



HAL
open science

Artérite à cellules géantes : de la physiopathologie aux nouvelles cibles thérapeutiques

M. Samson, H. Greigert, T. Ghesquiere, B. Bonnotte

► **To cite this version:**

M. Samson, H. Greigert, T. Ghesquiere, B. Bonnotte. Artérite à cellules géantes : de la physiopathologie aux nouvelles cibles thérapeutiques. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2020, 204, pp.18 - 28. <10.1016/j.banm.2019.10.016>. <hal-03489532>

HAL Id: hal-03489532

<https://hal.science/hal-03489532v1>

Submitted on 7 Mar 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 CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Artérite à cellules géantes : de la physiopathologie aux nouvelles cibles thérapeutiques*

Giant Cell Arteritis: from pathogenesis to new therapeutic targets

Maxime SAMSON (MD, PhD), Hélène GREIGERT (interne, PhD student), Thibault GHESQUIERE (interne, PhD student) et Bernard BONNOTTE (MD, PhD)

Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Hôpital François Mitterrand, CHU Dijon
Bourgogne, Dijon, France ; Université Bourgogne-Franche Comté, INSERM, EFS BFC, UMR1098,
F-21000 Dijon

Auteur correspondant :

Dr Maxime Samson
Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU François Mitterrand
2 Bd Mal de Lattre de Tassigny
21000 Dijon
Tel : 03 80 29 34 32
Fax : 03 80 29 38 46
Mail : maxime.samson@chu-dijon.fr

* Séance du 8 octobre 2019

Mots clés : Artérite à cellules géantes ; Ustékinumab ; Abatacept

Keywords: Giant Cell Arteritis ; Ustekinumab ; Abatacept

Conflits d'intérêt :

Pr Bernard BONNOTTE : dons pour la recherche par le laboratoire Roche-Chugaï, participation au *board* interrégional Grand-Est du laboratoire Roche-Chugaï

Dr Maxime SAMSON : invitations à des congrès nationaux et internationaux par le laboratoire Roche-Chugaï, symposiums rémunérés pour le laboratoire Roche-Chugaï, participation aux *board* national et inter-régional Grand Est du laboratoire Roche-Chugaï

Hélène GREIGERT et Thibault GHESQUIERE : aucun conflit d'intérêt

Résumé

L'artérite à cellules géantes (ACG) est la plus fréquente des vascularites de l'adulte. Il s'agit d'une vascularite granulomateuse, affectant les vaisseaux de gros calibre et survenant chez les patients de plus de 50 ans. La pierre angulaire du traitement de l'ACG reste à l'heure actuelle la corticothérapie, débutée entre 0,7 et 1 mg/Kg/j en fonction de l'existence de complication(s) ischémique(s). Ce traitement est très efficace mais son sevrage est difficile car associé à la survenue de rechutes qui contribuent à le poursuivre et à augmenter le risque de complications iatrogènes. Ainsi, des stratégies d'épargne en corticoïdes doivent être développées. Des progrès majeurs ont été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de l'ACG ces dernières années. Le facteur déclenchant reste à ce jour inconnu mais les mécanismes conduisant à l'inflammation granulomateuse de la paroi vasculaire et à son remodelage, source des complications ischémiques de l'ACG, sont de mieux en mieux connus et ont permis l'émergence de nouvelles cibles thérapeutiques, en particulier le blocage de l'activation du lymphocyte T, l'inhibition de la signalisation de l'interleukine-6 (IL-6), de l'IL-12/23 ou de l'IL-1 β et dans un futur proche un meilleur contrôle du remodelage vasculaire.

Abstract

Giant cell arteritis (GCA) is the most common vasculitis in adults. GCA is a granulomatous large-vessel vasculitis involving the aorta and its major branches in people >50 years. Glucocorticoids (GC) remain the cornerstone of GCA treatment. Prednisone is usually started at 0.7 or 1 mg/Kg/day depending on the occurrence of ischemic complications. GC are very efficient but relapses often occur when the dose is tapered so that the risk of GC-related side effects increases. That is the main reason why GC-sparing strategies have to be developed to improve GCA-patient care. The pathogenesis of GCA is not fully understood but major advances have been achieved in the recent years. Although the trigger of GCA is still not identified, several mechanisms inducing granulomatous inflammation of the arterial wall and vascular remodeling leading to the occurrence of ischemic events have been deciphered. Thanks to these advances, new therapeutic targets have emerged such as blockade of T cell activation or inhibition of the interleukin-6 (IL-6), IL-12/23 or IL-1 β pathways and in the next future strategies to better prevent vascular remodeling.

1. Introduction

L'artérite à cellules géantes (ACG) est une vascularite granulomateuse atteignant les artères de gros calibre, notamment l'aorte et les artères supra-aortiques [1]. Il s'agit de la vascularite la plus fréquente de l'adulte de plus de 50 ans. Son pic d'incidence se situe entre 70 et 80 ans. La prévalence varie selon l'origine ethnique avec un gradient d'incidence Nord-Sud, ce qui fait suspecter l'existence de prédispositions génétiques à développer une ACG [2, 3].

2. Physiopathologie de l'ACG

a. Rôle de la génétique

Au cours de l'ACG, plusieurs travaux rapportent une augmentation significative de la prévalence des allèles HLA-DRB1*04, exprimés chez 60 % des patients présentant une ACG [4-6]. De nombreux polymorphismes de gènes codant pour des protéines impliquées dans la réponse immunitaire ont aussi été associés à une augmentation du risque d'ACG, généralement sans confirmation dans d'autres études : *IL10*, *IL33*, *IL6*, *VEGF*, *PTPN22*, *NLRP1*, *TNF α* , *CRH*, *ICAM1*, *CCR5*, *IL1Ra*, *CCL2*, *NOS2*, *eNOS* et promoteur de *CCL5* [7]. Une étude d'association pangénomique (GWAS) a analysé le génome de 2134 patients atteints d'ACG et l'a comparé à 9125 contrôles démontrant que l'association la plus forte avec l'ACG concernait le HLA de classe II [8]. Ces résultats n'ont pas d'implication thérapeutique directe mais soulignent le rôle prépondérant de l'immunité adaptative cellulaire au cours de l'ACG.

b. Quel est le facteur déclenchant de l'ACG ?

Des travaux ont décrit une variation saisonnière de l'incidence de l'ACG, faisant évoquer la participation d'un facteur environnemental, en particulier infectieux, dans le déclenchement de l'ACG [2, 9]. Il s'agit souvent d'études cas/contrôle, non confirmées par de grandes séries, qui ont détecté, par PCR ou Hybridation *in situ*, une augmentation de l'ADN de certaines bactéries ou virus dans les artères temporales de patients atteints d'ACG [10]. Récemment, un rôle étiologique du Virus Varicelle Zona (VZV) a été suggéré [11]. VZV est un virus capable de se répliquer dans les artères, notamment cérébrales, et d'induire une vasculopathie [12]. Une étude a détecté la présence d'antigènes de VZV par immunohistochimie dans 73 % des BAT positives et 64 % des BAT négatives issues de patients atteints d'ACG et seulement 22 % des BAT négatives issues de sujets contrôles, suggérant que l'ACG serait provoquée par une réactivation virale de VZV dans le ganglion du nerf trijumeau qui envahirait ensuite l'artère temporale par voie neurotrope via les *vasa nervosum* de l'adventice [11]. Cependant, cette hypothèse très controversée car ces données n'ont pas été confirmées par deux autres équipes

[13, 14] et une autre étude n'a trouvé aucune association significative entre l'incidence de l'ACG et de l'infection par le VZV [15]. De plus, les anticorps utilisés en immunohistochimie pour détecter la présence d'antigènes de VZV manquent de spécificité et réagissent avec des antigènes exprimés par les cellules musculaires striées et lisses [16], ce qui pourrait expliquer pourquoi les auteurs n'ont amplifié l'ADN de VZV que dans 18/45 BAT positives et 1/39 BAT négatives de patients atteints d'ACG au sein desquelles l'antigène de VZV avait pourtant été détecté par immunohistochimie [11, 17].

Une étude récente a montré que la réponse anti-VZV était diminuée au cours de l'ACG suggérant que la détection de VZV dans les lésions d'ACG pourrait être due à une diminution du contrôle de la réplication virale par le système immunitaire sénescence plutôt qu'un rôle étiologique de ce virus [18].

c. Modèle physiopathologique de l'ACG en 4 phases (figure 1)

Phase 1 : la rupture de tolérance et l'activation des cellules dendritiques (DC) résidentes de l'adventice

Physiologiquement, l'adventice des artères saines contient des DC myéloïdes à l'état immature, définies par un phénotype $S100^+CD11c^+CCR6^+CD83^-CMH-II^{low}$ et qui n'ont pas d'activité pro-inflammatoire [19-22]. Au cours de l'ACG, ces DC sont activées, probablement via leurs *Toll Like Receptor* (TLR) qui reconnaissent un signal danger dont la nature est actuellement inconnue. Elles acquièrent un phénotype mature ($S100^+CD11c^+CCR7^+CD83^+CD80/86^+CMH-II^{high}$), produisent des chémokines et des cytokines qui conduisent respectivement au recrutement et à la polarisation des lymphocytes T (LT) qui sont activés du fait du fort niveau d'expression du CMH-II et des molécules de costimulation (CD80 et CD86) par les DC matures. En utilisant un modèle de souris SCID greffées avec des artères de sujets atteints d'ACG, l'équipe de C. Weyand a montré que les DC activées avaient un rôle primordial dans la physiopathologie de l'ACG puisque leur déplétion avec un anticorps anti-CD83 diminuait les lésions de vascularites [22] et que l'activation des DC via leur TLR était nécessaire et suffisante au recrutement des LT $CD4^+$ dans la paroi vasculaire [22]. Parmi les signaux « danger » testés, le lipopolysaccharide (LPS), ligand du TLR4, était celui qui permettait d'obtenir la plus forte activation des DC avec un phénotype proche de celui qui était observé dans les artères présentant des lésions d'ACG [22].

Phase 2 : recrutement et polarisation des LT $CD4^+$ et déséquilibre de la balance Th17/Treg

L'activation des DC conduit au recrutement de LT $CD4^+$ au sein de la paroi artérielle, alors qu'ils y sont normalement absents [10, 20]. Ils infiltrent l'adventice *via* les *vasa vasorum* qui expriment fortement les molécules d'adhésion nécessaires à la diapédèse : *intracellular adhesion*

molecule-1 (ICAM-1) et *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) [10, 20]. L'analyse du réarrangement du gène du TCR des LT CD4⁺ infiltrant la paroi des artères de sujets atteints d'ACG a mis en évidence une restriction oligoclonale du répertoire T, ce qui témoigne d'une prolifération clonale des LT CD4⁺ suite à une présentation antigénique par les DC matures [23-25]. De plus, des clones identiques de LT CD4⁺ ont été isolés dans les BAT droite et gauche chez des patients atteints d'ACG, suggérant que l'ACG est une maladie auto-immune [25].

L'environnement cytokinique local va favoriser la polarisation des LT CD4 en lymphocytes pro-inflammatoires, principalement Th1 et Th17 [26-28]. Les lymphocytes Th1, générés en présence d'IL-12 et d'IL-18, produisent de l'IFN- γ alors que les lymphocytes Th17, générés en présence d'IL-6, d'IL-1 β et d'IL-23, produisent de l'IL-17 [29]. Cette polarisation en lymphocyte Th1 et Th17 est favorisée par le fait que les LT CD4 recrutés au sein des lésions d'ACG ont majoritairement un phénotype CD4⁺CD161⁺CCR6⁺, ce qui correspond à une population de précurseurs des lymphocytes Th17, qui sont également capables de produire de l'IFN- γ en présence d'IL-12 [27, 30].

A l'inverse de ces populations pro-inflammatoires, il existe au cours de l'ACG un déficit des mécanismes de tolérance. Une étude récente a montré qu'alors que les lésions d'ACG sont riches en LT PD1⁺, l'expression de PDL1 par les DC est diminuée si bien que cette voie de régulation de la réponse immunitaire est déficitaire au cours de l'ACG, ce qui augmente les lésions de vascularites [31]. Les lymphocytes T régulateurs (Treg), qui ont une activité anti-inflammatoire, sont quasi absents de la paroi artérielle au cours de l'ACG, leur pourcentage est diminué dans le sang des patients atteints d'ACG et leur fonction suppressive est altérée [27, 28, 32]. Ce déficit de la réponse T régulatrice participe probablement à la pérennisation de la réaction inflammatoire au cours de l'ACG. L'importance de ces voies de régulation est soulignée par le fait que leur blocage par l'ipilimumab ou le nivolumab peut conduire à la survenue d'une ACG [33, 34].

Phase 3 : le recrutement des lymphocytes T CD8 et des monocytes

L'importante infiltration par des lymphocytes Th1 et Th17 est associée à la production d'IFN- γ et d'IL-17. Le rôle de l'IFN- γ , dont la production persiste sous corticothérapie [35], est mieux connu que celui de l'IL-17 qui disparaît rapidement après traitement par corticoïdes. En utilisant un modèle de culture *ex-vivo* d'artère temporale [36], l'équipe de M.C. Cid a montré que l'IFN- γ induit la production par les cellules musculaires lisses (CML) de chémokines : CCL2, CXCL9, CXCL10 et CXCL11 [37]. CCL2, ligand de CCR2, conduit au recrutement des monocytes qui se différencient ensuite en macrophages puis fusionnent sous l'effet de l'IFN- γ pour former des cellules géantes multinucléées [37]. CXCL9, CXCL10 et CXCL11 conduisent au recrutement des cellules exprimant leur ligand (CXCR3) c'est-à-dire les lymphocytes Th1 et les LT CD8⁺, ce qui va conduire à l'augmentation de la production d'IFN- γ et initier une boucle d'amplification de la réponse

inflammatoire. Le rôle de l'IFN- γ est donc central dans la pérennisation de la réponse inflammatoire au cours de l'ACG et la persistance d'une production d'IFN- γ , par les lymphocytes Th1 ou les LT CD8 [26, 38], pourrait jouer un rôle dans la persistance à bas bruit d'une inflammation vasculaire, à l'origine de rechutes lors de la diminution des dose de corticoïdes et possiblement de complications vasculaires à distance [39].

Nous avons montré qu'à l'instar des LT CD4⁺, le répertoire des LT CD8⁺ circulants présentait une restriction oligoclonale par rapport à des sujets sains de même âge, témoignant d'une activation antigénique. De plus, les LT CD8⁺ infiltrent la paroi artérielle et produisent des molécules cytotoxiques (granzymes et perforine) et des cytokines pro-inflammatoires (IL-17 et IFN- γ), jouant un rôle dans la destruction de la paroi vasculaire et dans l'amplification de la réponse inflammatoire [38]. A l'inverse, un déficit en LT CD8⁺ régulateurs (CD8⁺CCR7⁺FoxP3⁺) a été mis en évidence au cours de l'ACG. Ces LT CD8⁺ régulateurs exercent leur action suppressive vis-à-vis des LT CD4⁺ *via* la libération d'exosomes contenant l'enzyme NADPH oxydase 2 (NOX2). Or, le vieillissement normal s'accompagne d'une diminution de l'expression de NOX2 par les LT CD8⁺ régulateurs qui deviennent de moins en moins fonctionnels. Au cours de l'ACG, ce vieillissement est exagéré et n'est pas corrigé par l'utilisation de corticoïdes [40].

Phase 4 : le remodelage vasculaire

Alors que les signes généraux de l'ACG (asthénie, fièvre, amaigrissement, anorexie) sont la conséquence de la production des cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL-6, par les monocytes et macrophages infiltrant la paroi artérielle [10, 20, 41-43], les signes ischémiques de l'ACG sont la conséquence du remodelage de la paroi vasculaire dont l'un des principaux mécanismes est la migration des CML de la média vers l'intima et leur différenciation en myofibroblastes aboutissant à la formation d'une néointima hyperplasique qui conduit à la sténose puis à l'occlusion des artères concernées [2].

Ce remodelage est la conséquence de l'inflammation vasculaire médiée par l'IFN- γ puisque cette cytokine conduit à l'activation des macrophages situés dans la paroi vasculaire qui produisent des radicaux libres dérivés de l'oxygène, du monoxyde d'azote et des métalloprotéases (MMP) [10, 44]. Les MMP sont des enzymes protéolytiques capables de digérer les composants de la matrice extracellulaire aboutissant à la destruction de la media. Parmi elles, MMP-9 joue un rôle primordial au cours de l'ACG. Produite par les monocytes/macrophages, elle permet la migration des LT au sein de la paroi vasculaire et augmente l'inflammation vasculaire, l'hyperplasie intimale et la néoangiogenèse [45].

Les macrophages, les cellules géantes et les CML activées vont aussi produire des facteurs de croissance, notamment le *platelet-derived growth factor* (PDGF) et le *vascular endothelial growth*

factor (VEGF) [46]. Le VEGF active l'angiogénèse et induit l'apparition de néovaisseaux favorisant le recrutement de nouvelles cellules immunitaires dans la paroi artérielle [47]. Au cours de l'ACG, des *vasa vasorum* sont visibles dans la media et l'intima alors qu'ils sont normalement confinés dans l'adventice en situation physiologique. Le PDGF conduit à la prolifération des CML et à leur migration dans l'intima, à l'origine de l'hyperplasie intimale qui va aboutir à la sténose puis à l'occlusion de la lumière vasculaire. Le blocage du récepteur du PDGF par l'imatinib entraîne en effet une diminution de la prolifération des CML à partir d'artères temporales cultivées *in vitro* [48]. En plus du PDGF, d'autres molécules favorisent la migration intimale des CML et leur différenciation en myofibroblastes, en particulier l'endothéline-1 et les neurotrophines [36, 48-51].

d. applications thérapeutiques (figure 1)

Corticoïdes :

Les corticoïdes constituent la pierre angulaire du traitement de l'ACG. Leur efficacité est remarquable mais ils doivent être prescrits à forte dose au diagnostic : 0,7 mg/Kg/j, voire 1 mg/Kg/j s'il existe une ou des complication(s) ischémique(s) liée à l'ACG, en particulier atteinte visuelle, accident vasculaire cérébral ou aortite compliquée (dissection, anévrysme). Ensuite, la dose est progressivement diminuée pour atteindre 15 à 20 mg/j à 3 mois, 7,5 à 10 mg/j à 6 mois, 5 mg/j à 12 mois et arrêt à 18 mois [52]. Lors de la diminution des doses de prednisone, la moitié des patients présentent des signes de rechute, en moyenne 7 mois après le diagnostic et à une dose moyenne de 7,6 mg/j [53]. Même si les rechutes sont souvent modérées et facilement contrôlées par l'augmentation des doses de corticoïdes, leur survenue contribue à prolonger la durée de la corticothérapie et donc les effets indésirables [53]. Les effets secondaires de la corticothérapie sont mieux prévenus qu'auparavant mais la corticothérapie au long cours reste l'une des principales sources de morbidité au cours de l'ACG [52, 53].

La prise de corticoïdes s'accompagne d'une diminution de la réponse Th17 mais ne diminue que peu [27] ou pas [35] la production d'IFN- γ par les lymphocytes Th1, ne restaure pas le déficit quantitatif en Treg [27], ne corrige pas les perturbations de la réponse lymphocytaire T CD8 (production d'IFN- γ [38] et le déficit en LT CD8 régulateurs [40]) et n'a aucun effet sur la production de PDGF donc le remodelage vasculaire. Malgré leur efficacité clinique indiscutable, ceci montre les limites de l'utilisation des corticoïdes au cours de l'ACG.

Ainsi, la tendance est de diminuer l'exposition des patients à la corticothérapie. Le développement de stratégies d'épargne en corticoïdes est donc essentiel pour améliorer la prise en charge de l'ACG. Sauf dans de rares situations où l'épargne en corticoïdes constitue un enjeu majeur et après discussion avec un centre expert, l'utilisation d'un traitement d'épargne en corticoïdes, en particulier méthotrexate ou tocilizumab, n'est pas recommandé au diagnostic en dehors d'essais

thérapeutiques [54]. De même, l'intérêt d'utiliser ces traitements en association à la corticothérapie dans les formes sévères d'ACG (complications ischémiques) n'a pas été démontré. Un traitement d'épargne en corticoïdes est recommandé en cas de rechutes multiples associées à une mauvaise tolérance de la corticothérapie et/ou de cortico-dépendance $\geq 7,5$ mg/j [54].

Certains médicaments sont inefficaces dans cette indication et ne seront donc pas abordés dans ce texte : antipaludéens [55, 56], ciclosporine [57] et anti-TNF- α [58-61].

Méthotrexate

Le méthotrexate agit en inhibant la prolifération lymphocytaire T. Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, le méthotrexate inhibe la réponse Th17 [62] sans augmenter le pourcentage de Treg circulants [63, 64]. L'utilisation du méthotrexate en association avec la corticothérapie pour le traitement de l'ACG a été évaluée dans 3 essais thérapeutiques distincts dont les résultats sont contradictoires [65-67]. Une méta-analyse réalisée à partir des données individuelles de ces 3 essais, incluant 161 patients et avec un suivi de 54 semaines, a montré que le méthotrexate, à la dose de 7,5 à 15 mg/semaine, permettait de diminuer de 3,6 le risque de 1^{ère} rechute, de 4,7 fois le risque de 2^{nde} rechute et de diminuer la dose cumulée de prednisone de 848 mg après 48 semaines de suivi [68].

Inhibition de la voie de l'IL-6

L'IL-6 est une cytokine produite par de nombreux types cellulaires, en particulier les monocytes/macrophages, et dont les effets biologiques sont variés. La signalisation de l'IL-6 dépend de la protéine membranaire gp130, qui conduit à la phosphorylation de STAT3. La protéine gp130 est activée après sa liaison à un complexe constitué de l'IL-6 et de son récepteur membranaire (IL-6R, exprimé par les hépatocytes, les monocytes/macrophages, certains LB et LT, les mégacaryocytes et les cellules endothéliales) ou de son récepteur soluble (sIL-6R). La signalisation *via* le récepteur membranaire est appelée signalisation classique et est impliquée dans la réponse anti-infectieuse et la cicatrisation alors que la trans-signalisation, qui implique sIL-6R, est plutôt impliquée dans les rôles pathogènes de l'IL-6 comme l'inflammation systémique et l'athérosclérose [69]. Ainsi, pour le traitement des maladies inflammatoires et vasculaires telles que l'ACG, il faudrait pouvoir bloquer la trans-signalisation, rôle assuré par la gp130 soluble en situation physiologique (figure 2). Dans un modèle murin, le blocage de la trans-signalisation par une protéine de fusion entre la gp130 soluble et un fragment Fc d'immunoglobuline permet de significativement diminuer les lésions d'athérome *via* une diminution de la migration des macrophages dans la paroi artérielle et *via* une inhibition du recrutement des CML dans la néointima [70]. A l'inverse, le blocage complet de la signalisation de l'IL-6 grâce à l'utilisation de souris IL-6 *knock-out* entraîne une augmentation du poids, de la stéatose et des marqueurs d'insulino-résistance chez ces souris, témoignant donc du rôle distinct de ces 2 voies de signalisation [71].

Au cours de l'ACG, la concentration d'IL-6 sérique est augmentée et corrélée à l'activité de la maladie [27, 43]. De plus, la balance Th17/Treg, qui est déséquilibrée au cours de l'ACG [27], est en partie contrôlée par l'IL-6 qui favorise la différenciation Th17 aux dépens de la polarisation en Treg [72], comme en témoigne la restauration de la balance Th17/Treg après blocage de la voie de signalisation de l'IL-6 par le tocilizumab au cours de la polyarthrite rhumatoïde [73-75] et de l'ACG [32]. L'IL-6 favorise aussi le recrutement des leucocytes dans la paroi vasculaire en augmentant l'expression de molécules d'adhésion (VCAM-1 et ICAM-1) par les cellules endothéliales des *vasa vasorum* [76].

Ainsi, l'IL-6 a émergé comme une cible thérapeutique prometteuse au cours de l'ACG. A ce jour, seul le tocilizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6, qui bloque donc les deux voies de signalisation de l'IL-6, est indiqué pour le traitement de l'ACG. Une étude est en cours pour évaluer l'efficacité du sarilumab, qui cible également les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6, au cours de l'ACG (NCT03600805).

Après des résultats prometteurs obtenus dans plusieurs séries ouvertes, un essai thérapeutique randomisé contre placebo incluant 30 patients dont 7 rechuteurs a montré l'efficacité du tocilizumab, à la dose de 8 mg/Kg/4 semaines pendant 52 semaines, en association avec la corticothérapie [77]. Cependant, cette étude comporte un certain nombre de limites. Tout d'abord, le traitement était délivré en aveugle mais les données biologiques, en particulier la CRP et la VS qui sont indosables sous tocilizumab, ne l'étaient pas, ce qui permettait donc à l'investigateur de deviner à quel groupe appartenait le patient. De plus, une élévation de la CRP à plus de 10 mg/L était requise pour définir une rechute dans cette étude, si bien que la possibilité d'observer une rechute en cas de traitement par tocilizumab était quasi nulle. Enfin, une corticothérapie stoppée à 36 semaines, soit une durée beaucoup plus courte qu'habituellement recommandé [52], a entraîné une augmentation du pourcentage de rechute dans le bras placebo (80 % à 1 an), ce qui a certainement contribué à surestimer l'efficacité du tocilizumab dans cette étude.

Une étude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée contre placebo, réalisée en double aveugle ayant inclus 251 patients atteints d'ACG (47 % au diagnostic et 53 % à l'occasion d'une rechute) a ensuite confirmé l'efficacité du tocilizumab pour le traitement de l'ACG [78] qui a donc obtenu une autorisation de mise sur le marché à la dose de 162 mg/4 semaines par voie sous-cutanée avec l'indication suivante : corticodépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/j entraînant des rechutes multiples ou chez les patients chez qui une décroissance rapide et précoce des corticoïdes est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères.

En bloquant complètement la signalisation de l'IL-6, le tocilizumab provoque une élévation de l'IL-6 et du récepteur soluble de l'IL-6 (IL-6Rs) [74, 79]. Ainsi, au moment de l'arrêt du tocilizumab ces fortes concentrations d'IL-6 et d'IL-6Rs pourraient contribuer à la survenue de rechute. C'est ce

que nous avons observé dans l'étude de phase II que nous avons menée et dans laquelle 20 patients atteints d'ACG (19 au diagnostic) ont reçu 4 perfusions de tocilizumab (8 mg/kg/4 semaines) associées à de la prednisone débutée à 0,7 mg/kg/jour et stoppée entre 9 et 10 mois. Neuf mois après l'arrêt du tocilizumab, 50 % des patients avaient rechuté [80]. Les données de suivi de l'étude de Villiger *et al.* [77] vont également dans ce sens puisque la survie sans rechute 6 mois après l'arrêt du tocilizumab était de 60 % [81].

Une autre limite à l'utilisation du tocilizumab au cours de l'ACG est due au blocage de la signalisation de l'IL-6 qui provoque un blocage de la synthèse des protéines de l'inflammation telles que la CRP, le fibrinogène et par conséquent la VS. Ainsi, évaluer l'activité de la maladie chez ces patients est très difficile et on ne peut pas exclure que certains aient une maladie évolutive malgré une CRP et une VS basses. C'est également pour cette raison que la détection des complications infectieuses est très difficile chez les patients traités par tocilizumab, la CRP et la VS n'augmentant pas en cas de complication infectieuse, à l'inverse de l'IL-6 et des polynucléaires neutrophiles [82].

Blocage de l'activation lymphocytaire : abatacept

Avant de se polariser en lymphocyte Th1 ou Th17, le lymphocyte T CD4 est activé par la cellule dendritique grâce à l'interaction entre le TCR et le complexe CMH-II/peptide exprimé par la DC (1^{er} signal) et des interactions moléculaires supplémentaires (2nd signal) entre la DC et le LT, en particulier via les molécules de costimulation dont les molécules CD80 et CD86 exprimées à la surface de la DC qui se lient à la molécule CD28 exprimée par les LT (2^e signal) [83].

L'abatacept, protéine de fusion entre le fragment Fc d'IgG1 humaine et la partie extracellulaire de la molécule CTLA-4 qui lie CD80/86 avec plus d'affinité que CD28, permet de bloquer sélectivement la voie de costimulation CD80/86 et CD28 et donc d'inhiber l'activation des lymphocytes T dont l'implication est majeure dans la physiopathologie de l'ACG [3]. Un essai thérapeutique randomisé contre placebo et en double aveugle chez les patients atteints d'ACG a montré que l'abatacept (10 mg/Kg/28 jours pendant 12 mois) en association avec une corticothérapie stoppée à 28 semaines, réduisait modestement le risque de rechute. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence car le test statistique utilisé pour l'analyse du critère de jugement principal (survie sans rechute) était un test unilatéral, ce qui ne permettait pas de conclure avec certitude [84]. Une étude de phase III est en cours (NCT03192969).

Inhibition de la voie de l'IL-12 et de l'IL-23 : l'ustekinumab

L'IL-6 est impliquée dans le contrôle de la balance Th17/Treg [29, 74] et n'a, en théorie, pas d'effet sur la réponse Th1 qui est impliquée dans la physiopathologie de l'ACG et qui est moins bien contrôlée par la corticothérapie [35]. Or, cibler les voies Th17 et Th1 paraît séduisant pour mieux contrôler la réponse inflammatoire au cours de l'ACG [39]. L'IL-12 et l'IL-23 sont deux cytokines

clés de la polarisation Th1 (IL-12) et Th17 (IL-23) [85] qui partagent une sous-unité commune (p40), présente dans les lésions d'ACG [86] et bloquée par l'ustekinumab [87].

Une équipe irlandaise a rapporté l'utilisation de l'ustekinumab chez 25 patients présentant une ACG réfractaire (≥ 1 rechute et impossibilité de sevrer la corticothérapie malgré l'utilisation d'au moins un immunosuppresseur) et suivis au moins 52 semaines. Dans cette étude monocentrique, ouverte et non comparative, l'ustekinumab, prescrit à 90 mg à S0, S4 puis toutes les 12 semaines, a été bien toléré et a permis de diminuer les doses de corticoïdes. Aucun patient n'a rechuté pendant la durée du traitement par ustekinumab mais 2 des 3 patients chez qui le traitement a été arrêté ont rechuté (PPR) respectivement 4 et 5 mois après l'arrêt du traitement [88]. Nous menons actuellement une étude de phase II, randomisée et contrôlée comparant la prednisone seule *versus* l'ustekinumab (90 mg à S0, S4, S12 et S24) en association à la prednisone pour le traitement des rechutes d'ACG (NCT03711448).

Inhibition de la voie de l'IL-1 β

La concentration sérique d'IL-1 β est augmentée au cours de l'ACG comparativement à des sujets sains, diminue sous l'effet de la corticothérapie et augmente en cas de rechute [89]. De plus, le niveau d'expression du gène de l'IL-1 β est augmenté dans les artères temporales de patients atteints d'ACG avec un intense syndrome inflammatoire [42]. En outre, les souris IL1rn *-/-*, déficitaires en IL-1Ra (antagoniste naturel de l'IL-1 β), présentent un taux élevé d'IL-1 et souffrent d'arthrite et d'artérite avec histologiquement un infiltrat proche de ce qui est observé dans l'ACG : présence de DC, de macrophages et de lymphocytes activés Th1 mais sans cellules géantes [90]. L'anakinra (IL-1Ra) est un antagoniste de l'IL-1 β et a été utilisé avec succès à la dose initiale de 100 mg/j chez 3 patients présentant une ACG réfractaire [91]. Une étude évaluant son efficacité de manière prospective a récemment débutée en France (NCT02902731).

Inhibiteur des JAK

Les voies de signalisation des récepteurs de cytokines mettent en jeu des protéines kinases qui sont redondantes d'une cytokine à l'autre, en particulier les protéines JAK (*Janus Kinase*) et STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription*). Les inhibiteurs de JAK ont une activité anti-tyrosine kinase leur permettant de bloquer l'activité enzymatique d'une ou plusieurs JAK et donc de bloquer la signalisation de certaines cytokines [92]. JAK1 est impliquée dans la signalisation de l'IL-2, l'IL-7, l'IL-10, l'IFN- γ et l'IL-6, JAK2 dans celle de l'IFN- γ , l'IL-6 et l'IL-12 et JAK3 dans celle de l'IL-2 et l'IL-7. Dans un modèle de souris SCID à qui ont été greffées des artères temporales de patient atteints d'ACG, un traitement par tofacitinib, un inhibiteur de JAK1 et JAK3, a permis de diminuer l'inflammation vasculaire, la réponse lymphocytaire Th1, la néoangiogénèse et l'hyperplasie intinale [93]. Aucun patient atteint d'ACG et traité par inhibiteur de JAK n'a encore été rapporté à ce

jour mais 2 essais thérapeutiques sont en cours. Le premier est une étude pilote de phase 2 évaluant le baracitinib, un inhibiteur de JAK1 et JAK2, au cours des rechutes d'ACG (NCT03026504). Le second (NCT03725202), qui n'a pas encore débuté, sera une étude de phase 3 évaluant l'efficacité de l'upadacitinib, un inhibiteur de JAK1, au cours de l'ACG active (diagnostic ou rechute).

Inhibiteurs du remodelage vasculaire

Deux phénomènes rendent compte des manifestations cliniques de l'ACG : l'inflammation vasculaire et systémique d'une part et le remodelage vasculaire d'autre part. Ce dernier conduit à une sténose progressive de la lumière des vaisseaux responsable des manifestations ischémiques de l'ACG (céphalées, complications ophtalmologiques, infarctus cérébraux). Ce phénomène est lié à la prolifération et la migration au niveau de l'intima de myofibroblastes conduisant à la formation d'une néointima hyperplasique. Certains médiateurs, en particulier le PDGF [48] et l'endothéline-1 [49, 51, 94] impliqués dans la stimulation de la migration et de la prolifération des cellules musculaires lisses, constituent ainsi de nouvelles cibles thérapeutiques pour bloquer ce phénomène de remodelage vasculaire qui n'est pas inhibé par la corticothérapie [36]. Des données récentes suggèrent également que la voie mTOR est impliquée dans la physiopathologie des vascularites des gros vaisseaux, surtout l'artérite de Takayasu [95, 96], si bien que son inhibition par la rapamycine pourrait aussi constituer une cible thérapeutique.

3. Conclusion

La corticothérapie reste le traitement de référence de l'ACG. Cependant, bien que remarquablement efficace, son sevrage est difficile et elle est source d'effets indésirables rendant nécessaire le développement de stratégies d'épargne en corticoïdes. La meilleure connaissance des mécanismes immunologiques impliqués dans la physiopathologie de l'ACG a permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour la prise en charge de cette vascularite, notamment le blocage des voies de l'IL-6, de l'IL-1 β , de l'IL-12 et de l'IL-23. Cependant, il n'est pas démontré que ces thérapies ciblées, souvent coûteuses, aient un effet sur le remodelage vasculaire qui reste un objectif thérapeutique non atteint au cours de l'ACG.

LEGENDES DES FIGURES

FIGURE 1 :

Modèle physiopathologique de l'ACG :

1/ Artère normale : les cellules dendritiques (DC) résidentes de l'adventice sont à l'état immature. Elles expriment CCR6 et des TLR dont la nature varie en fonction du type d'artère.

2/ Phase 1 : activation des DC par un signal « Danger » (PAMP : *pathogen associated molecular pattern*) par l'intermédiaire des TLR. Une fois activées, les DC changent de morphologie, expriment CCR7 et CD83 et produisent des chémokines (CCL19, CCL20 et CCL21) qui vont recruter les LT CD4⁺ via les *vasa vasorum* et piéger les DC dans la paroi artérielle. Les DC expriment fortement le CMH-II et les molécules de co-stimulation CD80 et CD86, ce qui leur permet d'activer les LT CD4⁺ reconnaissant l'antigène qu'elles ont appréhendé au sein de leurs molécules de CMH-II.

3/ Phase 2 : infiltration lymphocytaire T oligoclonale et polarisation Th1 et Th17. Les LT recrutés sont majoritairement caractérisés par un phénotype CCR6⁺CD161⁺ et se polarisent en lymphocytes Th17 (en présence d'IL-6, IL-1 β et IL-23) et/ou en Th1 (en présence d'IL-12 et IL-18). La réponse T régulatrice est insuffisante pour contrôler l'intensité de la réponse inflammatoire qui va alors se chroniciser. Les lymphocytes Th17 produisent de l'IL-17 et les Th1 de l'IFN- γ . Une sous population lymphocytaire T produit aussi de l'IL-21 qui est impliquée dans le déficit en Treg.

4/ Phases 3 et 4 : L'IFN- γ active les cellules musculaires lisses (CML) présentes dans la paroi vasculaire qui produisent CCL2, une chémokine qui conduit au recrutement des monocytes qui expriment CCR2 (le ligand de CCL2). Sous l'effet de l'IFN- γ , les monocytes se différencient en macrophages puis en cellules géantes multinucléées. Les macrophages produisent de l'IL-1 β et de l'IL-6 responsables des signes généraux de l'ACG. Dans la média, les macrophages et les cellules géantes produisent des facteurs de croissance : le VEGF provoque une néoangiogenèse qui va accroître le recrutement des cellules inflammatoires, le PDGF et l'endothéline-1 sont les principaux médiateurs responsables de la migration et de la prolifération des CML aboutissant à l'hyperplasie intimale et aux signes ischémiques de l'ACG. Sont aussi produits des métalloprotéases (MMP), du monoxyde d'azote (NO) et des radicaux libres oxygénés (O[•]) qui vont détruire la média et la limitante élastique interne. La production d'IFN- γ par les lymphocytes Th1 induit la production de CXCL9, CXCL10 et CXCL11 par les CML qui conduisent au recrutement des LT CD8⁺ exprimant CXCR3, le ligand de ces 3 chémokines. Les LT CD8⁺ participent à la destruction de la paroi artérielle et à la chronicisation de la réponse inflammatoire via la production de molécules cytotoxiques (perforine et granzymes), d'IL-17 et d'IFN- γ .

Effet des traitements :

Les corticoïdes induisent une forte diminution de la production d'IL-1 β et d'IL-6, bloquent la polarisation Th17 mais ont peu d'effet sur la réponse Th1 et T CD8 et ne corrigent pas le déficit quantitatif en Treg qui est observé au cours de l'ACG. De plus, ils ne préviennent probablement pas le remodelage vasculaire.

Le méthotrexate bloque la prolifération et la polarisation lymphocytaire T.

Le tocilizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6, agit en bloquant la voie de signalisation de l'IL-6 et est capable de corriger la balance Th17/Treg en diminuant la réponse Th17 et en augmentant le nombre de Treg. Son efficacité sur le remodelage vasculaire n'est pas démontrée.

L'ustekinumab, anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23, pourrait avoir un intérêt thérapeutique au cours de l'ACG via l'inhibition de la polarisation Th1 et Th17 des LT CD4.

L'abatacept, en bloquant le signal de costimulation entre CD80/86 et CD28, inhibe l'activation lymphocytaire T.

L'anakinra est un antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra) qui bloque de façon compétitive la liaison de l'IL-1 β à son récepteur et pourrait donc inhiber la polarisation Th17.

Les inhibiteurs de JAK, en bloquant la signalisation de plusieurs cytokines dont l'IL-6 et l'IFN- γ , pourraient avoir un effet anti-inflammatoire et anti-remodelage. D'autres cibles thérapeutiques impliquées dans le remodelage vasculaire pourraient constituer des cibles thérapeutiques d'avenir, en particulier l'endothéline-1.

DC : cellule dendritique ; **CCL** et **CXCL** : chémokines (famille CC ou CXC) ; **CCR** et **CXCR** : récepteur de chémokine (famille CC ou CXC) ; **CD**: *cluster of differentiation* ; **CMH-II** : Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II ; **CML** : cellule musculaire lisse ; **IFN- γ** : interféron-gamma ; **IL** : interleukine ; **LT** : lymphocyte T ; **MMP** : métalloprotéase ; **MP** : macrophage ; **PAMP** : *pathogen associated molecular pattern* ; **O \cdot** : radicaux libres oxygénés ; **PDGF** : *platelet-derived growth factor* ; **TLR** : *toll like receptor* ; **VEGF** : *vascular endothelial growth factor*.

FIGURE 2 : voies de signalisation de l'IL-6 (adapté de [69])

Au cours de la signalisation classique, l'IL-6 se lie au récepteur membranaire de l'IL-6 (IL-6R ou CD126) dont l'expression est limitée à certaines cellules : hépatocytes, monocytes, macrophages, certaines sous-populations de LT et de LB, mégacaryocytes, cellules endothéliales.

Au cours de la trans-signalisation, l'IL-6 se lie à son récepteur soluble (sIL-6R) qui est présent dans le sérum et qui est produit par clivage de l'IL-6 membranaire ou par épissage alternatif du gène du récepteur de l'IL-6. Cette voie de signalisation est ubiquitaire car toutes les cellules expriment gp130.

Le complexe IL-6/IL-6R se lie ensuite à la protéine gp130 (CD130) aboutissant à sa dimérisation, ce qui entraîne l'activation de kinases (JAK1 et JAK2) qui vont phosphoryler 5 résidus tyrosine (Y) de la partie intra-cytoplasmique de gp130. Le résidu tyrosine le plus proximal aboutit à l'activation de la voie de signalisation SHP2-MAPK-PI3K (non représentée sur le schéma). Les 4 derniers résidus tyrosine vont recruter les protéines de signalisation STAT1 et STAT3 qui vont à leur tour être phosphorylées, se dimériser puis migrer dans le noyau afin d'aboutir à la transcription des gènes cibles de l'IL-6

Mécanismes de régulation :

- il existe aussi une forme soluble de gp130 qui se lie au complexe IL-6/sIL-6R, empêchant sa liaison à la gp130 membranaire, ce qui inhibe la trans-signalisation
- au niveau intra-cellulaire, STAT3 va induire la transcription du gène de SOCS3 qui va inhiber les JAK et bloquer la signalisation de l'IL-6

La signalisation classique est impliquée dans les mécanismes de défense anti-bactérienne et de cicatrisation alors que la trans-signalisation est davantage impliquée dans des processus pathologiques tels que l'inflammation chronique et l'athérosclérose.

REFERENCES

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65:1-11.

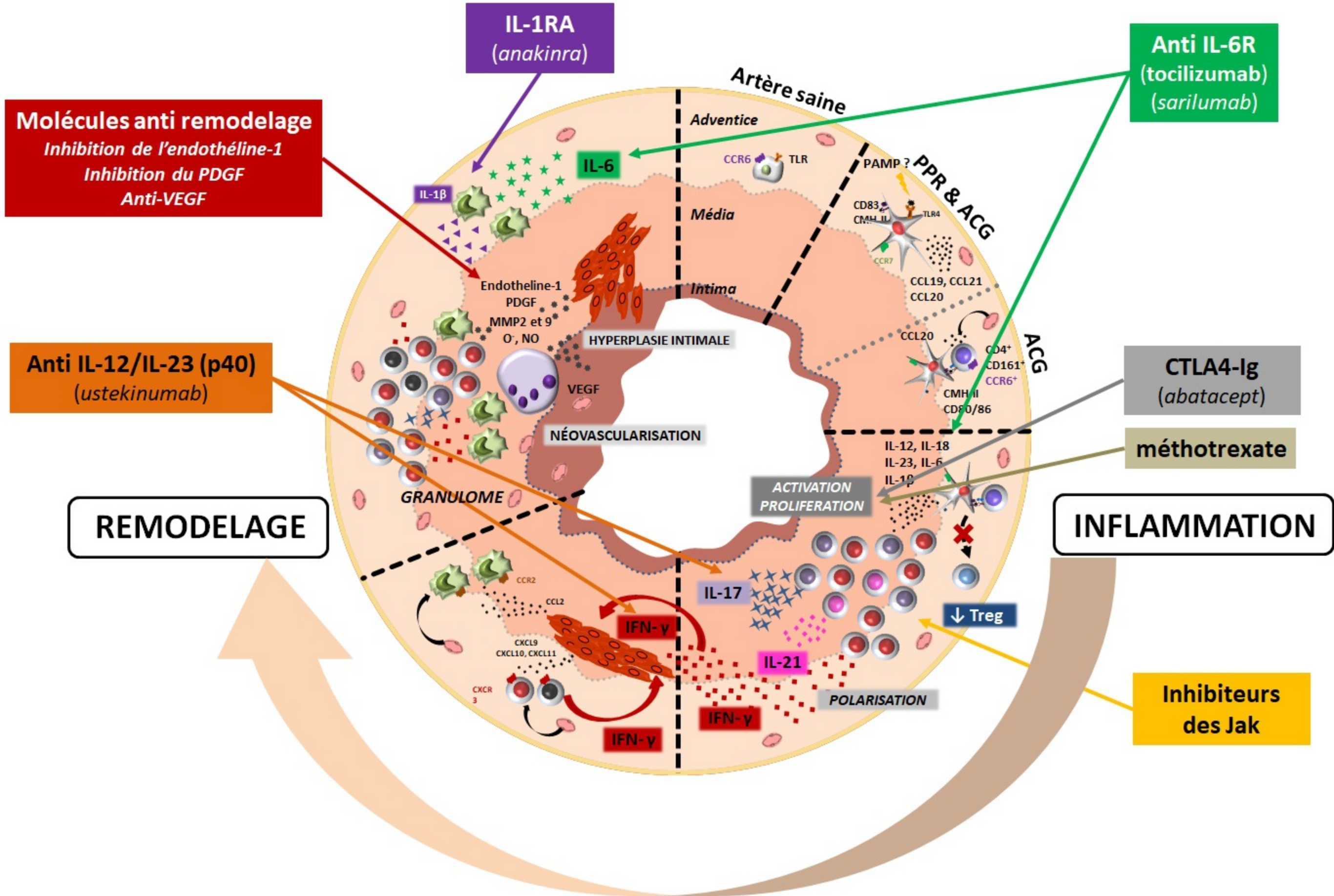
- [2] Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet*. 2008;372:234-45.
- [3] Samson M, Corbera-Bellalta M, Audia S, Planas-Rigol E, Martin L, Cid MC, et al. Recent advances in our understanding of giant cell arteritis pathogenesis. *Autoimmunity reviews*. 2017;16:833-44.
- [4] Combe B, Sany J, Le Quellec A, Clot J, Eliaou JF. Distribution of HLA-DRB1 alleles of patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in a Mediterranean population. *The Journal of rheumatology*. 1998;25:94-8.
- [5] Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. The HLA-DRB1 locus as a genetic component in giant cell arteritis. Mapping of a disease-linked sequence motif to the antigen binding site of the HLA-DR molecule. *The Journal of clinical investigation*. 1992;90:2355-61.
- [6] Gonzalez-Gay MA. Genetic epidemiology. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Res*. 2001;3:154-7.
- [7] Carmona FD, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Genetics of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:10-7.
- [8] Carmona FD, Vaglio A, Mackie SL, Hernandez-Rodriguez J, Monach PA, Castaneda 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.
- [9] Duhaut P, Bosshard S, Ducroix JP. Is giant cell arteritis an infectious disease? Biological and epidemiological evidence. *Presse Med*. 2004;33:1403-8.
- [10] Ly KH, Regent A, Tamby MC, Mouthon L. Pathogenesis of giant cell arteritis: More than just an inflammatory condition? *Autoimmunity reviews*. 2010;9:635-45.
- [11] Gildea D, Nagel MA. Varicella zoster virus triggers the immunopathology of giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:376-82.
- [12] Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology*. 2008;70:853-60.
- [13] Procop GW, Eng C, Clifford A, Villa-Forte A, Calabrese LH, Roselli E, et al. Varicella Zoster Virus and Large Vessel Vasculitis, the Absence of an Association. *Pathogens & immunity*. 2017;2:228-38.
- [14] Muratore F, Croci S, Tamagnini I, Zerbini A, Bellafiore S, Belloni L, et al. No detection of varicella-zoster virus in temporal arteries of patients with giant cell arteritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017;47:235-40.
- [15] Ing EB, Ing R, Liu X, Zhang A, Torun N, Sey M, et al. Does herpes zoster predispose to giant cell arteritis: a geo-epidemiologic study. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:113-8.
- [16] Pisapia DJ, Lavi E. VZV, temporal arteritis, and clinical practice: False positive immunohistochemical detection due to antibody cross-reactivity. *Exp Mol Pathol*. 2016;100:114-5.
- [17] 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.
- [18] Rondaan C, van der Geest KSM, Eelsing E, Boots AMH, Bos NA, Westra J, et al. Decreased Immunity to Varicella Zoster Virus in Giant Cell Arteritis. *Front Immunol*. 2017;8:1377.
- [19] Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:767-811.
- [20] Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 2003;349:160-9.
- [21] Krupa WM, Dewan M, Jeon MS, 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.
- [22] Ma-Krupa W, Jeon MS, Spoerl S, Tedder TF, Goronzy JJ, Weyand CM. Activation of arterial wall dendritic cells and breakdown of self-tolerance in giant cell arteritis. *The Journal of experimental medicine*. 2004;199:173-83.
- [23] Martinez-Taboada V, Hunder NN, Hunder GG, Weyand CM, Goronzy JJ. Recognition of tissue residing antigen by T cells in vasculitic lesions of giant cell arteritis. *J Mol Med (Berl)*. 1996;74:695-703.

- [24] 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.
- [25] Weyand CM, Schonberger J, Oppitz U, Hunder NN, Hicok KC, Goronzy JJ. Distinct vascular lesions in giant cell arteritis share identical T cell clonotypes. *The Journal of experimental medicine.* 1994;179:951-60.
- [26] Deng J, Ma-Krupa W, Gewirtz AT, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Toll-like receptors 4 and 5 induce distinct types of vasculitis. *Circulation research.* 2009;104:488-95.
- [27] 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 and rheumatism.* 2012;64:3788-98.
- [28] Terrier B, Geri G, Chacara W, Allenbach Y, Rosenzweig M, Costedoat-Chalumeau N, et al. Interleukin-21 modulates Th1 and Th17 responses in giant cell arteritis. *Arthritis and rheumatism.* 2012;64:2001-11.
- [29] Samson M, Lakomy D, Audia S, Bonnotte B. [T(H)17 lymphocytes: induction, phenotype, functions, and implications in human disease and therapy]. *La Revue de medecine interne.* 2011;32:292-301.
- [30] Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:626-35.
- [31] 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.
- [32] 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. *Annals of the rheumatic diseases.* 2016.
- [33] Goldstein BL, Gedmintas L, Todd DJ. Drug-associated polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis occurring in two patients after treatment with ipilimumab, an antagonist of ctla-4. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:768-9.
- [34] Betrains A, Blockmans DE. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Polymyalgia Rheumatica/Giant Cell Arteritis Occurring in a Patient After Treatment With Nivolumab. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases.* 2019.
- [35] Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation.* 2010;121:906-15.
- [36] Corbera-Bellalta M, Garcia-Martinez 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. *Annals of the rheumatic diseases.* 2014;73:616-23.
- [37] Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Lozano E, Terrades-Garcia N, Alba MA, Prieto-Gonzalez S, et al. Blocking interferon gamma reduces expression of chemokines CXCL9, CXCL10 and CXCL11 and decreases macrophage infiltration in ex vivo cultured arteries from patients with giant cell arteritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2015.
- [38] 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.
- [39] Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ. IFN-gamma and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:43-9.
- [40] Wen Z, Shimojima Y, Shirai T, Li Y, Ju J, Yang Z, et al. NADPH oxidase deficiency underlies dysfunction of aged CD8+ Tregs. *The Journal of clinical investigation.* 2016;126:1953-67.
- [41] Hernandez-Rodriguez J, Segarra M, Vilardell C, Sanchez M, Garcia-Martinez A, Esteban MJ, et al. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis: angiogenic activity of interleukin-6 as a potential protective mechanism. *Circulation.* 2003;107:2428-34.
- [42] Hernandez-Rodriguez J, Segarra M, Vilardell C, Sanchez M, Garcia-Martinez A, Esteban MJ, et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1beta, TNFalpha and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:294-301.

- [43] 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 and rheumatism*. 1993;36:1286-94.
- [44] Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med*. 2003;139:505-15.
- [45] Watanabe R, Maeda T, Zhang H, Berry GJ, Zeisbrich M, Brockett R, et al. MMP (Matrix Metalloprotease)-9-Producing Monocytes Enable T Cells to Invade the Vessel Wall and Cause Vasculitis. *Circulation research*. 2018;123:700-15.
- [46] Kaiser M, Weyand CM, Bjornsson J, Goronzy JJ. Platelet-derived growth factor, intimal hyperplasia, and ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis and rheumatism*. 1998;41:623-33.
- [47] Kaiser M, Younge B, Bjornsson 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.
- [48] Lozano E, Segarra M, Garcia-Martinez A, Hernandez-Rodriguez J, Cid MC. Imatinib mesylate inhibits in vitro and ex vivo biological responses related to vascular occlusion in giant cell arteritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67:1581-8.
- [49] Lozano E, Segarra M, Corbera-Bellalta M, Garcia-Martinez A, Espigol-Frigole G, Pla-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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69:434-42.
- [50] Ly KH, Regent 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 research & therapy*. 2014;16:487.
- [51] Regent 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. *Autoimmunity reviews*. 2017;16:398-406.
- [52] Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, Agard C, Andre M, Benhamou Y, et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *La Revue de medecine interne*. 2016;37:154-65.
- [53] Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis and rheumatism*. 2003;49:703-8.
- [54] (PNDS) PNDED. *Artérite à Cellules Géantes (Horton)*. 2017.
- [55] David-Chausse J, Dehais J, Leman A. [Results of a regional survey on the treatment of rhizomelic pseudopolyarthritis and temporal arteritis. Apropos of 242 cases treated by various modalities with synthetic antimalarials, corticoids and non-steroidal anti-inflammatory agents]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1983;50:563-71.
- [56] Gouet D, Marechaud R, Le Berre D, Alcalay M, Becq-Giraudon B, Boissonnot L, et al. [Prognosis of treated temporal arteritis. Retrospective study of 87 cases]. *Presse Med*. 1986;15:603-6.
- [57] Schaufelberger C, Mollby H, Uddhammar A, Bratt J, Nordborg E. No additional steroid-sparing effect of cyclosporine A in giant cell arteritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2006;35:327-9.
- [58] Catanoso MG, Macchioni P, Boiardi L, Pipitone N, Salvarani C. Treatment of refractory polymyalgia rheumatica with etanercept: an open pilot study. *Arthritis and rheumatism*. 2007;57:1514-9.
- [59] Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:621-30.
- [60] Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Carreno L, Lopez-Longo J, Figueroa M, Belzunegui J, et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67:625-30.
- [61] Mariette X BG, Hachulla E, DeBandt M, Larroche C, Puechal X, Maurier F, de Wazieres B, Quemeneur T, Ravaud P. Results of a Randomized Controlled Study of Adalimumab for Steroid Sparing in Patients with Giant-Cell Arteritis. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63:S589.

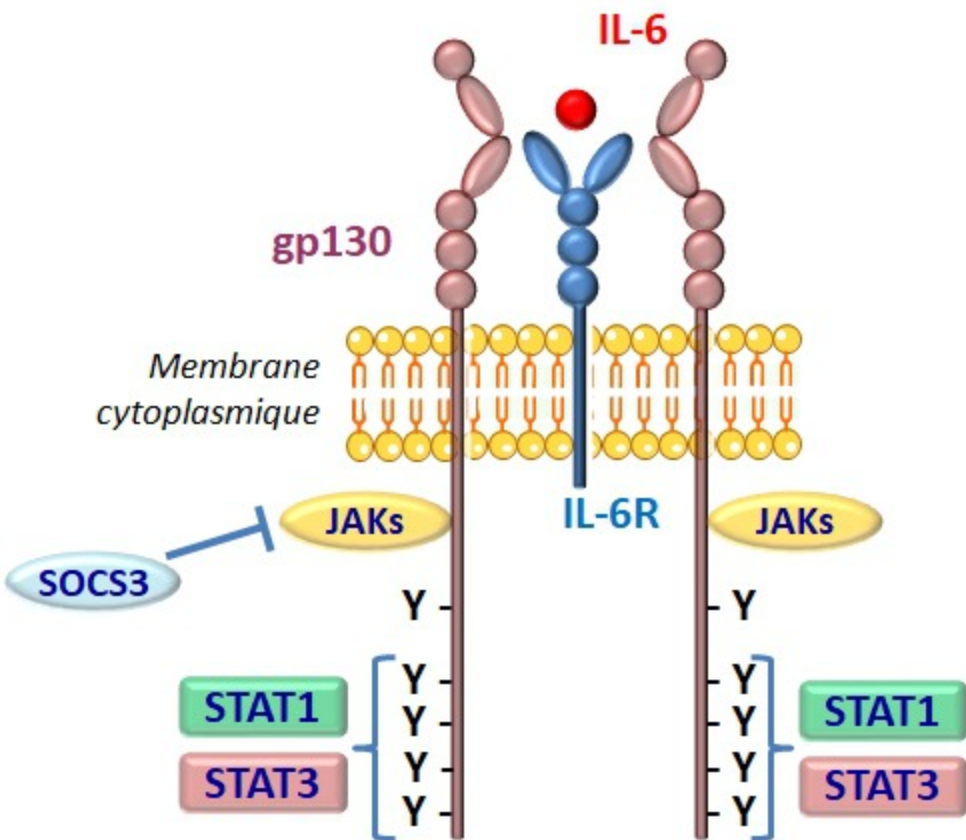
- [62] Yue C, You X, Zhao L, Wang H, Tang F, Zhang F, et al. The effects of adalimumab and methotrexate treatment on peripheral Th17 cells and IL-17/IL-6 secretion in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2010;30:1553-7.
- [63] de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, Patel A, Varsani H, Klein M, et al. CD4+CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol*. 2004;172:6435-43.
- [64] van Amelsfort JM, Jacobs KM, Bijlsma JW, Lafeber FP, Taams LS. CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50:2775-85.
- [65] Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46:1309-18.
- [66] Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, Vargas E, Banares A, Fernandez-Gutierrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:106-14.
- [67] Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, Richmond M, Spiera H, Peterson MG, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clinical and experimental rheumatology*. 2001;19:495-501.
- [68] Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Lavalley MP, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56:2789-97.
- [69] Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:720-7.
- [70] Schuett H, Oestreich R, Waetzig GH, Annema W, Luchtefeld M, Hillmer A, et al. Transsignaling of interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32:281-90.
- [71] Kraakman MJ, Kammoun HL, Allen TL, Deswaerte V, Henstridge DC, Estevez E, et al. Blocking IL-6 trans-signaling prevents high-fat diet-induced adipose tissue macrophage recruitment but does not improve insulin resistance. *Cell metabolism*. 2015;21:403-16.
- [72] 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.
- [73] Pesce B, Soto L, Sabugo F, Wurmman P, Cuchacovich M, Lopez MN, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on the balance between regulatory T cells and T helper type 17 cells in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol*. 2013;171:237-42.
- [74] 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 and rheumatism*. 2012;64:2499-503.
- [75] Thiolat A, Semerano L, Pers YM, Biton J, Lemeiter D, Portales P, et al. Interleukin-6 receptor blockade enhances CD39+ regulatory T cell development in rheumatoid arthritis and in experimental arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:273-83.
- [76] Espigol-Frigole 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.
- [77] Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1921-7.
- [78] Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317-28.
- [79] Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:151-6.
- [80] Samson M, Devilliers H, Ly KH, Maurier F, Bienvenu B, Terrier B, et al. Tocilizumab as an add-on therapy to glucocorticoids during the first 3 months of treatment of Giant cell arteritis: A prospective study. *European journal of internal medicine*. 2018.

- [81] Adler S, Reichenbach S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Seitz M, et al. Termination of Tocilizumab-Treatment in Giant Cell Arteritis: Follow-up of Patients after the RCT (ClinicalTrials.gov registration number: NCT01450137). *Arthritis and rheumatism*. 2016;68:1150-1.
- [82] Berger CT, Recher M, Daikeler T. Interleukin-6 flags infection in tocilizumab-treated giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:196-7.
- [83] Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351:2715-29.
- [84] Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA4-IG) for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017.
- [85] Annunziato F, Romagnani S. Heterogeneity of human effector CD4+ T cells. *Arthritis research & therapy*. 2009;11:257.
- [86] Espigol-Frigole G, Planas-Rigol E, Lozano E, Corbera-Bellalta M, Terrades-Garcia N, Prieto-Gonzalez 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.
- [87] Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015;21:719-29.
- [88] Conway R, O'Neill L, O'Flynn E, Gallagher P, McCarthy GM, Murphy CC, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory giant cell arteritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75:1578-9.
- [89] Pountain G, Hazleman B, Cawston TE. Circulating levels of IL-1beta, IL-6 and soluble IL-2 receptor in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1998;37:797-8.
- [90] Shepherd J, Nicklin MJ. Elastic-vessel arteritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice involves effector Th1 cells and requires interleukin-1 receptor. *Circulation*. 2005;111:3135-40.
- [91] Ly KH, Stirnemann J, Liozon E, Michel M, Fain O, Fauchais AL. Interleukin-1 blockade in refractory giant cell arteritis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2014;81:76-8.
- [92] Boland BS, Sandborn WJ, Chang JT. Update on Janus kinase antagonists in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 2014;43:603-17.
- [93] 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.
- [94] 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76:1624-34.
- [95] 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. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:1011-20.
- [96] Maciejewski-Duval A, Comarmond C, Leroyer A, Zaidan M, Le Joncour A, Desbois AC, et al. mTOR pathway activation in large vessel vasculitis. *J Autoimmun*. 2018;94:99-109.



SIGNALISATION CLASSIQUE

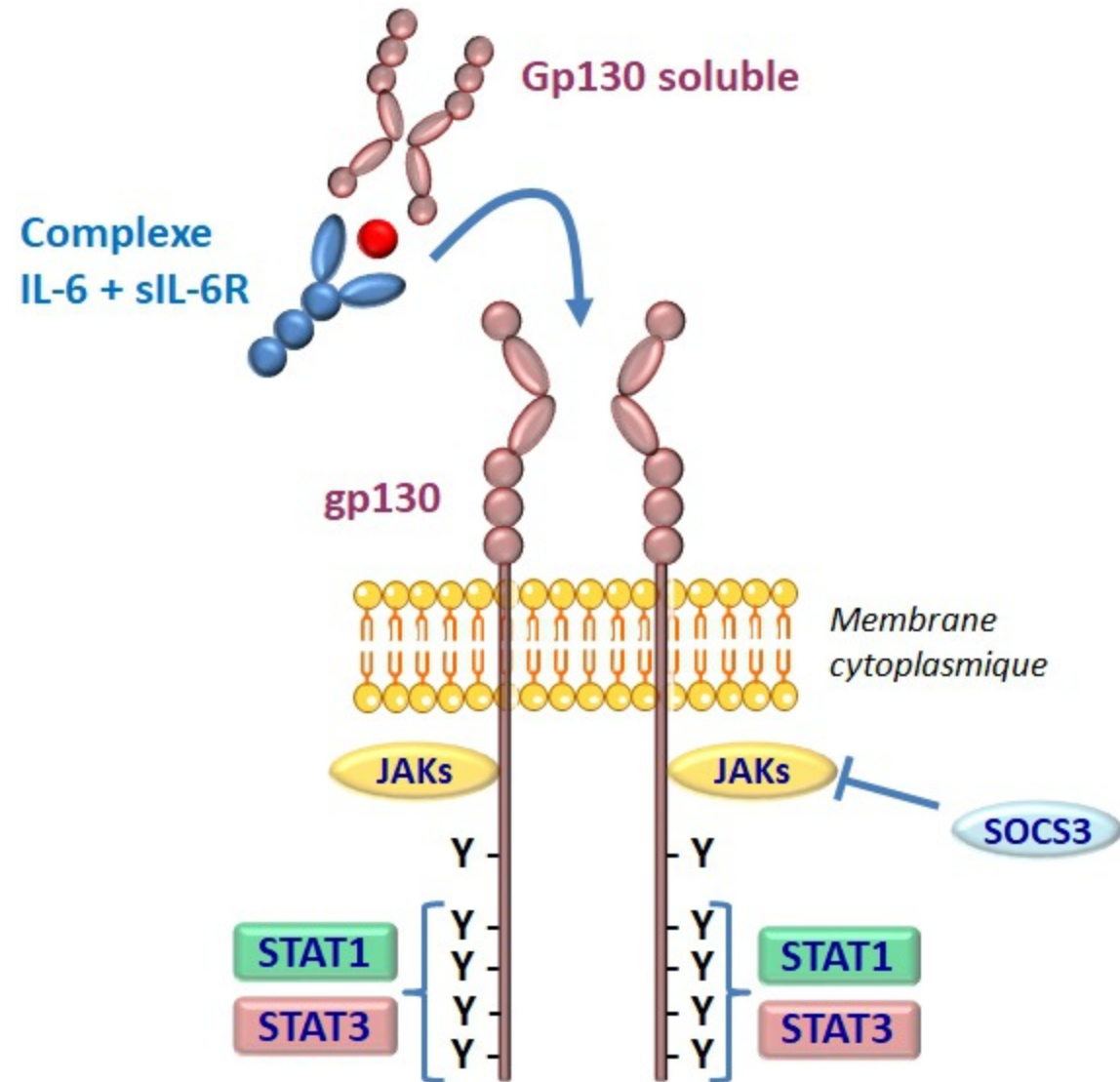
Monocytes/macrophages
Hépatocytes
Certains lymphocytes T et B
Mégacaryocytes
Cellules endothéliales



Effet anti-bactérien
Cicatrisation

TRANS-SIGNALISATION

Ubiquitaire



Inflammation
Athérosclérose