



HAL
open science

Physiopathologie de l'artérite à cellules géantes : de l'inflammation au remodelage vasculaire

Alexis Régent, Kim Heang Ly, Luc Mouthon

► **To cite this version:**

Alexis Régent, Kim Heang Ly, Luc Mouthon. Physiopathologie de l'artérite à cellules géantes : de l'inflammation au remodelage vasculaire. La Presse Médicale, 2019, 48, pp.919 - 930. 10.1016/j.lpm.2019.07.031 . hal-03488807

HAL Id: hal-03488807

<https://hal.science/hal-03488807>

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Physiopathologie de l'artérite à cellules géantes: de l'inflammation au remodelage vasculaire

Physiopathology of giant cell arteritis: from inflammation to vascular remodeling

Alexis Régent^{1,2} MD, PhD, Kim Heang Ly^{3,4} MD, PhD, Luc Mouthon^{1,2} MD, PhD

¹Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR 8104, LabEx INFLAMEX, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France;

²Service de Médecine Interne, Centre de Référence pour les Maladies Systémiques Autoimmunes Rares d'Ile de France, Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris;

³Service de Médecine Interne A, CHU Dupuytren, Limoges, France;

⁴Laboratoire d'Immunologie, EA3842, Faculté de médecine, Limoges.

Correspondance: Dr Alexis Régent, Service de médecine interne, Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris

Tel: +33 (0) 1 584114 55/ Fax: +33 (0) 1 58 41 15 79

e-mail: alexis.regent@aphp.fr

Conflits d'intérêt: Aucun à déclarer

Nombre de mots : xxx

Abréviations :

- ACG : artérite à cellules géantes
- aCL : anti-cardiolipine
- Auto-Ac : auto-anticorps
- BAT : biopsie d'artère temporale
- CCL : « CC chémokine ligand »
- CCR : « CC chémokine receptor »
- CXCL : « chemokines such as C-X-C motif ligand »
- CD : cluster de différenciation
- CE : cellule endothéliale
- CMLV : cellule musculaire lisse vasculaire
- DC : cellules dendritiques
- ET-1 : endothéline-1
- HLA : Human Leucocyte Antigen »
- ICAM-1 : « intracellular adhesion molecule-1 »
- LB : lymphocyte B
- LPS : lipopolysaccharide
- LT : lymphocyte T
- LTh : lymphocyte T-Helper
- LT-reg : LT régulateur
- MICA : « MHC class I polypeptide-related sequence A »
- MMP : métalloprotéases matricielles
- PDGF : « platelet derived growth factor »
- PNN : polynucléaires neutrophiles
- SNP : « single nucleotide peptide »

- ST2 : « suppression of tumorigenicity 2 »
- TIMP : inhibiteurs tissulaires de métalloprotéases
- TLR : « Toll-like récepteur »
- VCAM-1 : « vascular cell adhesion molecule-1 »
- VEGF : « vascular endothelial growth factor »

Points clés :

L'artérite à cellules géantes (ACG) est une vascularite des vaisseaux de gros calibre intéressant l'aorte et ses principales branches en particulier celles à destinée cérébrale. Bien que de gros progrès aient été faits, la physiopathologie reste incomplètement élucidée.

Un trigger initial, suspecté d'origine infectieuse, va conduire à la maturation et au recrutement de cellules dendritiques (DC). Le défaut de migration de ces DC va permettre le recrutement local de lymphocytes T (LT).

Ces LT-CD4⁺ se polarisent en lymphocytes T helper de type 1 (Th1), Th17 mais aussi Th9. On observe un déficit en LT régulateurs (Treg), tant qualitatif que quantitatif sous l'influence d'un excès d'IL-21 ainsi qu'un déséquilibre de la balance Th17/Treg favorisé par un excès d'IL-6. La sécrétion d'IFN- γ , d'IL-17, d'IL-6, d'IL-33 va permettre la pérennisation d'une réaction inflammatoire locale qui s'organise autour de follicules lymphoïdes tertiaires.

Les macrophages recrutés localement sécrètent des formes réactives de l'oxygène et des facteurs de croissance VEGF et PDGF. Ces facteurs de croissance, les neurotrophines et l'endothéline locale pourraient expliquer la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV). Le déséquilibre de la balance entre les métalloprotéases matricielles (MMP)-2, MMP-9 et MMP-14 et les inhibiteurs tissulaires de métalloprotéases TIMP-1 et TIMP-2 participe également au remodelage de la paroi des vaisseaux. Enfin, la néovascularisation artérielle participe à la pérennisation du recrutement lymphocytaire.

Le remodelage persistant se complique parfois de phénomènes ischémiques responsables de la gravité initiale de la maladie.

Key points :

Giant cell arteritis (GCA) is a large-vessel vasculitis involving the aorta and its main branches, especially supra aortic branches. Although much progress has been made, the pathophysiology remains incompletely understood.

An initial trigger, suspected of infectious origin, lead to the maturation and recruitment of dendritic cells (DC). The lack of migration of these DC allow the local recruitment of T-lymphocytes (LT)

These LT- CD4⁺ polarize in Type 1 helper (Th1), Th17 but also Th9. A qualitative and quantitative deficit in regulatory T cells (Treg) is observed under the influence of IL-21 overproduction. In addition, an imbalance in the Th17/Treg balance is favored by IL-6. The secretion of IFN- γ , IL-17, IL-6, IL-33 is responsible for a sustained local inflammatory reaction that is organized around tertiary lymphoid follicles.

Locally recruited macrophages secrete reactive forms of oxygen together with VEGF and PDGF. These growth factors, together with neurotrophins and endothelin contribute to increase the proliferation of vascular smooth muscle cells (VSMCs). The imbalance between matrix metalloproteases (MMP) -2, MMP-9 and MMP-14 and tissue inhibitors of metalloproteases (TIMP)-1 and TIMP-2 also contribute to the remodeling process occurring in the vessel wall. Finally, arterial neovascularization contribute to the perpetuation of lymphocyte recruitment.

This persistent remodeling is sometimes complicated by ischemic events responsible for the initial severity of the disease.

Introduction :

L'artérite à cellules géantes (ACG) ou maladie de Horton est une vascularite des gros vaisseaux affectant l'aorte et ses principales branches en particulier celles à destinée cérébrale. Plusieurs éléments suggèrent la combinaison de facteurs individuels et environnementaux dans le développement de la maladie. De nombreuses études ont identifié des variants génétiques de prédisposition à la maladie. Ainsi, le tabagisme et un antécédent de maladie cardiovasculaire sont des facteurs de risque d'ACG. Par ailleurs, elle touche quasi exclusivement les sujets d'âge supérieur à 50 ans, en particulier caucasiens, avec un pic d'incidence entre 70 et 80 ans ce qui suggère un rôle du terrain génétique, de l'athérosclérose et/ou de l'immuno-senescence. Le déséquilibre du sex-ratio (de l'ordre de 3 femmes pour 1 homme) reste encore mal expliqué. Enfin, la description d'épidémies saisonnières d'ACG suggère l'existence d'un agent infectieux initial qui reste non identifié à ce jour [1]. Le diagnostic formel d'ACG se fait à l'aide d'une BAT qui montre un infiltrat inflammatoire composé principalement de lymphocytes, la présence de macrophages et de cellules géantes volontiers situées au contact d'une limitante élastique interne fragmentée [2]. La néo-vascularisation de la paroi, la présence d'une néo-intima et l'épaississement pariétal, qui peuvent conduire à l'occlusion de la lumière artérielle, témoignent du remodelage artériel.

1. Modèles animaux de vascularite des gros vaisseaux

A ce jour, le principal modèle d'ACG est un modèle chimérique développé par Cornelia Weyand. Un fragment d'artère temporale humaine est isolé au moment de la biopsie d'artère temporale (BAT) réalisée à visée diagnostique. Il est ensuite implanté dans le tissu sous-cutané d'une souris NOD.CB17 Prkdc présentant un

déficit immunitaire combiné sévère [3]. Ce modèle de xénogreffe permet d'étudier les facteurs d'aggravation ou de résolution de la réaction inflammatoire qui dure spontanément plusieurs semaines. Il a permis de nombreux progrès dans la compréhension de la physiopathologie de l'ACG. D'autres modèles animaux existent et peuvent mettre en lumière différents aspects physiopathologiques. Ainsi, les souris déficientes en IFN- γ infectées par le virus herpès HV-68 développent une vascularite nécrosante des gros vaisseaux dont la cible principale est la cellule musculaire lisse vasculaire (CMLV) [4]. Le caractère nécrosant de la vascularite distingue ce modèle de l'infiltrat observé au cours de l'ACG mais cela souligne l'importance de l'interféron (IFN)- γ dans le contrôle viral et/ou la protection artérielle [4]. Par ailleurs, les souris déficientes en antagoniste du récepteur de l'IL-1 présentent une inflammation artérielle transmurale spontanée. On observe dans ce modèle une infiltration macrophagique, une prolifération des CMLV et une destruction des fibres élastiques ; l'ensemble conduit à des sténoses artérielles et des dilatations anévrysmales pouvant se rompre et ce modèle pourrait permettre de mieux comprendre certains aspects du remodelage vasculaire [5]. Enfin, les souris déficientes en « interferon regulatory factor 4 binding protein » (IRF4BP) ont une expression accrue d'IL-21 et d'IL-17A et présentent une vascularite transmurale des vaisseaux de gros calibre caractérisée par une destruction de la limitante élastique interne et un infiltrat polymorphe lymphocytaire, monocytaire avec quelques cellules géantes, plasmocytaire et neutrophilique [6].

2. Prédisposition génétique et épigénétique

Une prédisposition génétique a été suggérée par la survenue de cas d'ACG chez des apparentés au premier degré [7]. De nombreux gènes de susceptibilité ont été identifiés au cours de l'ACG. En particulier, les haplotypes du complexe majeur d'histocompatibilité (« Human Leucocyte Antigen » (HLA)) de classe II HLA-DRB1*04 sont associés à l'ACG et leur portage pourrait également être associé à un risque ophtalmologique accru [8] et favoriser la cortico-résistance [9]. Des associations plus faibles ont également été rapportées entre l'ACG et le HLA de classe I en particulier HLA-B15 et « MHC class I polypeptide-related sequence A » (MICA) [10]. Des microsatellites ou « single nucleotide peptide » (SNP) relatifs à des cytokines (IL-18, TNF- α , IFN- γ , IL-10, IL-17...), à des marqueurs de l'endothélium vasculaire («intercellular adhesion molecule» (ICAM)-1, « vascular endothelial growth factor » (VEGF), « endothelial nitric oxide synthase » (eNOS), « matrix metalloprotease » (MMP)-9...) ou à des composants de l'immunité innée (« toll like receptor » (TLR)-4 ou encore «Nucleotide-binding oligomerization domain like receptor pyrin containing domain » (NLRP)-1) ont été associés à un risque accru d'ACG [11–15] ou à la sévérité de la maladie [16,17]. Cependant, ces résultats n'ont pas été validés dans des cohortes de réplication ou n'ont pas été confirmés dans de larges populations. Récemment, une étude de type « genome wide association study » (GWAS) a confirmé l'association forte entre des SNP localisés dans la région du HLA de classe II et le développement l'ACG [18]. Une association a également été mise en évidence avec les gènes du plasminogène et de la sous unité alpha 2 de la prolyl 4-hydroxylase qui sont impliqués dans le remodelage vasculaire, l'angiogenèse et le recrutement lymphocytaire [18].

Il a été mis en évidence récemment une hypométhylation de 1555 sites CG correspondant à 853 gènes distincts dans les artères de sujets atteints d'ACG

comparativement à des artères de sujets contrôles [19]. L'étude du lien entre ces différents gènes (étude ontologique) montre une représentation importante des voies d'activation lymphocytaire en particulier Th1 et Th17. D'autres gènes impliqués dans la réponse inflammatoire ont également été identifiés (TNF, RUNX3...)[19]. De même, l'expression génétique pourrait être modulée par des micro-RNA (mi-RNA). Ainsi, l'étude des mi-RNA au sein de biopsies d'artères issues de patients ayant une ACG histologiquement prouvée ou non et de sujets contrôles montre une augmentation de MiR-146b-5p, MiR-146a, MiR-155, MiR-150, MiR-21 et MiR-299-5p dans les artères temporales des patients ayant une ACG histologiquement prouvée [20]. L'expression de ces mi-RNA n'était pas modifiée au niveau sanguin. Cependant, chez de nombreux patients, la BAT était réalisée après instauration de la corticothérapie ce qui pourrait avoir modifié les résultats.

3. Existe-t-il un facteur déclenchant infectieux inaugural ?

Le fait que le CMH de classe I ou II soit associé à l'ACG [8,9,18], l'évolution de la maladie sur un mode épidémique et enfin l'oligoclonalité des lymphocytes T (LT) issus de l'artère temporale [21,22] ont fait envisager qu'un antigène extérieur ou de la paroi artérielle active les cellules dendritiques (DC) adventitielles. De nombreuses études ont eu comme objectif d'identifier un possible agent infectieux inaugural en recherchant de l'ADN bactérien ou viral. Ainsi, l'ADN de parvovirus B19 [23,24] ou herpès simplex virus (HSV) [25] a été identifié dans les biopsies temporales de patients ayant une ACG histologiquement prouvée. Cependant, ces résultats n'ont pu être confirmés dans d'autres études [26,27]. Une étude récente identifie également des antigènes de virus varicelle zona (VZV) au sein de 73% des BAT de

sujets atteints d'ACG alors qu'il n'était retrouvé que chez 22% des sujets sains [28]. Par ailleurs, les résultats de la recherche d'herpès virus humain (HHV)-6 [24], HHV-7 [29], VZV [30], cytomégalovirus (CMV) [29] ou de virus Epstein-Barr (EBV) [29] étaient négatifs. Enfin, des immunoglobulines (Ig) M sériques dirigées contre le virus parainfluenzae de type 1 ont été détectées de façon plus fréquente dans une population de patients atteints d'ACG histologiquement prouvée que dans une population contrôle [1]. Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé depuis. L'ADN de *Chlamydia pneumoniae* a été mis en évidence par amplification génique (« polymerase chain reaction ») (PCR) au sein de lésions d'ACG [31]. Cependant, ces résultats n'ont pas non plus été confirmés depuis [32,33]. Aucun élément à ce jour ne permet d'affirmer de façon définitive qu'une infection unique soit l'élément déclenchant d'une ACG. Dans une étude récente, une infection préalable est rarement identifiée dans les cas incidents d'ACG avec un ratio d'incidence de 1,26 ce qui suggère que l'infection n'est qu'un élément mineur conduisant au développement d'une ACG [34].

4. Initiation de la réaction inflammatoire, rôle des cellules dendritiques et des cellules endothéliales (Figure 1B)

La paroi des gros et moyens vaisseaux est un site bénéficiant d'un privilège immun. Il existe de façon physiologique des DC immatures de phénotype S100⁺CD11c⁺CCR6⁺CD83⁻CMH-II^{low} au niveau adventitial [35]. Localisées à l'interface entre le vaisseau et la paroi vasculaire, elles pourraient participer à la prévention d'une auto-immunité. Suite à l'activation des DC par un signal danger, celles-ci vont acquérir un phénotype mature, exprimer les cluster de différenciation

(CD)80/86 et le complexe majeur d'histocompatibilité « CMH »-II [36] et présenter un antigène de nature indéterminée aux LT. L'expression des TLR par les DC de la paroi artérielle dépend du territoire vasculaire. Ainsi, les TLR 2,4 et 8 sont fortement exprimés au niveau temporal alors que les TLR-1, 5 et 6 le sont peu. Le profil d'expression des TLR est proche entre les artères carotides et l'aorte ce qui pourrait expliquer le tropisme vasculaire de l'ACG [37]. Les DC vont sécréter des chémokines : CC-chémokine ligand (CCL)-18, CCL-19, CCL-20 et CCL-21 et exprimer le CC chémokine receptor (CCR)-7, un ligand de CCL-19 et CCL-21, ce qui conduit à une activation autocrine [35,38]. Le défaut de migration de ces DC vers le ganglion de drainage conduit à un recrutement et à une stimulation des LT-CD4⁺ dans la paroi artérielle. Ainsi, chez les patients atteints d'ACG, les DC au contact de LT-CD4⁺ expriment le TLR-4 [39]. Dans le modèle de greffe de BAT chez des souris atteintes de déficit immunitaire combiné sévère (SCID), l'ajout d'adjuvant complet de Freund, un agoniste du TLR-2 et de lipopolysaccharide (LPS), agoniste du TLR-4, permet la maturation des DC alors que le TNF α ne permet ni l'expression du CD83 ni la synthèse de CCL-21 par les DC [36]. La déplétion en DC ou en LT réduit notablement les lésions de vascularite ce qui témoigne de l'importance de ces populations cellulaires dans le processus pathologique [36]. Il a été récemment montré que ces DC exprimaient peu le « programmed death-ligand » (PD-L)1 à l'inverse des LT qui expriment fortement PD-1 (phénotype PD-1^{high}). Ces DC qui expriment faiblement PD-1 (PD-L1^{low}) entraînent une prolifération accrue de LT-CD4⁺ dans un système de co-culture DC/LT. La levée d'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 conduit à une augmentation des LT exprimant les facteurs de transcription T-bet et « RAR-related orphan receptor C (RORC), alors que l'expression de GATA3 n'est pas modifiée. Dans le modèle de xéno greffe, on note au sein des artères implantées

une augmentation de l'IFN- γ , de l'IL-17A, et de l'IL-21 et de l'expression des récepteurs aux chimiokines CXCR-3, CCR-6, et CXCR-5. L'ensemble de ces éléments suggère que le défaut de la voie PD-1/PD-L1 va favoriser le recrutement de lymphocytes T pro-inflammatoires [40].

Plusieurs études se sont intéressées aux capillaires adventitiels et aux néo-vaisseaux artériels. Il a été ainsi montré que les cellules endothéliales adventitielles de patients atteints d'ACG expriment l'IL-23p19, une des 2 sous-unités de l'IL-23. Sur des cellules endothéliales en culture, la synthèse d'IL-23p19 était augmentée par le TNF- α ou le LPS. En l'absence d'IL-12p40 (la deuxième sous unité de l'IL-23), l'IL-23p19 a une localisation intra-cellulaire et entraîne une augmentation des molécules d'adhésion « intracellular adhesion molecule-1 » (ICAM-1) et « vascular cell adhesion molecule-1 » (VCAM-1) qui pourrait favoriser le recrutement lymphocytaire [41]. A partir de BAT, il a également été montré une hyper-expression de l'IL-32 en particulier par les néo-vaisseaux pariétaux et les CMLV. Parallèlement à l'augmentation de l'IL-32, on note une augmentation de l'IL-27p28 qui induit une polarisation Th1 de la réponse immunitaire. L'IL-32 pourrait participer à l'activation endothéliale et à la formation de cellules géantes à partir de monocytes CD14⁺ et à la synthèse d'IL-6 chez les patients ayant une ACG mais ces données ne sont pas démontrées au cours de l'ACG [42]. La même équipe a montré que l'IL-33 était principalement exprimée au sein de l'infiltrat autour des vaisseaux adventitiels, des néo-vaisseaux et au sein des granulomes. Le récepteur de l'IL-33 « suppression of tumorigenicity 2 » (ST2), a une distribution similaire à l'IL-33 au niveau de la paroi artérielle. Dans cette étude, l'expression d'ARNm d'IL-33 était corrélée aux paramètres biologiques et à la néo-angiogenèse, ce qui suggère un rôle clé de l'IL-33 dans la néo-angiogenèse. Bien que l'IL-33 soit connue pour activer la voie Th2, la

polarisation M2 des macrophages et la néo-angiogenèse, ces aspects ne sont pas formellement démontrés au cours de l'ACG. L'expression d'ICAM-1 et VCAM-1 par les vasa vasorum et les néo-vaisseaux, la modification du microenvironnement vasculaire et l'activation des DC va conduire à un recrutement local et à la diapédèse des LT habituellement absents des artères saines [43].

5. Activation lymphocytaire T (Figure 1B)

Les LT vont subir une expansion oligoclonale [44] et peuvent proliférer en présence d'extraits d'artère temporale [22]. L'oligoclonalité observée dans des lésions distinctes suggère une prolifération en réponse à un nombre restreint d'antigènes d'origine endogène ou exogène. De façon intéressante, la stimulation des DC par du LPS conduit à une synthèse de CCL-20 et au recrutement de LT-CD4⁺CCR6⁺ responsables d'une pan artérite alors que la stimulation par de la flagelline permet le recrutement de cellules CD4⁺CCR6⁻ et induit une périartérite [45]. L'étude de la méthylation de l'ADN au sein du microenvironnement artériel montre une hypométhylation de « Runt-related transcription factor 3 » RUNX3 et de « nuclear factor of activated Tcells » NFAT qui participent tous deux à la maturation et l'activation lymphocytaire T [19].

L'environnement cytokinique au sein des artères temporales va polariser les LT. Ainsi, sous l'influence de l'IL-12 et IL-18, les lymphocytes Th1 générés vont produire de l'IFN- γ et sous l'influence d'IL-6, d'IL-1 β et d'IL-23, les Th17 générés vont produire de l'IL-17 [46]. Enfin, il a été montré récemment l'implication de la voie de l'IL-9 [47]. En effet, les cytokines IL-4, TGF- β et « thymic stromal lymphopoietin » (TSLP) étaient élevées au sein de BAT de patients atteints d'ACG ce qui suggère une

activation de la voie Th9. Cependant, les résultats varient selon la présence ou non d'une inflammation transmurale, selon la présence d'une atteinte des petits vaisseaux péri-adventitiels et doivent être confirmés [47]. L'IL-12 et l'IL-23 sont des hétérodimères de la superfamille de l'IL-12. Ces 2 cytokines ont été identifiées au sein des lésions d'ACG et pourraient participer à la production d'IFN- γ et d'IL-17 respectivement [48]. Cependant, il a été mis en évidence que l'IL-12p40, la sous unité commune de l'IL-12 et IL-23 était moins exprimée que l'IL-12p35 et l'IL-23p19 ce qui soulève la possibilité d'un rôle direct de l'IL-12p35 et l'IL-23p19 ou de leur association pour former d'autres hétérodimères [49]. Par ailleurs, des précurseurs des Th17, les LT-CD4⁺CD161⁺CCR6⁺ infiltrent de façon massive les lésions d'artérite temporale et les Th1 expriment CD161 (spécifique des Th17) ce qui pourrait témoigner de la différenciation des Th17 en Th1 par plasticité [50]. Il a également été mis en évidence une expansion de la population des LT-CD4⁺ producteurs d'IL-21 et que cette population pourrait participer à la différenciation préférentielle Th1/Th17 au détriment de la voie des Treg [51]. L'IFN- γ induit dans des explants d'artère temporale de sujets atteints d'ACG la production de CCL-2, CXCL-9, CXCL-10 et de CXCL-11 et les CMLV isolées d'artère temporales participent à cette réponse cytokinique [52]. Des explants artériels sains traités par IFN- γ présentent une infiltration de cellules CD-68⁺ ce qui souligne le rôle clé de l'IFN- γ dans le recrutement des macrophages et la formation de cellules géantes [52].

Alors que le nombre total de LT-CD8⁺ n'est pas modifié, les sous populations LT cytotoxiques de phénotype CD3⁺CD8⁺GranzymeB⁺Perforine⁺, Tc17 (CD3⁺CD8⁺IL-17⁺), et les lymphocytes ayant dégranulé de phénotype CD63⁺CD8⁺ sont plus élevés chez les patients que chez les sujets contrôles [53]. De façon analogue aux LT-CD4⁺, les LT-CD8⁺ ont un répertoire restreint de TCR au cours de l'ACG [53].

L'expression de CXCR3 sur les LT-CD8⁺ est plus élevée chez les patients et les ligands de CXCR-3 que sont CXCL-9 et CXCL-10 sont retrouvés au niveau de l'artère temporale suggérant un recrutement local de ces LT-CD8⁺ [53]. Au sein des BAT, un infiltrat constitué de plus de 6% de LT-CD8⁺ est associé à une fréquence accrue de signes visuels, à une corticothérapie plus élevée et à un recours plus fréquent aux immunosuppresseurs [53].

Il existe parallèlement un déficit quantitatif en Treg sanguins de phénotype CD4⁺CD25^{high}foxp3⁺, population lymphocytaire quasi absente des lésions vasculaires qui ne peuvent pas contrebalancer l'effet pro-inflammatoire Th1/Th17. De même, il a été mis en évidence un déficit quantitatif en Treg-CD8⁺NOX2⁺CCR7⁺ chez les patients ayant une ACG. Les Treg-CD8⁺ perdent leur capacité d'inhibition de la prolifération des LT-CD4⁺ [54].

Des études immunohistochimiques et d'expression génique ont montré une activation de la voie NOTCH au sein des lymphocytes circulants et de l'infiltrat des artères temporales de sujets malades. L'inhibition de cette voie pourrait permettre de diminuer l'infiltrat lymphocytaire et participer à une résolution de l'inflammation dans le modèle chimérique développé par Cornelia Weyand [55]. De même, il a été mis en évidence une activation des voies de signalisation STAT1 et STAT 2. Le traitement par le tofacitinib, un inhibiteur de JAK1 et JAK3, des xénogreffes humaines dans des souris NSG, permet la diminution de l'infiltrat inflammatoire [56]. On note également une diminution du marqueur de prolifération lymphocytaire Ki-67 et une diminution de l'IFN- γ et de l'IL-17.

6. Activation lymphocytaire B

Peu d'études se sont intéressées à l'immunité humorale au cours de l'ACG. En effet, l'analyse histologique des BAT montre des lymphocytes B (LB) épars, localisés préférentiellement au niveau adventitial [57]. Il s'y associe parfois des plasmocytes dans 7 à 24 % des cas et leur présence serait significativement associée à une cécité définitive mais le rôle précis de ces plasmocytes n'est pas élucidé [58]. L'étude des populations lymphocytaires B sanguines a montré une diminution des populations de LB effecteurs TNF- α^+ , une conservation des LB régulateurs IL-10⁺ en phase d'activité de l'ACG et une synthèse d'IL-6 par les LB qui pourrait participer à la pathogénie de la maladie [59].

Des anticorps (Ac) dirigés contre les cellules endothéliales (CE) de veine ombilicale humaine ont été détectés par « enzyme-linked immunosorbent assay » (ELISA) cellulaire sur cellules fixées et leur identification semble corrélée à l'activité de la maladie [60]. Cependant leur présence n'a pas été confirmée par une technique d'immunofluorescence [61]. Plus récemment, des Ac anti-CE induisant la prolifération des CE via la voie « mammalian Target Of Rapamycin » (mTOR) ont été mis évidence au cours de l'artérite de Takayasu alors qu'ils n'étaient pas détectés au cours de l'ACG [62] suggérant des mécanismes physiopathologiques distincts entre ces vascularites. Des Ac anti-cardiolipine (aCL) ont été mis en évidence chez 31 à 50 % des patients atteints d'ACG non traitée [62]. Ces aCL ne sont pas associés aux Ac anti- β_2 gp1 [63], et leur présence semble corrélée à une positivité de la BAT et à un taux d'hémoglobine bas mais pas aux complications ischémiques de la maladie [64,65]. Sous traitement, ils se négativent généralement dans les 3 mois et la persistance ou la réascension des aCL pourrait être associée à une nouvelle poussée de la maladie. Au cours de l'ACG ces aCL n'activent pas la voie mTOR [62,66]. D'autres Ac ont été identifiés. Ainsi, des réactivités fortes vis-à-vis de la

lamine C, de la cytokératine 15 et du cytochrome C ont ainsi pu être mises en évidence [67]. Des auto-Ac ont été dirigés notamment contre la molécule HSP 60 [68], contre des peptides de la ferritine [69,70] ou contre la progranuline [71] ont été identifiés. Cependant, la signification de ces auto-Ac au cours de l'ACG est inconnue et leur caractère pathogène n'est pas démontré.

Les organes lymphoïdes tertiaires (OLT) participent à l'organisation de la réponse immunitaire au sein des vaisseaux. Des OLT ont été mis en évidence au contact de plaques athéromateuses aortiques et se développent suite à une interaction avec les CMLV [72]. Des OLT ont récemment été mis en évidence au sein des artères temporales [57,73] et leur présence est associée à l'expression de cytokines dont CXCL13, BAFF, « a proliferation-inducing ligand » (APRIL), lymphotoxin (LT)- β , à la présence de précurseurs des DC follicular-helper et à des canaux lymphatiques [73]. Si les LB sont présents en faible nombre au niveau des artères temporales, ils ont été identifiés en grand nombre au niveau adventiciel des aortes de patients atteints d'ACG [74] organisés en OLT avec un centre germinatif et des plasmocytes. Les mécanismes physiopathologiques en jeu pourraient donc être différents en fonction de la taille des vaisseaux atteints. Le lien entre la présence de ces OLT et la rupture de tolérance immunitaire nécessite d'être précisé.

7. Remodelage vasculaire (Figure 1C)

L'activation des LT-CD4⁺ de profil Th1 conduit à la production d'IL-2 et d'IFN- γ alors que l'activation de LT-CD4⁺ de profil Th17 conduit à la synthèse d'IL17. La chémokine CCL-2, ligand de CCR-2, produite par les leucocytes de la paroi et par les CMLV semble avoir un rôle important dans le recrutement des macrophages. Ainsi,

le niveau d'expression de CCL-2 au sein de l'artère temporale par PCR quantitative a été corrélé aux rechutes de la maladie dans la première année [75]. Les macrophages activés secrètent alors de l'IL-6 et de l'IL-1 β à l'origine des manifestations cliniques de la maladie. La stimulation chronique conduit à la formation de granulomes caractéristiques de la maladie au niveau de la limitante élastique interne et de la media. Ces macrophages présentent une hétérogénéité fonctionnelle et tous ne secrètent pas l'IL-6, l'IL-1 β ou la collagénase [76]. Ils synthétisent de plus les chémokines CXCL-9 et CXCL-10 ayant un rôle de chémo-attractant lymphocytaire T. Par ailleurs, ils expriment peu PD-L1, témoignant du déficit de ce check-point [77]. Les monocytes circulants, isolés de patients atteints de maladie athéromateuse, ACG ou de sujets contrôles ont des caractéristiques distinctes de leur métabolisme glucidique et/ou de leur production d'IL-1 β et d'IL-6 suggérant une participation de la moelle osseuse dans le processus pathologique [77]. Ces monocytes circulants sont principalement des monocytes classiques de phénotype CD14^{bright}CD16^{neg} alors que les macrophages identifiés au sein des artères temporales sont de phénotype CD68⁺CD16⁺CX3CR1⁺CCR2⁻, proches du phénotype de monocytes non classiques [78]. Récemment, il a été montré qu'un Ac dirigé contre l'IFN- γ diminuait l'infiltration macrophagique dans un modèle d'artère temporale cultivée en trois dimensions. Cet Ac diminue également l'expression des « chemokines such as C-X-C motif ligand » (CXCL)-9 et CXCL-10 dans un modèle de coculture de CMLV et de cellules mononucléées sanguines et l'expression d'ICAM-1 est diminuée sur les CMLV qui agissent comme chémoattractants des lymphocytes T [52]. Les macrophages de la media produisent des formes réactives de l'oxygène dont la cible principale semble être la CMLV [38]. On constate une désorganisation de la media ainsi qu'une apoptose des CMLV. Ces dérivés de

l'oxygène agissent également sur le métabolisme cellulaire comme en témoigne la production accrue d'aldolase réductase [79]. Les macrophages et les cellules géantes produisent également du « platelet derived growth factor » (PDGF) et du VEGF, responsables de la néo-vascularisation de la media et dont l'expression est corrélée à l'épaississement intimal responsable des phénomènes ischémiques de la maladie [80,81]. L'action conjuguée des formes réactives de l'oxygène et du NO synthétisé par les CE des néovaisseaux pourrait contribuer à recruter des lymphocytes et des macrophages et à pérenniser l'inflammation [82]. Enfin, le déséquilibre de la balance entre les métalloprotéases matricielles (MMP)-2, MMP-9 et MMP-14 et les inhibiteurs tissulaires de métalloprotéases TIMP-1 et TIMP-2 participe également au remodelage de la paroi des vaisseaux [83]. Dans un modèle expérimental, les LT-CD4⁺ nécessitent des monocytes/macrophages exprimant la MMP-9 pour pénétrer une matrice de collagène de type 4 [84] et l'utilisation d'un Ac spécifique de MMP-9 réduit l'infiltrat inflammatoire, l'épaississement intimal et la néovascularisation dans le modèle de greffe de BAT dans une souris SCID [84].

Plusieurs éléments mettent en évidence un rôle non univoque de la CMLV dans la pathogénie de la maladie. La CMLV est une cible des formes réactives de l'oxygène qui conduisent à leur apoptose ou à la modification de leur phénotype avec différenciation myofibroblastique et prolifération sous-intimale. Des taux élevés de MMP-9, en partie secrétée par les CMLV, ont été associés à la destruction de la limitante élastique interne, à l'hyperplasie intimale et au rétrécissement de la lumière artérielle [85]. Les neurotrophines sont des facteurs de croissance neuronaux impliqués dans la prolifération des CMLV. Présentes au sein des BAT de sujets atteints d'ACG, les neurotrophines NGF et BDNF augmentent la prolifération et la migration de CMLV en culture [86]. Par ailleurs, l'activation de la voie de

l'endothéline-1 (ET-1) pourraient participer aux manifestations ischémiques de la maladie [87]. En effet, il a été montré que l'ET-1 participe à la phosphorylation de « focal adhesion kinase » (FAK), à la prolifération et à la migration accrue des CMLV isolées d'artères temporales conduisant ainsi à la formation d'une néo-intima [88]. Les CMLV isolées de BAT de patients atteints d'ACG prolifèrent plus que des CMLV d'aorte; le métabolite actif du macitentan inhibe ex-vivo la prolifération excessive de ces CMLV [89]. A contrario, la production d'aldolase réductase participe à la neutralisation des effets de la peroxydation des lipides [79]. Ces CMLV expriment l'IL-32 et participent donc à la pérennité de l'inflammation artérielle [42].

Enfin, les CE présentes au niveau des vasa vasorum et des néo-vaisseaux vont exprimer les molécules d'adhésion ICAM-1, ICAM-2, P-selectin, E-selectin et VCAM-1 et participer au recrutement leucocytaire [90]. L'expression d'ICAM-1 soluble dans le sérum des patients a été corrélée à l'activité de la maladie [91]. Les patients qui présentent les complications ischémiques de la maladie ont significativement moins de néovaisseaux au niveau de l'artère temporale et la tubulogenèse d'HUVEC cultivées sur un matrigel en présence de leurs sérums est diminuée comparativement aux patients indemnes d'évènements ischémiques [92]. Ces CE vont également exprimer un des récepteurs de l'IL-22 et cette cytokine est produite par les cellules inflammatoires des artères temporales. Cependant, l'effet in-vivo de l'IL-22 nécessite d'être précisé [93].

Les marqueurs inflammatoires et en particulier la protéine sérum amyloïde A (SAA) pourrait avoir un effet de boucle d'amplification du remodelage. En effet, il a été montré que le milieu de culture obtenu à partir d'explants d'artère temporale cultivés en présence de SAA favorisait la formation de tubules endothéliaux [94]. Par ailleurs,

la SAA augmente la prolifération et la migration des CMLV à partir d'explants ainsi que la synthèse de MMP-9 ce qui participe au remodelage vasculaire [94].

L'expression d'IL-33 évaluée par PCR quantitative est augmentée chez les patients ayant une vascularite temporelle comparativement à des sujets contrôles. En immunohistochimie, l'IL-33 est localisée au niveau des granulomes et des néo-vaisseaux et l'expression concomitante de ST2 et de pIRAK-1 au niveau des néo-vaisseaux suggère que l'IL-33 a un rôle dans la néovascularisation [43].

8. Rôle des polynucléaires neutrophiles

En l'absence de polynucléaires neutrophiles au sein des BAT, peu d'études ont porté sur les polynucléaires neutrophiles (PNN). Une étude récente montre cependant que des PNN circulant de phénotype AnnexinA1^{high}CD62^{low}CD11b^{high} étaient présents dans le sang des patients au diagnostic. Après une semaine de corticothérapie, les PNN avaient un phénotype AnnexinA1^{high}CD62^{low}CD11b^{low} et ils perdaient alors leur adhérence aux cellules endothéliales. A 24 mois, le phénotype des PNN était à nouveau modifié en AnnexinA1^{high}CD62^{high}CD11b^{high} et ils retrouvaient alors des propriétés d'adhésion endothéliale [95]. Une hypothèse serait que la réapparition des capacités d'adhésion endothéliales pourrait participer aux rechutes de la maladie [95].

9. Apports des traitements dans notre compréhension de la physiopathologie

Dès 1997, il est évoqué l'existence de plusieurs populations lymphocytaires et/ou macrophagiques de sensibilité variable à la corticothérapie. Ainsi, l'administration de dexaméthasone dans le modèle chimérique d'artères temporales dans des souris

SCID induit une diminution de l'expression d'IL-2, d'IL-1 et d'IL-6. La synthèse d'IFN- γ est peu diminuée et l'expression de TGF- β n'est pas affectée [3]. Par ailleurs, alors que la production des cytokines Th17 (IL-1 β , IL-6 et IL-23) est diminuée, la production de cytokines Th1 (IL-12) par les monocytes circulants et infiltrant les artères de sujets atteints d'ACG n'est que peu atteinte, suggérant 2 voies d'activation lymphocytaire. Cependant, des travaux complémentaires ont montré que l'IFN- γ était toujours produit sous traitement mais à des taux réduits [50,96].

Dès 1993, il avait été montré que les taux sériques d'IL-6 étaient corrélés à l'activité de la maladie [97]. L'inhibition de l'IL-6 par du tocilizumab rétablit la balance Th17/Treg et soutient l'utilisation de cette molécule dans l'ACG [98,99]. Il a été montré que les Treg circulants des patients ayant une ACG exprimaient plus fréquemment un variant de foxp3 (foxp3 Δ 2) associé à une capacité immunosuppressive altérée et favorisant leur différenciation en Treg producteurs d'IL-17. Le traitement par tocilizumab permettait de restaurer l'expression de foxp3 alors que les corticoïdes n'avaient pas cet effet sur la population des Treg [100]. Cependant, les rechutes observées à l'arrêt du tocilizumab ne permettent pas d'être sûr que ce traitement a un effet sur les mécanismes initiaux de la maladie. Alors que le syndrome inflammatoire est contrôlé sous traitement corticoïde, le déficit fonctionnel des Treg-CD8⁺CCR7⁺NOX2⁺ persiste après traitement [53].

La persistance de l'ET-1 au sein des BAT de patients traités par corticoïdes pendant 8 jours suggère qu'un remodelage vasculaire persiste qui pourrait expliquer les phénomènes ischémiques après instauration de la corticothérapie [87]. Cependant, la diminution rapide de l'expression de l'IL-33 qui devient alors comparable à celles de BAT contrôles souligne la sensibilité d'autres voies pathogènes [43]. De façon notable, alors que les signes cliniques s'amendent rapidement sous corticoïdes, il

persiste une inflammation vasculaire durant plus de 6 mois chez certains patients [101].

Conclusion

La physiopathologie de l'ACG est complexe, faisant intervenir des éléments de l'immunité innée, de l'immunité adaptative mais également de remodelage vasculaire. De nombreuses questions restent en suspens et portent sur la nature du facteur déclenchant, sur le rôle du vieillissement artériel ou du système immunitaire ou encore sur la résolution de l'inflammation sous traitement. L'atteinte inconstante des artères temporales, la présence ou non de cellules géantes à l'histologie complexifie la physiopathologie et pourrait conduire à identifier des sous-groupes de patients de pronostic distincts.

Conflits d'intérêts: aucun

Bibliographie :

- [1] Duhaut P, Bosshard S, Ducroix J-P. Is giant cell arteritis an infectious disease? Biological and epidemiological evidence. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2004;33:1403–8.
- [2] Cavazza A, Muratore F, Boiardi L, Restuccia G, Pipitone N, Pazzola G, et al. Inflamed temporal artery: histologic findings in 354 biopsies, with clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1360–70. doi:10.1097/PAS.0000000000000244.
- [3] Brack A, Rittner HL, Younge BR, Kaltschmidt C, Weyand CM, Goronzy JJ. Glucocorticoid-mediated repression of cytokine gene transcription in human arteritis-SCID chimeras. *J Clin Invest* 1997;99:2842–50. doi:10.1172/JCI119477.
- [4] Weck KE, Dal Canto AJ, Gould JD, O’Guin AK, Roth KA, Saffitz JE, et al. Murine gamma-herpesvirus 68 causes severe large-vessel arteritis in mice lacking interferon-gamma responsiveness: a new model for virus-induced vascular disease. *Nat Med* 1997;3:1346–53.
- [5] Shepherd J, Nicklin MJH. Elastic-vessel arteritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice involves effector Th1 cells and requires interleukin-1 receptor. *Circulation* 2005;111:3135–40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.519132.
- [6] Chen Q, Yang W, Gupta S, Biswas P, Smith P, Bhagat G, et al. IRF-4-binding protein inhibits interleukin-17 and interleukin-21 production by controlling the activity of IRF-4 transcription factor. *Immunity* 2008;29:899–911. doi:10.1016/j.immuni.2008.10.011.
- [7] Raptis L, Pappas G, Akritidis N. Horton’s three sisters: familial clustering of temporal arteritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1997–8. doi:10.1007/s10067-007-0610-5.
- [8] Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Hajeer AH, Dababneh A, Ollier WE. HLA-DRB1*04 may be a marker of severity in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:574–5.
- [9] Rauzy O, Fort M, Nourhashemi F, Alric L, Juchet H, Ecoiffier M, et al. Relation between HLA DRB1 alleles and corticosteroid resistance in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 1998;57:380–2.

- [10] Gonzalez-Gay MA, Rueda B, Vilchez JR, Lopez-Nevot MA, Robledo G, Ruiz MP, et al. Contribution of MHC class I region to genetic susceptibility for giant cell arteritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2007;46:431–4. doi:10.1093/rheumatology/kel324.
- [11] Amoli MM, Gonzalez-Gay MA, Zeggini E, Salway F, Garcia-Porrúa C, Ollier WER. Epistatic interactions between HLA-DRB1 and interleukin 4, but not interferon-gamma, increase susceptibility to giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2004;31:2413–7.
- [12] Amoli MM, Salway F, Zeggini E, Ollier WER, Gonzalez-Gay MA. MCP-1 gene haplotype association in biopsy proven giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2005;32:507–10.
- [13] Enjuanes A, Benavente Y, Hernández-Rodríguez J, Queralt C, Yagüe J, Jares P, et al. Association of NOS2 and potential effect of VEGF, IL6, CCL2 and IL1RN polymorphisms and haplotypes on susceptibility to GCA--a simultaneous study of 130 potentially functional SNPs in 14 candidate genes. *Rheumatol Oxf Engl* 2012;51:841–51. doi:10.1093/rheumatology/ker429.
- [14] Song GG, Choi SJ, Ji JD, Lee YH. Toll-like receptor polymorphisms and vasculitis susceptibility: meta-analysis and systematic review. *Mol Biol Rep* 2013;40:1315–23. doi:10.1007/s11033-012-2175-x.
- [15] Rodríguez-Pla A, Beaty TH, Savino PJ, Eagle RC, Seo P, Soloski MJ. Association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism of matrix metalloproteinase 9 with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1849–53. doi:10.1002/art.23457.
- [16] Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, Garcia-Porrúa C, Amoli MM, Llorca J, et al. Interferon-gamma gene microsatellite polymorphisms in patients with biopsy-proven giant cell arteritis and isolated polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S18-20.
- [17] Rodríguez-Rodríguez L, Castañeda S, Vázquez-Rodríguez TR, Morado IC, Gómez-Vaquero C, Marí-Alfonso B, et al. Role of the rs6822844 gene polymorphism at the IL2-IL21 region in biopsy-proven giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:S12-16.

- [18] Carmona FD, Vaglio A, Mackie SL, Hernández-Rodríguez J, Monach PA, Castañeda S, et al. A Genome-wide Association Study Identifies Risk Alleles in Plasminogen and P4HA2 Associated with Giant Cell Arteritis. *Am J Hum Genet* 2017;100:64–74. doi:10.1016/j.ajhg.2016.11.013.
- [19] Coit P, De Lott LB, Nan B, Elner VM, Sawalha AH. DNA methylation analysis of the temporal artery microenvironment in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1196–202. doi:10.1136/annrheumdis-2014-207116.
- [20] Croci S, Zerbini A, Boiardi L, Muratore F, Bisagni A, Nicoli D, et al. MicroRNA markers of inflammation and remodelling in temporal arteries from patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1527–33. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207846.
- [21] Weyand CM, Schönberger J, Oppitz U, Hunder NN, Hicok KC, Goronzy JJ. Distinct vascular lesions in giant cell arteritis share identical T cell clonotypes. *J Exp Med* 1994;179:951–60.
- [22] Martinez-Taboada VM, Goronzy JJ, Weyand CM. Clonally expanded CD8 T cells in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;79:263–70.
- [23] Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, Bjornsson J, Smith TF, Hunder GG. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis: a preliminary evaluation. *Arthritis Rheum* 1999;42:1255–8. doi:10.1002/1529-0131(199906)42:6<1255::AID-ANR23>3.0.CO;2-P.
- [24] Alvarez-Lafuente R, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA, Júdez E, Loza E, Clemente D, et al. Human parvovirus B19, varicella zoster virus, and human herpes virus 6 in temporal artery biopsy specimens of patients with giant cell arteritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann Rheum Dis* 2005;64:780–2. doi:10.1136/ard.2004.025320.

- [25] Powers JF, Bedri S, Hussein S, Salomon RN, Tischler AS. High prevalence of herpes simplex virus DNA in temporal arteritis biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2005;123:261–4.
- [26] Helweg-Larsen J, Tarp B, Obel N, Baslund B. No evidence of parvovirus B19, *Chlamydia pneumoniae* or human herpes virus infection in temporal artery biopsies in patients with giant cell arteritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2002;41:445–9.
- [27] Cankovic M, Zarbo RJ. Failure to detect human herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus viral genomes in giant cell arteritis biopsy specimens by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol* 2006;15:280–6. doi:10.1016/j.carpath.2006.05.007.
- [28] Nagel MA, White T, Khmeleva N, Rempel A, Boyer PJ, Bennett JL, et al. Analysis of Varicella-Zoster Virus in Temporal Arteries Biopsy Positive and Negative for Giant Cell Arteritis. *JAMA Neurol* 2015;72:1281–7. doi:10.1001/jamaneurol.2015.2101.
- [29] Cooper RJ, D’Arcy S, Kirby M, Al-Buhtori M, Rahman MJ, Proctor L, et al. Infection and temporal arteritis: a PCR-based study to detect pathogens in temporal artery biopsy specimens. *J Med Virol* 2008;80:501–5. doi:10.1002/jmv.21092.
- [30] Nordborg C, Nordborg E, Petursdottir V, LaGuardia J, Mahalingam R, Wellish M, et al. Search for varicella zoster virus in giant cell arteritis. *Ann Neurol* 1998;44:413–4. doi:10.1002/ana.410440323.
- [31] Wagner AD, Gérard HC, Fresemann T, Schmidt WA, Gromnica-Ihle E, Hudson AP, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in giant cell vasculitis and correlation with the topographic arrangement of tissue-infiltrating dendritic cells. *Arthritis Rheum* 2000;43:1543–51. doi:10.1002/1529-0131(200007)43:7<1543::AID-ANR19>3.0.CO;2-8.
- [32] Njau F, Ness T, Wittkop U, Pancratz T, Eickhoff M, Hudson AP, et al. No correlation between giant cell arteritis and *Chlamydia pneumoniae* infection: investigation of 189 patients by standard and improved PCR methods. *J Clin Microbiol* 2009;47:1899–901.

doi:10.1128/JCM.02438-08.

[33] Haugeberg G, Bie R, Nordbø SA. Chlamydia pneumoniae not detected in temporal artery biopsies from patients with temporal arteritis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:127–8.

[34] Rhee RL, Grayson PC, Merkel PA, Tomasson G. Infections and the risk of incident giant cell arteritis: a population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1031–5. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210152.

[35] Krupa WM, Dewan M, Jeon M-S, Kurtin PJ, Younge BR, Goronzy JJ, et al. Trapping of misdirected dendritic cells in the granulomatous lesions of giant cell arteritis. *Am J Pathol* 2002;161:1815–23. doi:10.1016/S0002-9440(10)64458-6.

[36] Ma-Krupa W, Jeon M-S, Spoerl S, Tedder TF, Goronzy JJ, Weyand CM. Activation of arterial wall dendritic cells and breakdown of self-tolerance in giant cell arteritis. *J Exp Med* 2004;199:173–83. doi:10.1084/jem.20030850.

[37] Pryshchep O, Ma-Krupa W, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation* 2008;118:1276–84. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789172.

[38] Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med* 2014;371:1653. doi:10.1056/NEJMc1409206.

[39] Wagner AD, Wittkop U, Prahst A, Schmidt WA, Gromnica-Ihle E, Vorpahl K, et al. Dendritic cells co-localize with activated CD4+ T cells in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:185–92.

[40] Zhang H, Watanabe R, Berry GJ, Vaglio A, Liao YJ, Warrington KJ, et al. Immunoinhibitory checkpoint deficiency in medium and large vessel vasculitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:E970–9. doi:10.1073/pnas.1616848114.

[41] Espígol-Frigolé G, Planas-Rigol E, Ohnuki H, Salvucci O, Kwak H, Ravichandran S, et al. Identification of IL-23p19 as an endothelial proinflammatory peptide that promotes

gp130-STAT3 signaling. *Sci Signal* 2016;9:ra28. doi:10.1126/scisignal.aad2357.

[42] Ciccía F, Alessandro R, Rizzo A, Principe S, Raiata F, Cavazza A, et al. Expression of interleukin-32 in the inflamed arteries of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2097–104. doi:10.1002/art.30374.

[43] Ciccía F, Alessandro R, Rizzo A, Raimondo S, Giardina A, Raiata F, et al. IL-33 is overexpressed in the inflamed arteries of patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:258–64. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201309.

[44] Grunewald J, Andersson R, Rydberg L, Gigliotti D, Schaufelberger C, Hansson GK, et al. CD4+ and CD8+ T cell expansions using selected TCR V and J gene segments at the onset of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1221–7.

[45] Piggott K, Biousse V, Newman NJ, Goronzy JJ, Weyand CM. Vascular damage in giant cell arteritis. *Autoimmunity* 2009;42:596–604. doi:10.1080/08916930903002495.

[46] Deng J, Ma-Krupa W, Gewirtz AT, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Toll-like receptors 4 and 5 induce distinct types of vasculitis. *Circ Res* 2009;104:488–95. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.185777.

[47] Ciccía F, Rizzo A, Guggino G, Cavazza A, Alessandro R, Maugeri R, et al. Difference in the expression of IL-9 and IL-17 correlates with different histological pattern of vascular wall injury in giant cell arteritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2015;54:1596–604. doi:10.1093/rheumatology/kev102.

[48] Conway R, O'Neill L, McCarthy GM, Murphy CC, Fabre A, Kennedy S, et al. Interleukin 12 and interleukin 23 play key pathogenic roles in inflammatory and proliferative pathways in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1815–24. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213488.

[49] Espígol-Frigolé G, Planas-Rigol E, Lozano E, Corbera-Bellalta M, Terrades-García N, Prieto-González S, et al. Expression and Function of IL12/23 Related Cytokine Subunits

(p35, p40, and p19) in Giant-Cell Arteritis Lesions: Contribution of p40 to Th1- and Th17-Mediated Inflammatory Pathways. *Front Immunol* 2018;9:809.

doi:10.3389/fimmu.2018.00809.

[50] Samson M, Audia S, Fraszczak J, Trad M, Ornetti P, Lakomy D, et al. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3788–98. doi:10.1002/art.34647.

[51] Terrier B, Geri G, Chaara W, Allenbach Y, Rosenzweig M, Costedoat-Chalumeau N, et al. Interleukin-21 modulates Th1 and Th17 responses in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2001–11. doi:10.1002/art.34327.

[52] Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Lozano E, Terrades-García N, Alba MA, Prieto-González S, et al. Blocking interferon γ reduces expression of chemokines CXCL9, CXCL10 and CXCL11 and decreases macrophage infiltration in ex vivo cultured arteries from patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1177–86. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208371.

[53] Samson M, Ly KH, Tournier B, Janikashvili N, Trad M, Ciudad M, et al. Involvement and prognosis value of CD8(+) T cells in giant cell arteritis. *J Autoimmun* 2016;72:73–83. doi:10.1016/j.jaut.2016.05.008.

[54] Wen Z, Shimojima Y, Shirai T, Li Y, Ju J, Yang Z, et al. NADPH oxidase deficiency underlies dysfunction of aged CD8+ Tregs. *J Clin Invest* 2016;126:1953–67. doi:10.1172/JCI84181.

[55] Piggott K, Deng J, Warrington K, Younge B, Kubo JT, Desai M, et al. Blocking the NOTCH pathway inhibits vascular inflammation in large-vessel vasculitis. *Circulation* 2011;123:309–18. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.936203.

[56] Zhang H, Watanabe R, Berry GJ, Tian L, Goronzy JJ, Weyand CM. Inhibition of JAK-STAT Signaling Suppresses Pathogenic Immune Responses in Medium and Large

Vessel Vasculitis. *Circulation* 2018;137:1934–48.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030423.

[57] Graver JC, Sandovici M, Diepstra A, Boots AMH, Brouwer E. Artery tertiary lymphoid organs in giant cell arteritis are not exclusively located in the media of temporal arteries. *Ann Rheum Dis* 2018;77:e16. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211860.

[58] Chatelain D, Duhaut P, Schmidt J, Loire R, Bosshard S, Guernou M, et al. Pathological features of temporal arteries in patients with giant cell arteritis presenting with permanent visual loss. *Ann Rheum Dis* 2009;68:84–8. doi:10.1136/ard.2007.084947.

[59] van der Geest KSM, Abdulahad WH, Chalan P, Rutgers A, Horst G, Huitema MG, et al. Disturbed B cell homeostasis in newly diagnosed giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2014;66:1927–38. doi:10.1002/art.38625.

[60] Navarro M, Cervera R, Font J, Reverter JC, Monteagudo J, Escolar G, et al. Anti-endothelial cell antibodies in systemic autoimmune diseases: prevalence and clinical significance. *Lupus* 1997;6:521–6. doi:10.1177/096120339700600608.

[61] Amor-Dorado JC, García-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Anti-endothelial cell antibodies and biopsy-proven temporal arteritis. *Lupus* 2002;11:134.
doi:10.1191/0961203302lu168xx.

[62] Hadjadj J, Canaud G, Mirault T, Samson M, Bruneval P, Régent A, et al. mTOR pathway is activated in endothelial cells from patients with Takayasu arteritis and is modulated by serum immunoglobulin G. *Rheumatol Oxf Engl* 2018;57:1011–20.
doi:10.1093/rheumatology/key017.

[63] Liozon E, Roussel V, Roblot P, Liozon F, Preud'Homme JL, Loustaud V, et al. Absence of anti-beta2 glycoprotein I antibodies in giant cell arteritis: a study of 45 biopsy-proven cases. *Br J Rheumatol* 1998;37:1129–31.

[64] Duhaut P, Berruyer M, Pinede L, Demolombe-Rague S, Loire R, Seydoux D, et al.

Anticardiolipin antibodies and giant cell arteritis: a prospective, multicenter case-control study. Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes. *Arthritis Rheum* 1998;41:701–9. doi:10.1002/1529-0131(199804)41:4<701::AID-ART18>3.0.CO;2-P.

[65] Cid MC, Cervera R, Font J, Lopez-Soto A, Pallarés L, Navarro M, et al. Late thrombotic events in patients with temporal arteritis and anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:359–63.

[66] Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël L-H, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:303–12. doi:10.1056/NEJMoa1312890.

[67] Schmits R, Kubuschok B, Schuster S, Preuss K-D, Pfreundschuh M. Analysis of the B cell repertoire against autoantigens in patients with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Immunol* 2002;127:379–85.

[68] López-Hoyos M, Alvarez L, Ruiz Soto M, Blanco R, José Bartolomé M, Martínez-Taboada VM. Serum levels of antibodies to *Chlamydia pneumoniae* and human HSP60 in giant cell arteritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:1107–10.

[69] Baerlecken NT, Linnemann A, Gross WL, Moosig F, Vazquez-Rodriguez TR, Gonzalez-Gay MA, et al. Association of ferritin autoantibodies with giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2012;71:943–7. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200413.

[70] Régent A, Ly KH, Blet A, Agard C, Puéchal X, Tamas N, et al. Contribution of antiferritin antibodies to diagnosis of giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1269–70. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202963.

[71] Thurner L, Preuss K-D, Fadle N, Regitz E, Klemm P, Zaks M, et al. Progranulin antibodies in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2013;42:29–38. doi:10.1016/j.jaut.2012.10.003.

- [72] Hu D, Mohanta SK, Yin C, Peng L, Ma Z, Srikakulapu P, et al. Artery Tertiary Lymphoid Organs Control Aorta Immunity and Protect against Atherosclerosis via Vascular Smooth Muscle Cell Lymphotoxin β Receptors. *Immunity* 2015;42:1100–15. doi:10.1016/j.immuni.2015.05.015.
- [73] Ciccia F, Rizzo A, Maugeri R, Alessandro R, Croci S, Guggino G, et al. Ectopic expression of CXCL13, BAFF, APRIL and LT- β is associated with artery tertiary lymphoid organs in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:235–43. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209217.
- [74] Graver JC, Boots AMH, Haacke EA, Diepstra A, Brouwer E, Sandovici M. Massive B-Cell Infiltration and Organization Into Artery Tertiary Lymphoid Organs in the Aorta of Large Vessel Giant Cell Arteritis. *Front Immunol* 2019;10:83. doi:10.3389/fimmu.2019.00083.
- [75] Cid MC, Hoffman MP, Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Elkin M, Sánchez M, et al. Association between increased CCL2 (MCP-1) expression in lesions and persistence of disease activity in giant-cell arteritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2006;45:1356–63. doi:10.1093/rheumatology/ke1128.
- [76] Wagner AD, Goronzy JJ, Weyand CM. Functional profile of tissue-infiltrating and circulating CD68+ cells in giant cell arteritis. Evidence for two components of the disease. *J Clin Invest* 1994;94:1134–40. doi:10.1172/JCI117428.
- [77] Watanabe R, Hilhorst M, Zhang H, Zeisbrich M, Berry GJ, Wallis BB, et al. Glucose metabolism controls disease-specific signatures of macrophage effector functions. *Clin Med* n.d.:15.
- [78] van Sleen Y, Wang Q, van der Geest KSM, Westra J, Abdulahad WH, Heeringa P, et al. Involvement of Monocyte Subsets in the Immunopathology of Giant Cell Arteritis. *Sci Rep* 2017;7:6553. doi:10.1038/s41598-017-06826-4.

- [79] Rittner HL, Hafner V, Klimiuk PA, Szweda LI, Goronzy JJ, Weyand CM. Aldose reductase functions as a detoxification system for lipid peroxidation products in vasculitis. *J Clin Invest* 1999;103:1007–13. doi:10.1172/JCI4711.
- [80] Kaiser M, Weyand CM, Björnsson J, Goronzy JJ. Platelet-derived growth factor, intimal hyperplasia, and ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:623–33. doi:10.1002/1529-0131(199804)41:4<623::AID-ART9>3.0.CO;2-6.
- [81] Kaiser M, Younge B, Björnsson J, Goronzy JJ, Weyand CM. Formation of new vasa vasorum in vasculitis. Production of angiogenic cytokines by multinucleated giant cells. *Am J Pathol* 1999;155:765–74. doi:10.1016/S0002-9440(10)65175-9.
- [82] Borkowski A, Younge BR, Szweda L, Mock B, Björnsson J, Moeller K, et al. Reactive nitrogen intermediates in giant cell arteritis: selective nitration of neocapillaries. *Am J Pathol* 2002;161:115–23. doi:10.1016/S0002-9440(10)64163-6.
- [83] Segarra M, García-Martínez A, Sánchez M, Hernández-Rodríguez J, Lozano E, Grau JM, et al. Gelatinase expression and proteolytic activity in giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1429–35. doi:10.1136/ard.2006.068148.
- [84] Watanabe R, Maeda T, Zhang H, Berry GJ, Zeisbrich M, Brockett RD, et al. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)-Producing Monocytes Enable T Cells to Invade the Vessel Wall and Cause Vasculitis. *Circ Res* 2018. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313206.
- [85] Rodríguez-Pla A, Bosch-Gil JA, Rosselló-Urgell J, Huguet-Redecilla P, Stone JH, Vilardell-Tarres M. Metalloproteinase-2 and -9 in giant cell arteritis: involvement in vascular remodeling. *Circulation* 2005;112:264–9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.520114.
- [86] Ly KH, Régent A, Molina E, Saada S, Sindou P, Le-Jeune C, et al. Neurotrophins are expressed in giant cell arteritis lesions and may contribute to vascular remodeling. *Arthritis Res Ther* 2014;16:487. doi:10.1186/s13075-014-0487-z.
- [87] Lozano E, Segarra M, Corbera-Bellalta M, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Plà-

Campo A, et al. Increased expression of the endothelin system in arterial lesions from patients with giant-cell arteritis: association between elevated plasma endothelin levels and the development of ischaemic events. *Ann Rheum Dis* 2010;69:434–42.

doi:10.1136/ard.2008.105692.

[88] Planas-Rigol E, Terrades-Garcia N, Corbera-Bellalta M, Lozano E, Alba MA, Segarra M, et al. Endothelin-1 promotes vascular smooth muscle cell migration across the artery wall: a mechanism contributing to vascular remodelling and intimal hyperplasia in giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1624–34. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210792.

[89] Régent A, Ly KH, Groh M, Khifer C, Lofek S, Clary G, et al. Molecular analysis of vascular smooth muscle cells from patients with giant cell arteritis: Targeting endothelin-1 receptor to control proliferation. *Autoimmun Rev* 2017;16:398–406.

doi:10.1016/j.autrev.2017.02.006.

[90] Cid MC, Cebrián M, Font C, Coll-Vinent B, Hernández-Rodríguez J, Esparza J, et al. Cell adhesion molecules in the development of inflammatory infiltrates in giant cell arteritis: inflammation-induced angiogenesis as the preferential site of leukocyte-endothelial cell interactions. *Arthritis Rheum* 2000;43:184–94. doi:10.1002/1529-

0131(200001)43:1<184::AID-ANR23>3.0.CO;2-N.

[91] Coll-Vinent B, Vilardell C, Font C, Oristrell J, Hernández-Rodríguez J, Yagüe J, et al. Circulating soluble adhesion molecules in patients with giant cell arteritis. Correlation between soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) concentrations and disease activity. *Ann Rheum Dis* 1999;58:189–92.

[92] Cid MC, Hernández-Rodríguez J, Esteban M-J, Cebrián M, Gho YS, Font C, et al. Tissue and serum angiogenic activity is associated with low prevalence of ischemic complications in patients with giant-cell arteritis. *Circulation* 2002;106:1664–71.

[93] Zerbini A, Muratore F, Boiardi L, Ciccia F, Bonacini M, Belloni L, et al. Increased

expression of interleukin-22 in patients with giant cell arteritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2018;57:64–72. doi:10.1093/rheumatology/kex334.

[94] O’Neill L, Rooney P, Molloy D, Connolly M, McCormick J, McCarthy G, et al. Regulation of Inflammation and Angiogenesis in Giant Cell Arteritis by Acute-Phase Serum Amyloid A. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2015;67:2447–56. doi:10.1002/art.39217.

[95] Nadkarni S, Dalli J, Hollywood J, Mason JC, Dasgupta B, Perretti M. Investigational analysis reveals a potential role for neutrophils in giant-cell arteritis disease progression. *Circ Res* 2014;114:242–8. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.301374.

[96] Corbera-Bellalta M, García-Martínez A, Lozano E, Planas-Rigol E, Tavera-Bahillo I, Alba MA, et al. Changes in biomarkers after therapeutic intervention in temporal arteries cultured in Matrigel: a new model for preclinical studies in giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:616–23. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202883.

[97] Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, Hunder GG, Goronzy JJ, Weyand CM. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:1286–94.

[98] Samson M, Audia S, Janikashvili N, Ciudad M, Trad M, Fraszczak J, et al. Brief report: inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2499–503. doi:10.1002/art.34477.

[99] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;441:235–8. doi:10.1038/nature04753.

[100] Miyabe C, Miyabe Y, Strle K, Kim ND, Stone JH, Luster AD, et al. An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy. *Ann Rheum Dis* 2017;76:898–905. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210070.

[101] Maleszewski JJ, Younge BR, Fritzlen JT, Hunder GG, Goronzy JJ, Warrington KJ, et al. Clinical and pathological evolution of giant cell arteritis: a prospective study of follow-up temporal artery biopsies in 40 treated patients. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2017;30:788–96. doi:10.1038/modpathol.2017.10.

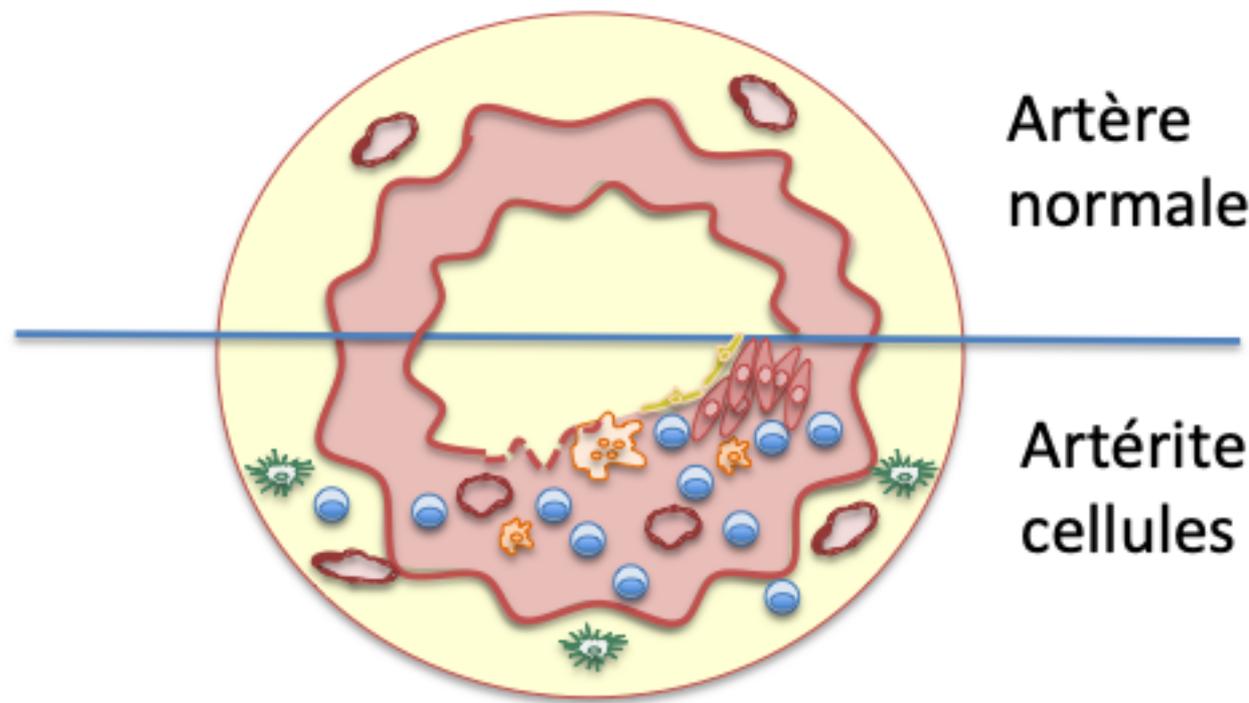
Figure 1

Représentation schématique de la physiopathologie de l'artérite à cellules géantes.

A : Activation des cellules dendritiques résidentes. B : Activation lymphocytaire T avec différenciation Th1, Th17 et Th9 et initiation du recrutement macrophagique. C : Remodelage pariétal caractérisé par l'épaississement de la paroi, la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et la néovascularisation.

Schematic representation of the pathophysiology of giant cell arteritis.

A: Activation of resident dendritic cells. B: T lymphocyte activation with Th1, Th17 and Th9 differentiation and initiation of macrophage recruitment. C: Vascular wall remodeling characterized by wall thickening, proliferation of vascular smooth muscle cells and neovascularization.



Artère normale

Artérite à cellules géantes

