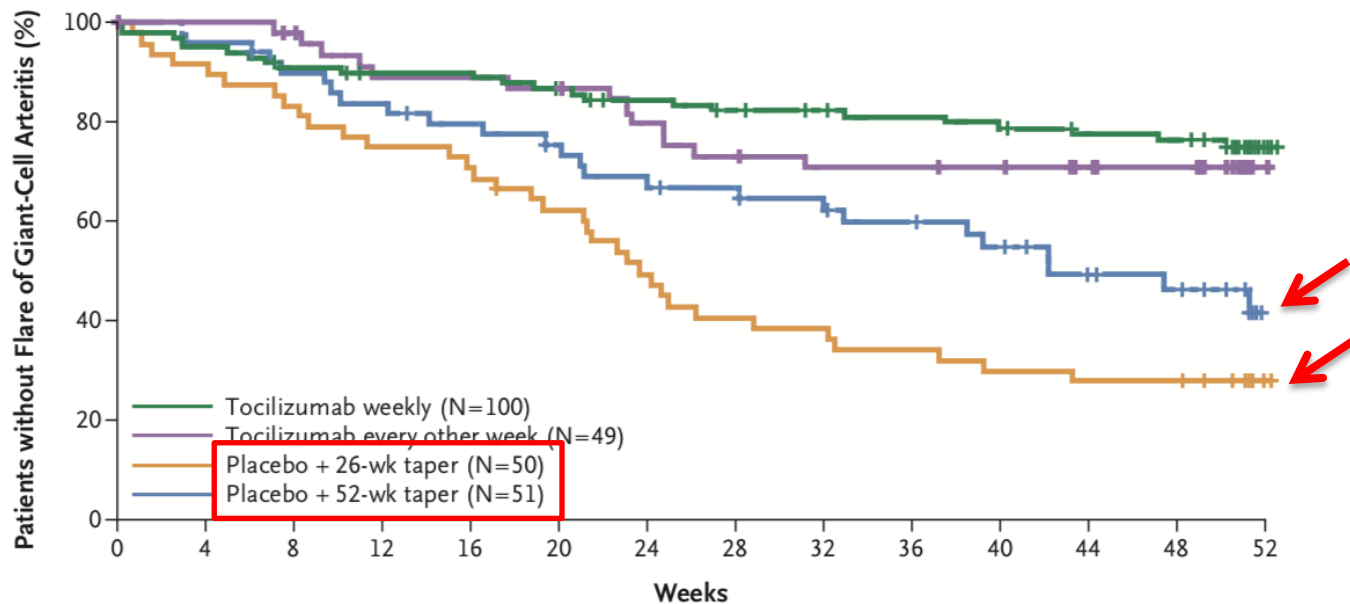
# Complications ophtalmologiques



Corticothérapie réduit à **< 1%** le risque de complication ophtalmologique

Mais si atteinte ophtalmologique présente, **réversibilité très faible (< 3%)** et peut encore **s'aggraver pendant les 8 premiers jours dans 10% des cas**

*Hayreh SS, Ophthalmology 2003*



#### 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

# Effets indésirables de la corticothérapie

**Table 3. Major adverse events that occurred in 103 of 120 patients with giant cell arteritis**

Type of adverse event	Patients with the event, number (%)
Diabetes mellitus	11 (9)
Total fractures	46 (38)
Hip fracture	19 (16)
Vertebral fracture	27 (23)
Colles' fracture	3 (2.5)
Other fractures	11 (9)
Gastrointestinal bleeding	5 (4)
Hypertension	26 (22)
Infection	37 (31)
Posterior subcapsular cataract	49 (41)

**Effets indésirables: 86%**

Délai médian: 1,1 an

Facteurs de risque: âge, dose cumulée de corticoïde

Plusieurs effets

**Table 4. Number of adverse glucocorticoid events per patient that occurred in the cohort**

Number of adverse events	Number of patients having events
0	17
1	41
2	30
3	16
4	10
5	2
6	3
7	1

Proven A, A & R 2003

# Traitements d'épargne cortisonée

Pas recommandé pour tous les malades<sup>1-3</sup>

- **Méthotrexate:**<sup>4</sup>
  - Données contradictoires: 1/3 études +, 1 meta-analyse
  - Doses suboptimales (7.5 à 15 mg po)
  - Efficacité à réévaluer
- **Etudes de faible qualité /négatives:**
  - Azathioprine, Dapsone, Leflunomide, Cyclophosphamide / Cyclosporine, anti-TNF,

1- Alba MA, *Medicine* 2014

2-Kermani TA, *J rheumatol* 2015

3- Martinez\_lado L, *Medicine* 2014

4- Mahr A, *A&R* 2007

# Tocilizumab au cours de l'ACG

# 2 essais randomisés

- ➔ Risque de rechute
- ➔ Dose cumulée de corticoïdes

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 27, 2017

VOL. 377 NO. 4

Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis

J.H. Stone, K. Tuckwell, S. Dimonaco, M. Klearman, M. Aringer, D. Blockmans, E. Brouwer, M.C. Cid, B. Dasgupta, J. Rech, C. Salvarani, G. Schett, H. Schulze-Koops, R. Spiera, S.H. Unizony, and N. Collinson

251 patients  
TCZ 162 mg s/c

Stone JH, N Engl J Med 2017

## THE LANCET

Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

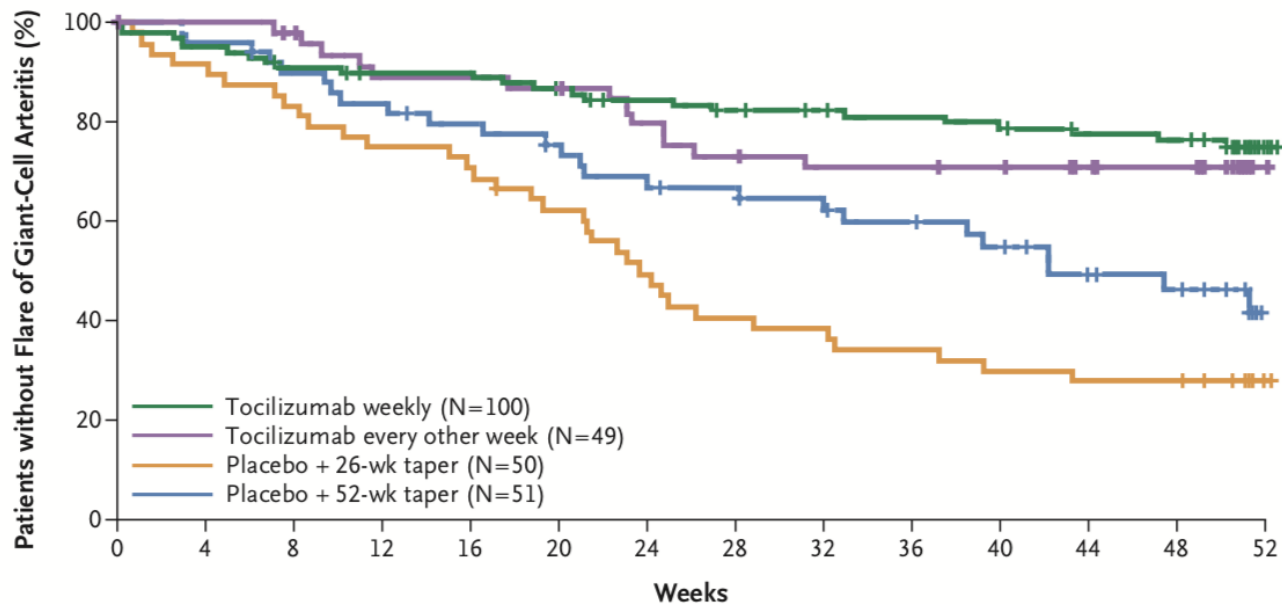


Peter M Villiger\*, Sabine Adler\*, Stefan Kuchen, Felix Wermelinger, Diana Dan, Veronika Fiege, Lukas Bütikofer, Michael Seitz, Stephan Reichenbach

37 patients  
TCZ IV 8mg/kg

Les Hôpitaux  
Universitaires  
de Strasbourg  
Centre de Référence  
pour les maladies rares  
de l'ESPO  
RESO

Viliger PM, Lancet 2016



**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

Stone JH, N Engl J Med 2017

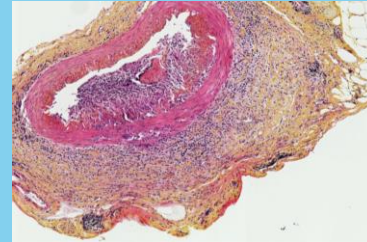


# Limites du Tocilizumab

Monitoring des patients difficile

Quel effet sur le remodelage ?

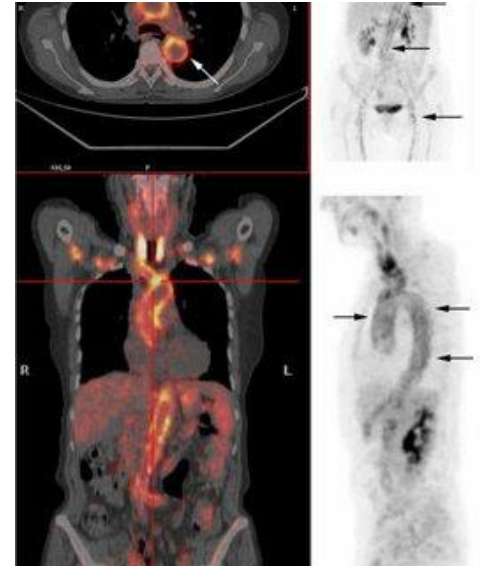
Effet rebond ?

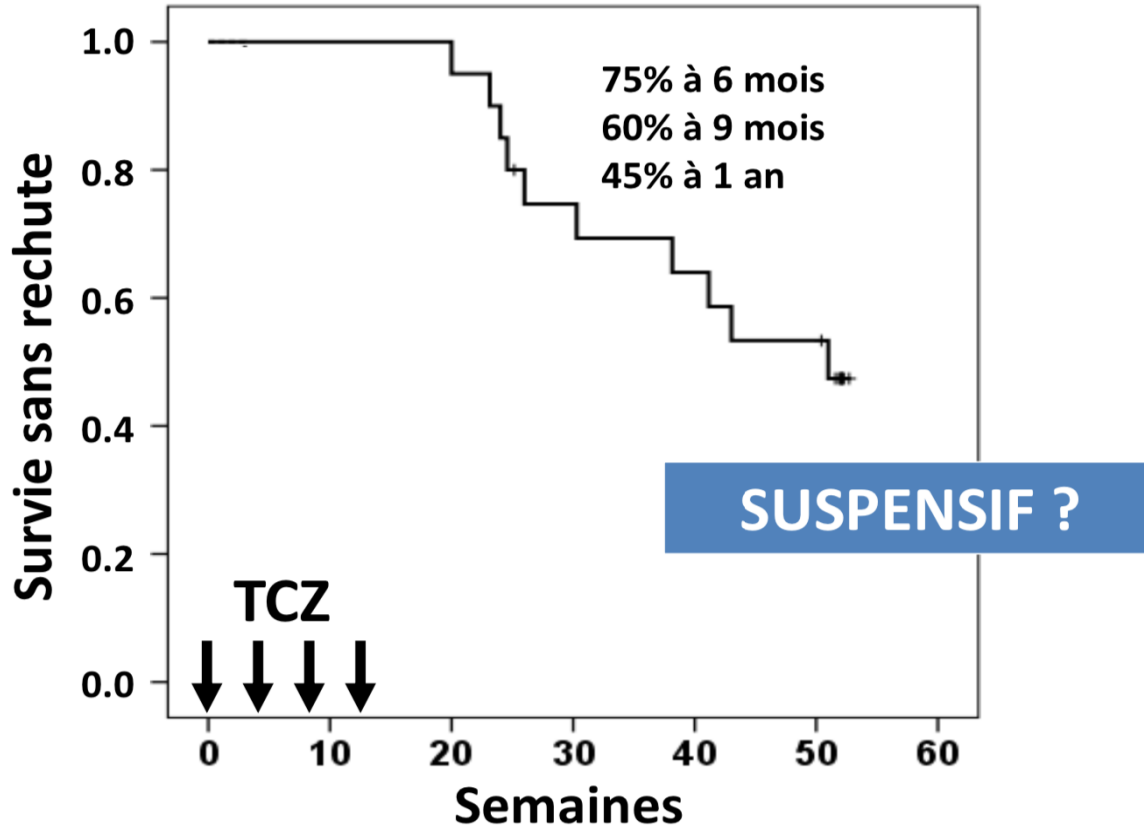


# Limites du Tocilizumab

TCZ supprime la synthèse CRP: suivi largement clinique

Besoin d'études: rôle de l'imagerie  
et biomarqueurs

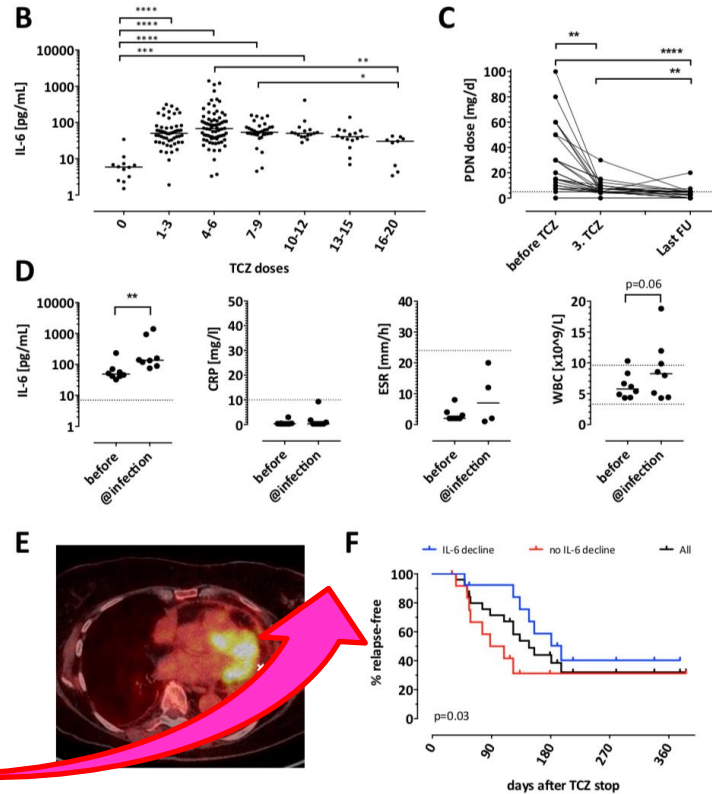




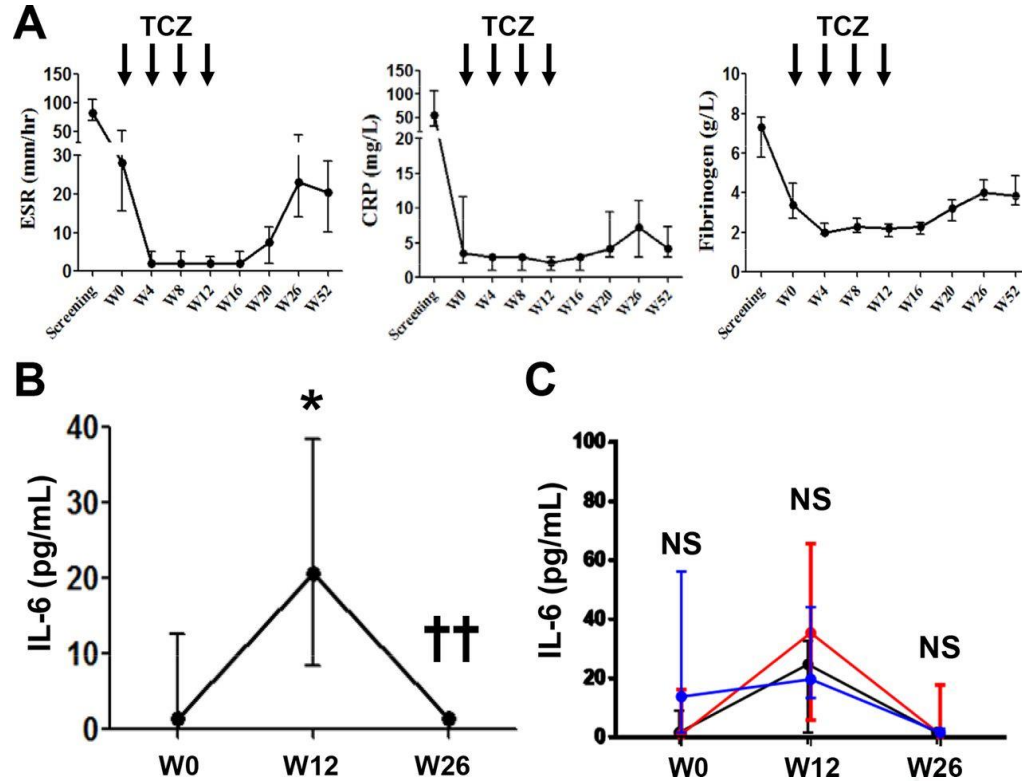
Samson M et al. EJM 2018

# Longitudinal interleukin-6 (IL-6) levels during tocilizumab (TCZ) therapy.

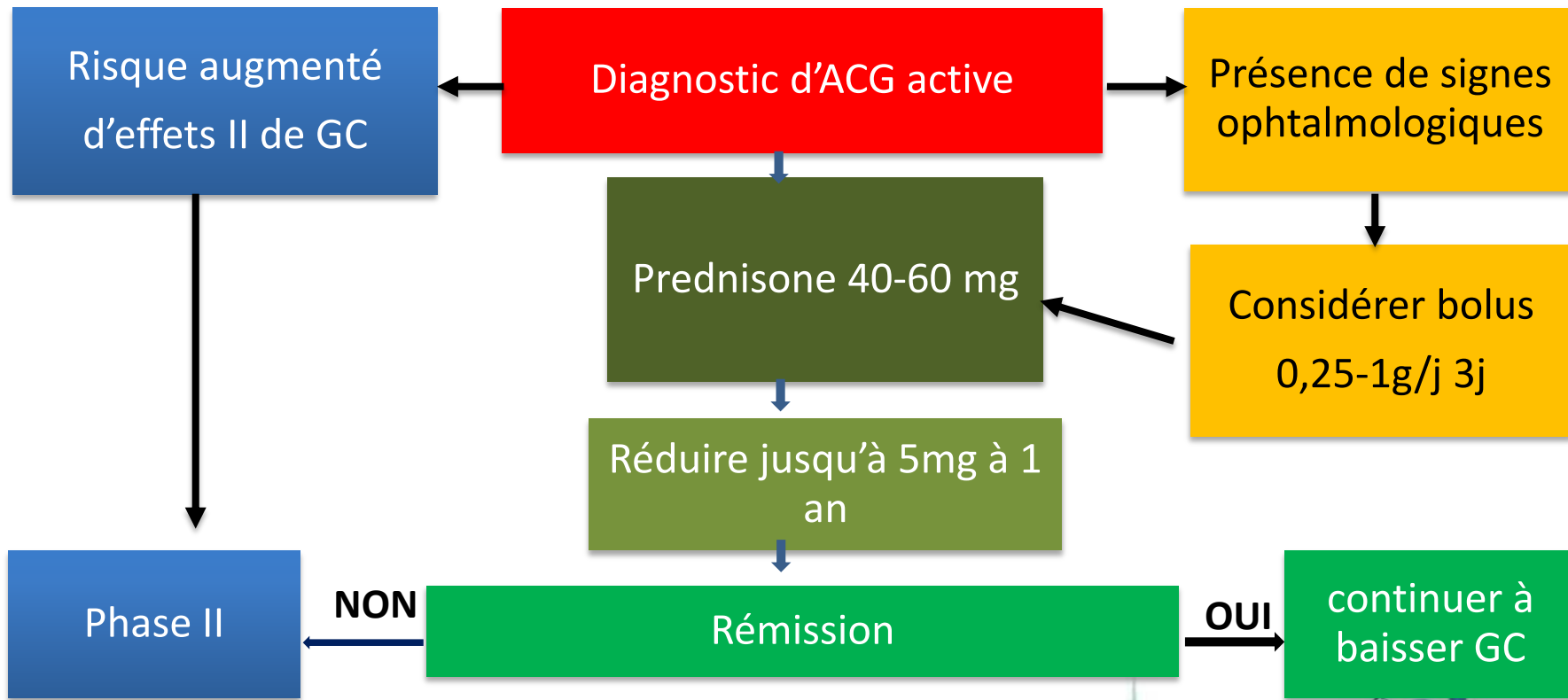
- 23 patients
- **Taux d'IL-6 indicateurs d'infection**
- 58% rechutes après 180j
- Absence de **déclin longitudinal** du taux d'IL-6 associé à **rechute**



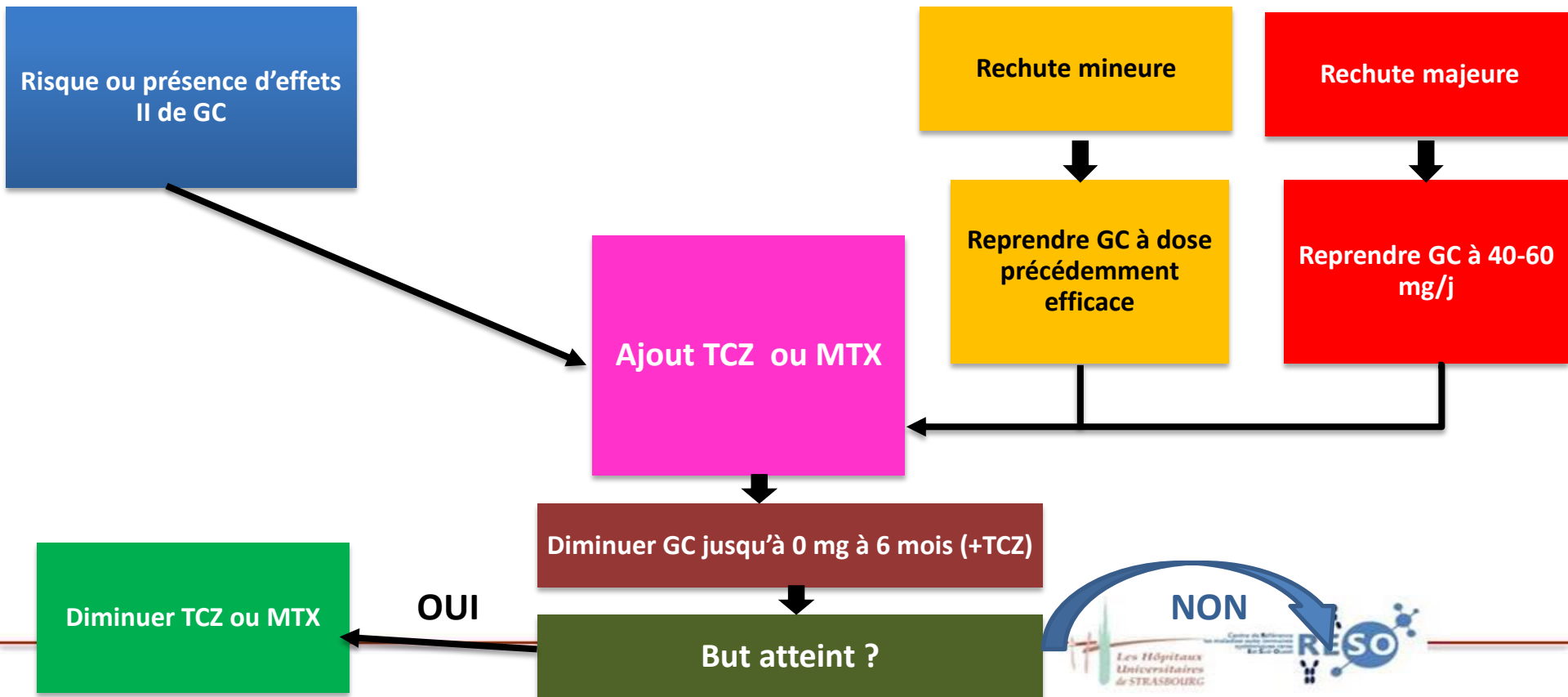
# Taux d'IL6 ne prédisent pas la rechute



# Phase 1



# Phase II



# Quelle autres cibles thérapeutiques ?

**TNF $\alpha$ <sup>1-3</sup>**

**IL-12/IL23**

**IFN- $\gamma$**

**IL-1 $\beta$**

**Endotheline 1**

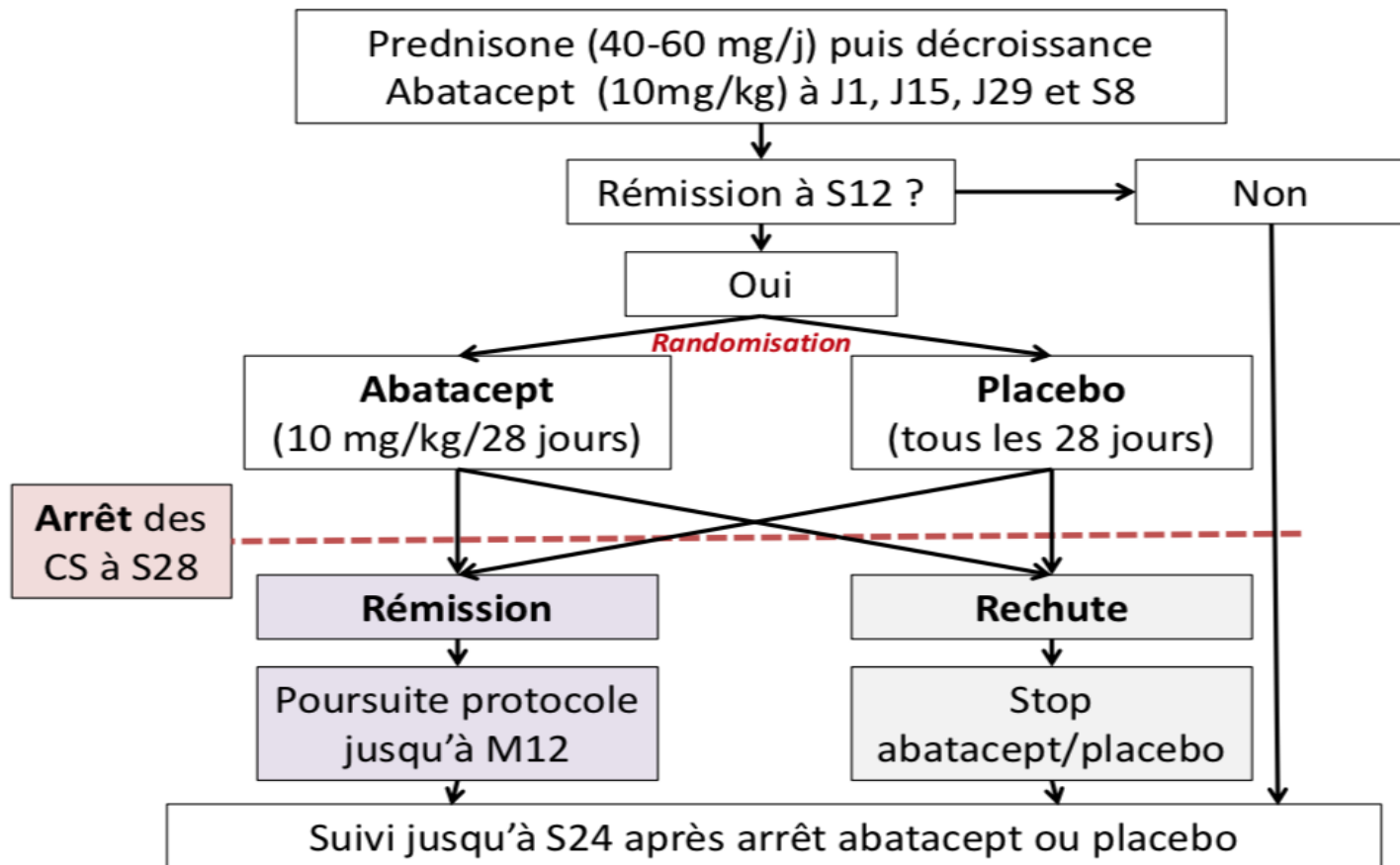
**JAK/STAT**

1- Hoffman G, *Ann Intern Med* 2007

2- Seror R, *Ann Rheum Dis* 2013

3- Martinez-Taboadda, *Ann Rheum Dis* 2008

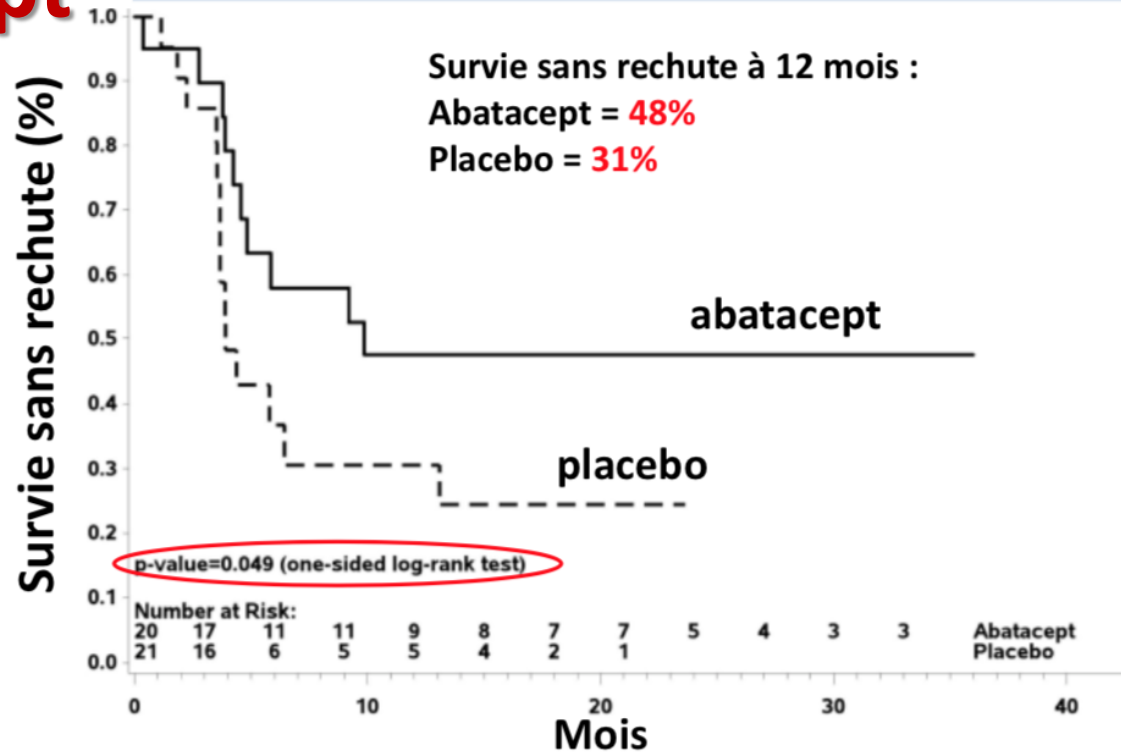




Langford CA et al Arthritis Rheum 2017

# Abatacept

41 patients (44% rechuteurs)



# Perspectives

- Meilleur protocole de réduction des corticoïdes
- Durée optimale du traitement et doses (MTX)
- MTX vs TCZ. Traitements combinés
- Place des antiagrégants plaquettaires
- Efficacité des traitements sur complications vasculaires tardives
- Prédicteurs de réponses aux thérapies

# Perspectives

- Identifier biomarqueurs indépendants de l'IL-6
- Identifier biomarqueurs prédicteurs de rechute/rémission
- Traitement des formes avec atteintes des gros vaisseaux
- Screening anévrismes