

L'approche moderne en artérite à cellules géantes

Jean-Paul Makhzoum, MD, FRCPC

Médecine Interne Générale

Clinique de Vasculite

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Université de Montréal

1 Décembre 2018

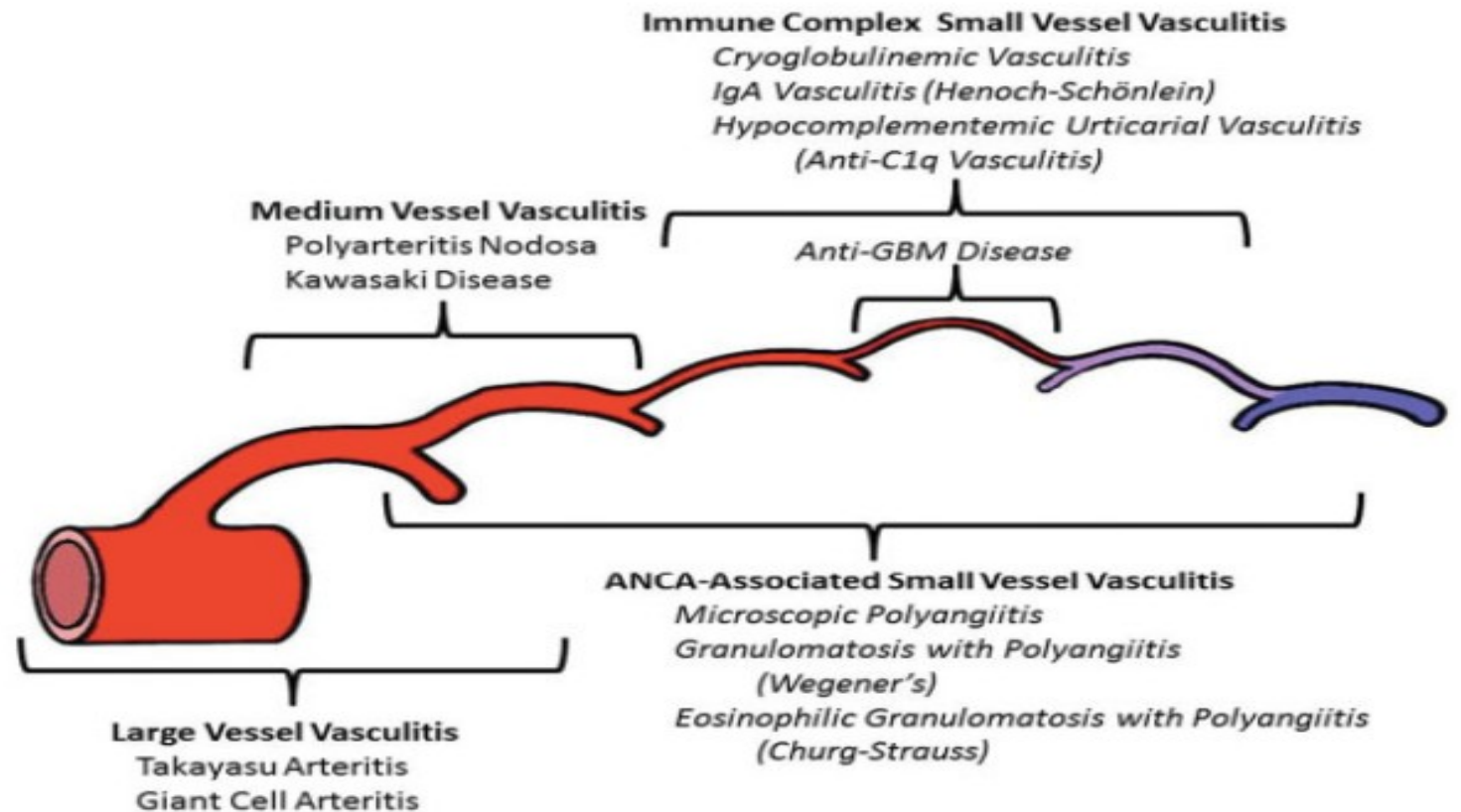
Conflits d'intérêts

- Aucun concernant le sujet de présentation
- Actelion Ltd : Comité aviseur - hypertension pulmonaire en sclérodermie

De quoi parle-t-on ?

Artérite à cellules géantes (ACG) = artérite temporale = artérite giganto-cellulaire = maladie de Horton

Vasculite primaire



Objectifs

- 1) Revisiter les tableaux cliniques évoquant l'ACG
- 2) Se familiariser avec les approches diagnostiques de l'ACG
- 3) S'informer sur les nouvelles données de traitement de l'ACG

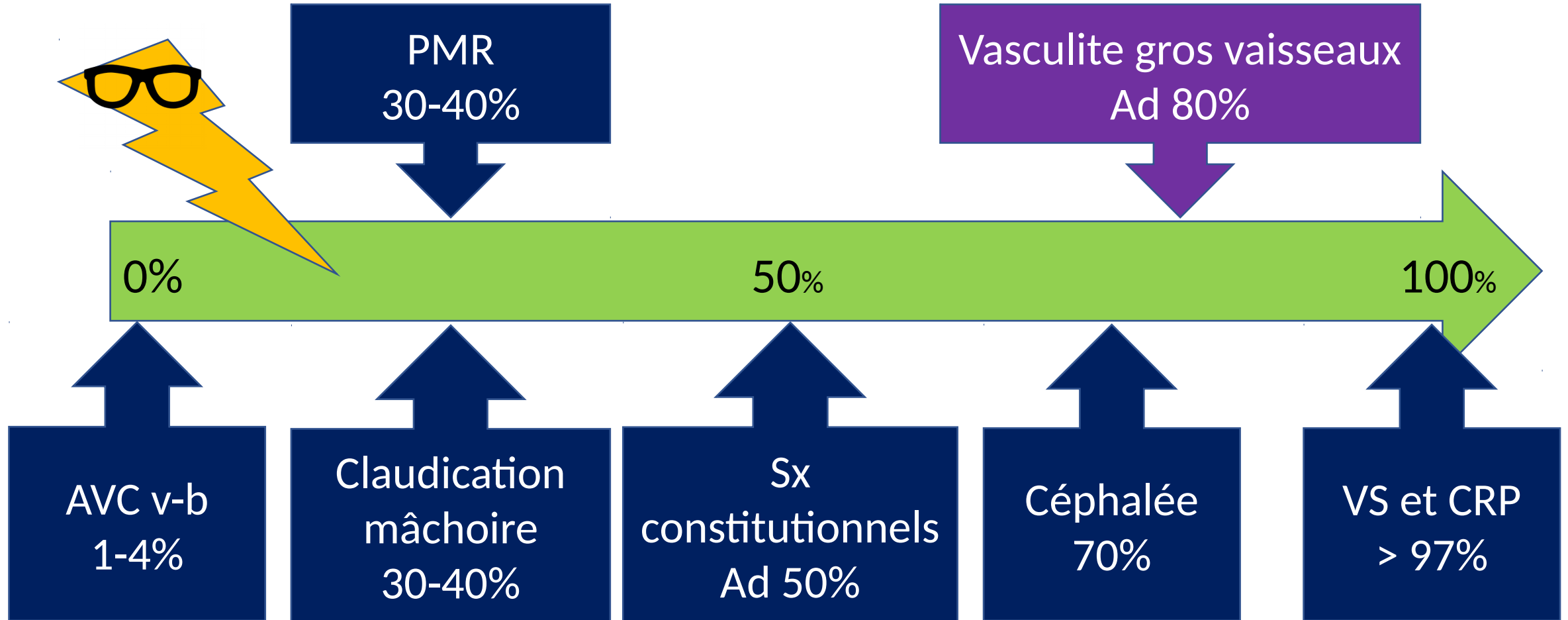
Objectif 1

Revisiter les tableaux cliniques évoquant l'ACG

Épidémiologie ACG

- Vasculite primaire la plus fréquente
- 0.5 à 27 cas par 100 000 personnes > 50 ans
- Risque à vie
 - 1% chez les femmes
 - 0.5% chez les hommes
- Pays Scandinaves + Nord des É-U

Présentation clinique ACG



Risque d'atteinte visuelle : 15-20 %

- Surtout via l'atteinte de l'artère ciliaire postérieure (80%)
 - Neuropathie optique antérieure ischémique (AION)
- Atteinte du 2^e œil dans 25-50% à 1 semaine si non traitée
 - Amaurose
 - Perte visuelle permanente
 - Diplopie
 - Syndrome de Charles Bonnet



Objectif 2

Se familiariser avec les nouvelles approches diagnostiques de l'ACG

Diagnostique

2018/12/01

Absence de critères diagnostiques

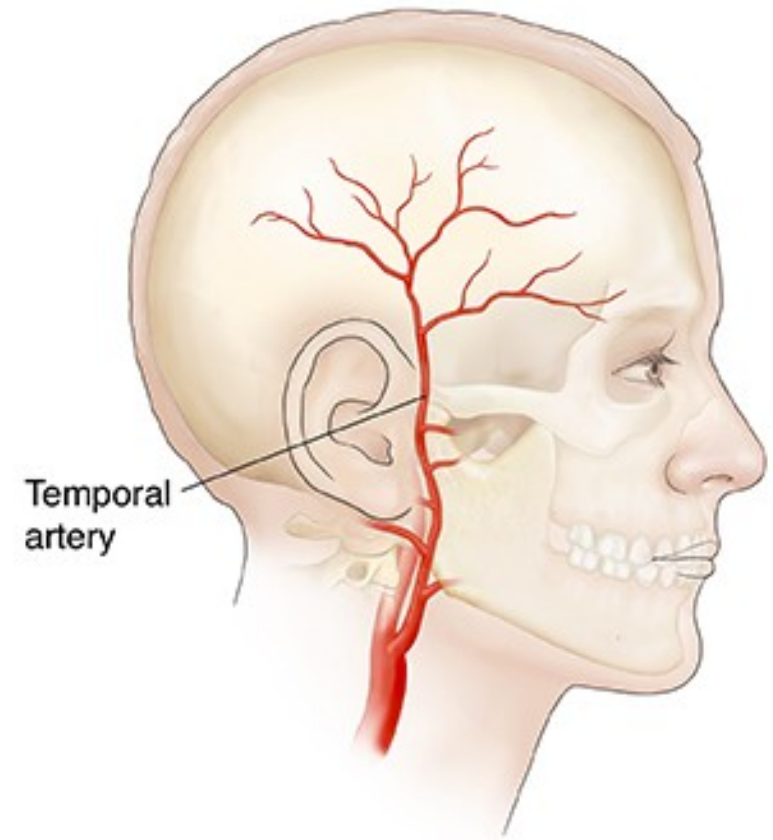


Combinaison gagnante

- Clinique compatible
 - Questionnaire
 - Examen physique

+

- Examens paracliniques compatibles
 - Sanguin
 - Imagerie
 - Biopsie



Critères de classification – ACR 1990

Table 3. American College of Rheumatology Classification Criteria of GCA*

Age at disease onset ≥ 50 y

Development of symptoms or findings beginning at ≥ 50 y of age

New headache

New onset of or new type of localized pain in the head

Temporal artery abnormality

Temporal artery tenderness to palpation or decreased pulsation unrelated to arteriosclerosis of cervical arteries

Elevated erythrocyte sedimentation rate

Erythrocyte sedimentation rate ≥ 50 mm/h by the Westergren method

Abnormal artery biopsy

Biopsy specimen with artery showing vasculitis characterized by a predominance of mononuclear cell infiltration or granulomatous inflammation usually with multinucleated giant cells

*The presence of ≥ 3 criteria is consistent with the diagnosis of GCA with a sensitivity of 94% and a specificity of 91%.

Adapted from Hunder et al⁴⁰ with permission of Wiley-Liss, Inc, a subsidiary of John Wiley and Sons, Inc. Copyright © 1990, John Wiley and Sons.



Critères de classification ... 2019 ?

ATTENTION

- ENCORE UN BROUILLON
- PAS ENCORE APPROUVÉ PAR L'ACR OU L'EULAR
- NE PAS ENCORE UTILISER EN RECHERCHE (ni en clinique...)

Draft Giant Cell Arteritis Classification Criteria

Inclusion Criteria: The following must be met to be considered for classification

- Diagnosis of vasculitis
- ≥ 40 years of age at time of diagnosis

Criteria: 6 points meets threshold for classification

Clinical Features

Morning stiffness in shoulders or neck	+2
Sudden visual loss	+2
Jaw or tongue claudication	+2
New temporal headache	+2
Scalp tenderness	+2

Temporal Artery Exam Findings

Reduced pulse, 'cord-like', or tenderness	+1
---	----

Laboratory Findings

ESR ≥ 50 mm/hour or CRP ≥ 10 mg/L	+3
---	----

Temporal Artery Biopsy (*select one*)

Definite vasculitis	+5
Possible vasculitis	+2

Imaging Findings

Temporal artery halo sign (US)	+5
Bilateral axillary involvement	+3
FDG-PET activity throughout aorta	+3

Biopsie d'artère temporale : étalon or ?

- Considérée comme étalon or ... mais FN +++
 - Série Mayo : 15% de FN (segments de 3.5-6.7cm)
 - Selon la taille des segments : 20-50% de FN
- Biopsies des AT bilatérales ?
 - Augmente les chances de trouver la vasculite de 5-10%
 - Invasif et augmentation des risques

Difficultés de la biopsie d'artère temporelle

- Artère de petit calibre
- Parfois non pulsatile lorsque processus inflammatoire
- Processus vasculitique segmentaire, donc possibilité d'effectuer biopsie sur segment normal.
- 6-10% des biopsies \Rightarrow pas d'artère
- Nécessite un segment de > 1.5 à 2 cm

Échographie d'AT – matériel et formation

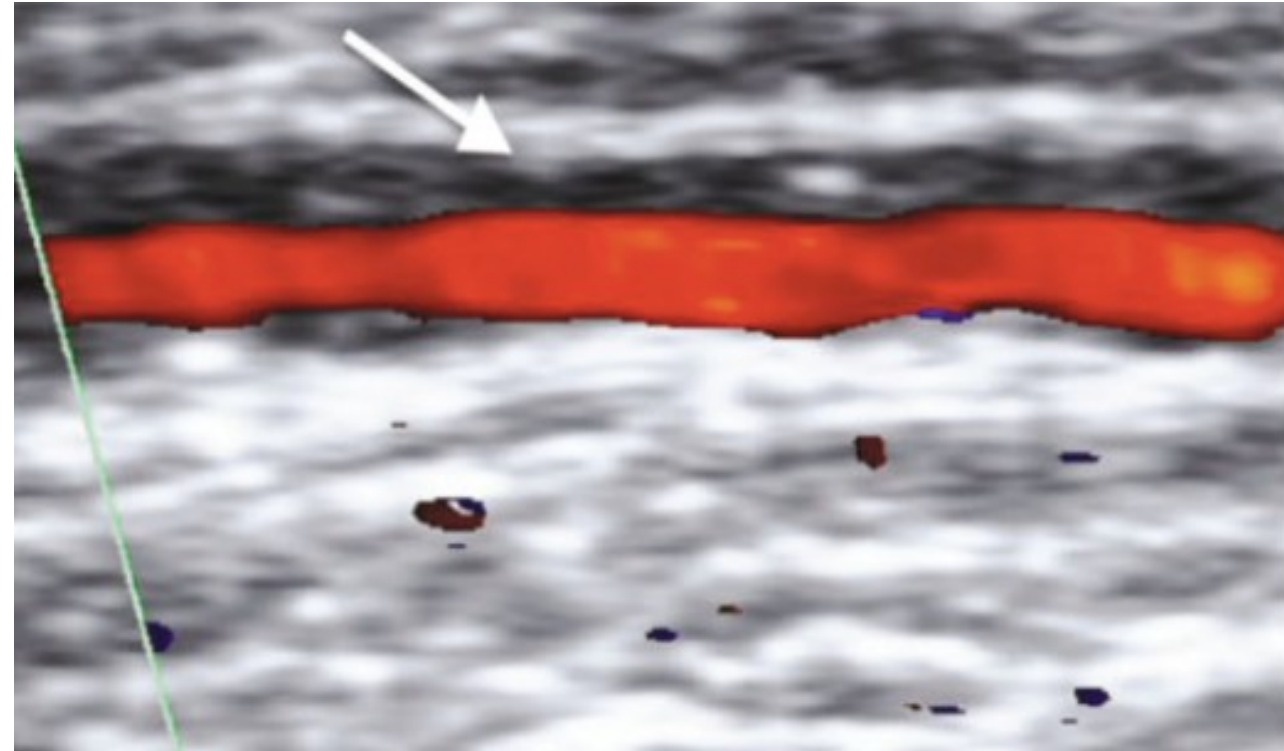
- Une sonde > 16-18 MHz \Rightarrow résolution min. 0.3 mm
- Paramètres spécifiques de l'appareil pour l'examen
- Formation validée nécessaire



Échographie d'artères temporales

- Ce que l'on cherche :
 - 1) Signe du halo
 - 2) Sténose
 - 3) Thrombose

Échographie d'artères temporales



Diamantopoulos et al. 2014

	Sensibilité	Spécificité
AT	96%	90%
AT + Axill	98%	91%
AT + Axill + Carotides	100%	

IRM des artères temporales

IRM en ACG - méthode

- Procédure
 - IRM haute résolution \square 3 Tesla (T)
 - Reconstruction 3D angio-IRM des artères crâniennes et polygone Willis
 - Interpretation IRM par 1 radiologue n'ayant pas les renseignements cliniques ou résultats de biopsie
- Gradation de l'IRM
 - vasculite = grade 2+3

IRM des artères temporales

	Bx positive	Bx négative	
IRM positif	29	31	VPP = 48,3%
IRM négatif	2	109	VPN = 98,2%
	n : 31 Se = 93,6%	n : 140 Sp = 77,9%	Total : 171

Quand référer ?

- Dès que suspecté et que corticostéroïdes débutés !
- Échographie :
 - < 7 jours idéalement
 - < 14 jours si possible
- IRM sous peu (HSCM)
 - < 2 semaines

Question 3

Quels sont les nouveautés thérapeutique en ACG ?

Corticostéroïdes

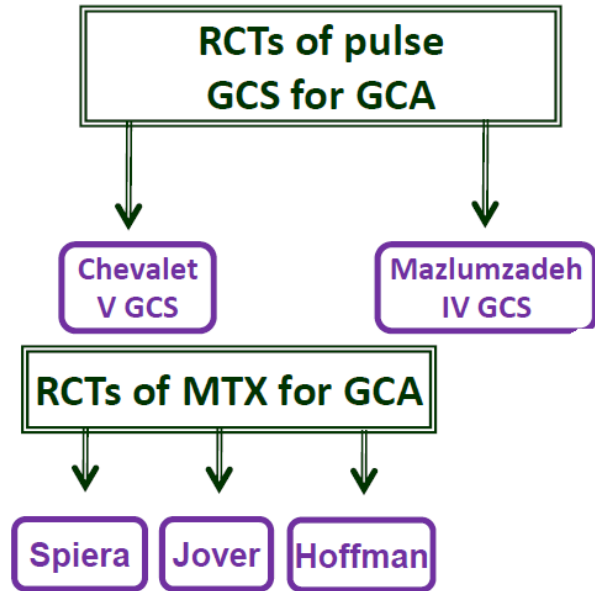
- Prednisone 1 mg/Kg (60mg)
 - Minimum 2 semaines
 - Réduction d'environ 10-15% q2sem (ad 10 mg/jour)
 - Sevrage lent de 10mg à 0mg (9-12 mois)
 - Total : 12-18 mois
- Pulses de solumédrol IV x 3 ???
 - Petite étude < 30 patients
 - Maintient de rémission à plus petites doses de cortico
 - Réservé pour les patients avec atteintes visuelles (pas d'évidence)



Corticostéroïdes

- Récidives : 60-70 %
- Effets secondaires à long terme

L'approche moderne



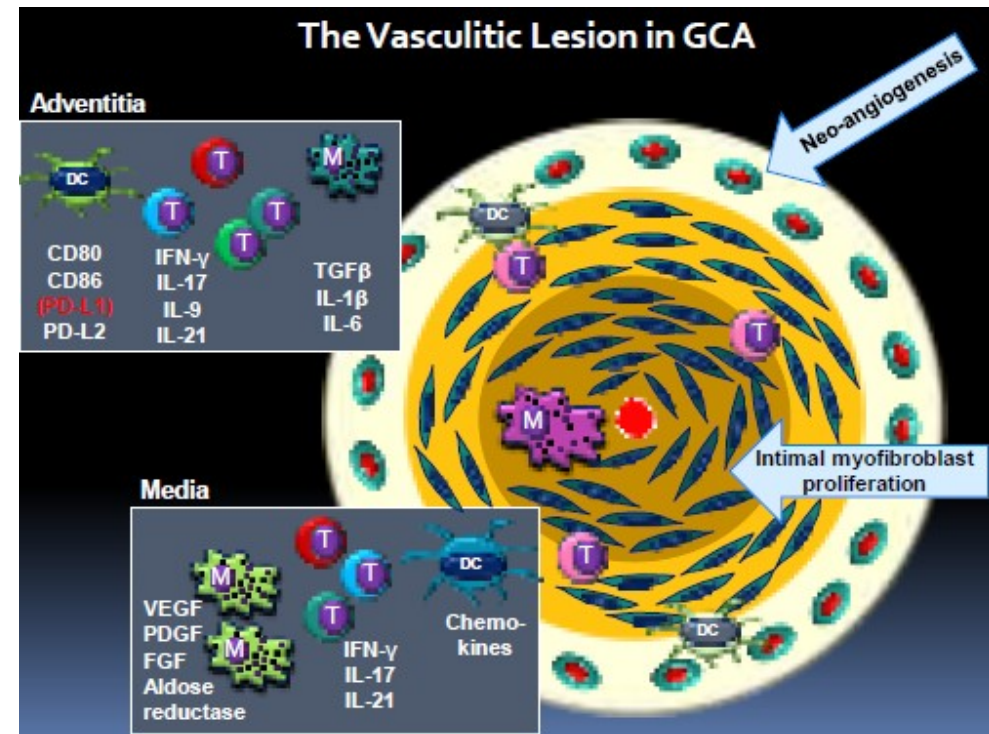
1998 2001 2002 2006 2007-2008 2014 2016 2017 2018.....

Tocilizumab

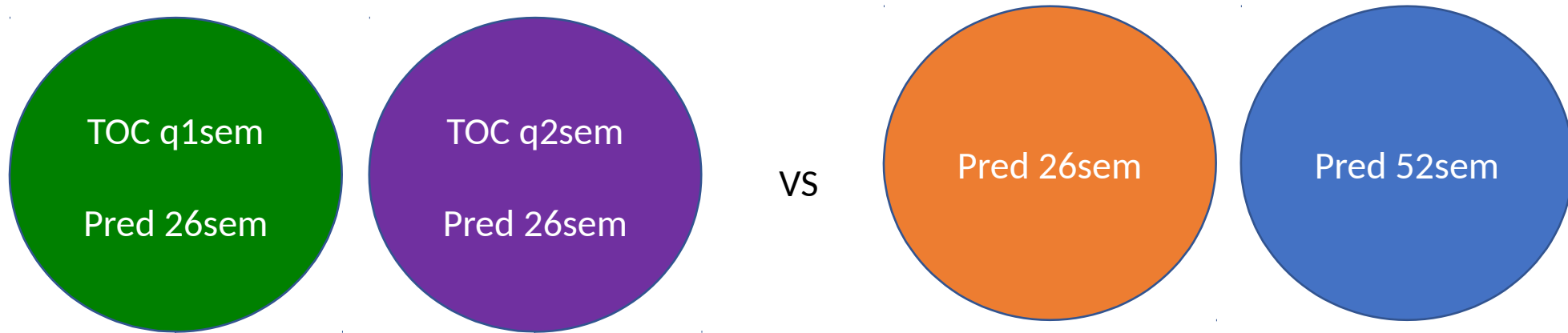
Tocilizumab – Étude GiACTA

- Anti IL-6
- Mécanisme exact sur la vasculite ?
- Suite à étude de phase 2

- Étude phase 3
 - ACG nouvelle ou récidive
 - Patients avec ACG prouvée à la biopsie ou imagerie (MRA/CTA/Angio)

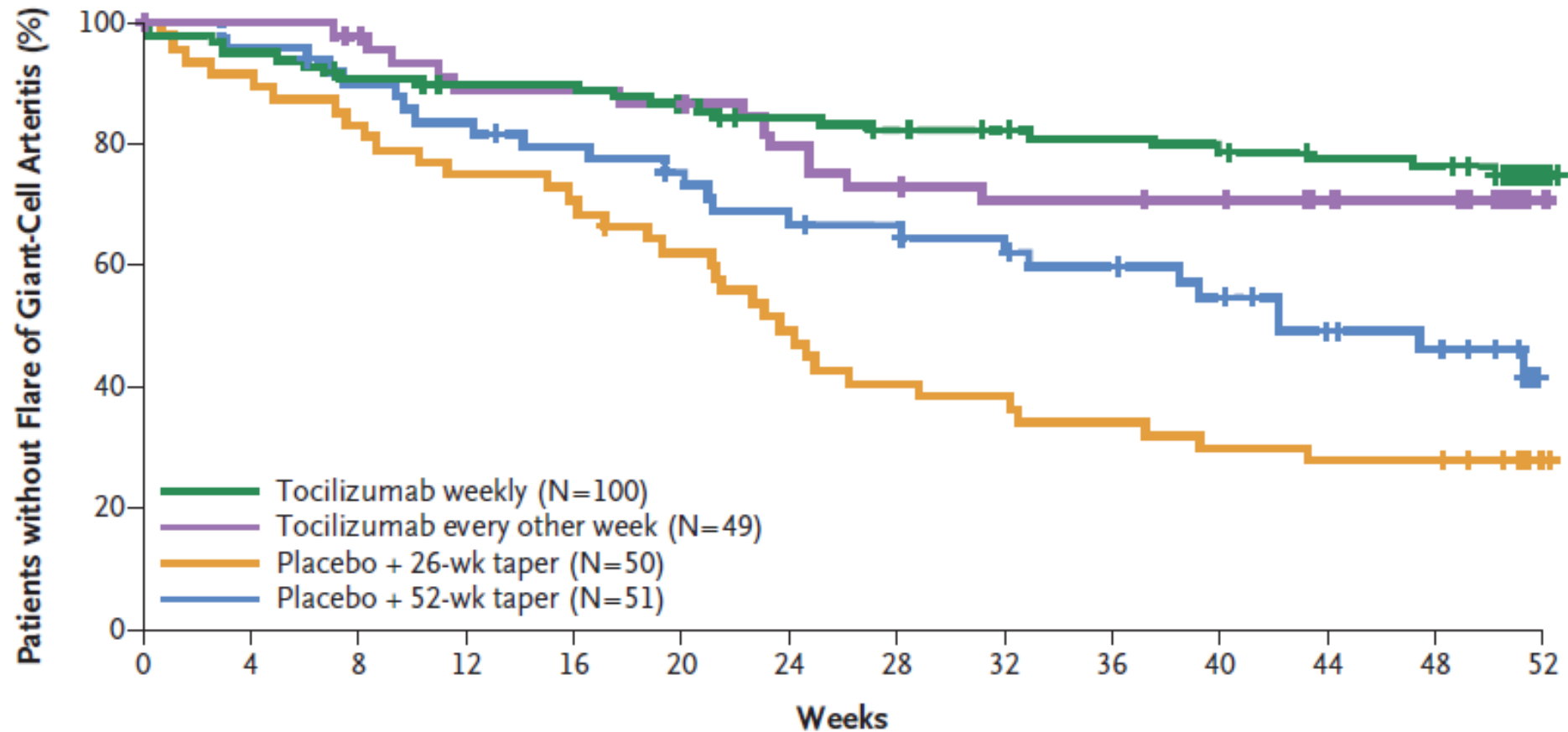


Tocilizumab – Étude GiACTA



- Issues: absence de récidence à la semaine 52
 - Primaire : Groupe 1 et 2 vs. Groupe 3
 - Secondaire : Groupe 1 et 2 vs. Groupe 4

Tocilizumab – Étude GiACTA



Tocilizumab

- Premier traitement spécifique approuvé par la FDA (22 Mai 2017)
- Approbation Santé-Canada (27 Oct 2017)
- Prometteur
- Qualité de vie

- Interrogations
 - Durée Tx
 - Suivi (CRP)
 - Coûts (1400\$/mois)

L'approche moderne

LEF

Baricitinib

Sarulimab

Anakinra

METOGia
MTX vx Toc

Upadacitinib

Ustekinumab

Abatacept

2018..... En cours ou bientôt en cours



En conclusion

- 1) Même si les critères de classifications existent, le diagnostique repose sur une combinaison de symptômes – imagerie – pathologie.
- 2) L'imagerie prend de l'ampleur. Le futur est dans les mains des échographistes (vous ?), radiologues et nucléistes. Les pathologistes aussi doivent standardiser leurs lectures.
- 3) On s'éloigne graduellement d'un traitement prolongé de corticostéroïdes. Le tocilizumab est efficace et plusieurs autres agents sont à l'étude.

Remerciements

- SSVQ
- Équipe de médecine interne HSCM
- Clinique de vasculite HSCM

Questions ?



vasculitemontreal.com

Références

- Sukhbir Manku, Wendy Wong, Zongshu Luo, Michael A. Seidman, Zainab Alabdurubalnabi, Kevin Rey, Winnie Enns, J. Antonio Avina-Zubieta, Kamran Shojania, Jonathan C. Choy. . (2018) IL-6 Expression Is Correlated With Increased T Cell Proliferation and Survival in the Arterial Wall in Giant Cell Arteritis. *Cardiovascular Pathology*.
- (2017) Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *New England Journal of Medicine* **377**:15, 1493-1495.
- Matthew J. Koster, Kenneth J. Warrington. . (2017) Giant cell arteritis: pathogenic mechanisms and new potential therapeutic targets. *BMC Rheumatology* **1**:1.
- Alvisè Berti, Divi Cornec, Jose R. Medina Inojosa, Eric L. Matteson, M. Hassan Murad. . (2018) Treatments for giant cell arteritis: Meta-analysis and assessment of estimates reliability using the fragility index. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. Schmidt et al. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med*. 1997 Nov 6;337(19):1336-42.
- Diamantopoulos et al. Diagnostic value of color Doppler ultrasonography of temporal arteries and large vessels in giant cell arteritis: a consecutive case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jan;66(1):113-9.
- Karahaliou et al. Colour duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy: a prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R116.
- Germanò G et al. Is colour duplex sonography-guided temporal artery biopsy useful in the diagnosis of giant cell arteritis? A randomized study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar;54(3):400-4.
- Hauenstein C et al. Effects of early corticosteroid treatment on magnetic resonance imaging and ultrasonography findings in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Nov;51(11):1999-2003.

Diapos supp.

Variabilité inter-observateur

- Argument le plus fréquent en défaveur de l'imagerie
 - Échographie : opérateur dépendant
 - IRM : Radiologue dépendant, courbe d'apprentissage
 - TEP scan : Nucléiste dépendant, courbe d'apprentissage

Variabilité inter-observateurs (étude TABUL)

PATHOLOGISTES

ÉCHOGRAPHISTES (TABUL)



Schmidt et al, 1997

Pathophysiologie

- Processus inflammatoire touchant les vaisseaux de gros calibre
 - Inflammatoire / auto-immun
- Pas attribuable à :
 - Une cause infectieuse
 - Une vasculite des petits ou moyens vaisseaux
 - Une collagénose / PAR
 - Autres causes : Cogan, IgG4, spondylarthropathies séroneg, etc.

Pathophysiologie

Cascade en 2 étapes	Conséquence clinique
Déclencheur (?) de l'immunité <ul style="list-style-type: none">- Monocytes, neutrophiles, etc- CD4	Vasculite des gros vaisseaux
Production de cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-8, IL-12p70, MCP-1, MIP-1b, etc	CRP et VS PMR
Élévation de CRP, ferritine, haptoglobine, fibrinogène, vWB, hepcidine,...	Sx systémiques : fatigue, malaise, perte pondérale, anémie inflammatoire, thrombocytose
Amplification inflammatoire	

Pathophysiologie

- «skip lesions» ou lésions segmentaires
 - Cellules T retrouvées près des vasa vasorum
 - Porte d'entrée probable

Méthotrexate

- 3 études R-C discordantes
- NNT = 4
- Méta analyse:
 - Probabilité plus élevée de maintenir l'arrêt des corticostéroïdes
 - Effet bénéfique après 24-36 semaines d'utilisation
- Pas en première intention (... Et même pas du tout...)