



HAL
open science

Une immunité performante serait-elle prédictive d'une artérite à cellules géantes ou d'une pseudo-polyarthrite rhizomélique? Une étude cas-témoin basée sur la population danoise

Clément Brault

► To cite this version:

Clément Brault. Une immunité performante serait-elle prédictive d'une artérite à cellules géantes ou d'une pseudo-polyarthrite rhizomélique? Une étude cas-témoin basée sur la population danoise. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01426548

HAL Id: dumas-01426548

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01426548>

Submitted on 4 Jan 2017

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.

THESE D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Mention Spécialité – Discipline Médecine Interne

Présenté et soutenu publiquement le
Mardi 27 Septembre 2016 à 18 heures

Salle du Conseil - Bâtiment E – 2^{ème} étage
3, rue des Louvels, 80000 AMIENS

Monsieur Clément BRAULT

TITRE DE LA THESE :

**Une immunité performante serait-elle prédictive d'une artérite à cellules géantes ou d'une pseudo-polyarthrite rhizomélique ?
Une étude cas-témoin basée sur la population Danoise.**

Le Président de Jury,
Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT

Les Juges,
Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT
Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU
Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Le directeur de thèse,
Monsieur le Professeur Reimar W. THOMSEN

A mon maître et président du jury,

Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT

Service de Médecine Interne et Maladies Systémiques

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir offert l'opportunité de réaliser ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide et votre soutien tout au long de cette formidable expérience et de mon internat.

To my supervisor,

Reimar W. THOMSEN, MD, PhD

Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Your expertise, understanding, generous guidance and support were crucial to making this study possible. It was an honour to work with you and a great pleasure discovering your country and Danish culture.

A mon maître et juge,

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT

Service de Pathologies Infectieuses et Tropicales

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A mon maître et juge,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez recevoir mes remerciements pour votre indéfectible soutien durant mon internat.

Je vous remercie de m'avoir permis de participer à vos sujets de recherche en immuno-hématologie. J'ai eu la chance de pouvoir travailler sur des projets passionnants. J'espère que notre collaboration durera longtemps.

A mon maître et juge,

Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Service de Réanimation Médicale

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Tes qualités professionnelles et ta rigueur sont pour moi des exemples à suivre. Je suis heureux de pouvoir suivre ton enseignement et de pouvoir continuer ma formation en réanimation médicale.

A mes parents, Patrick et Patricia.

Pour leur amour inconditionnel et leur indéfectible soutien.

A mon frère, Frédéric, ma belle-sœur, Remy, ma sœur, Emeline, mon beau-frère, Valentin, mon neveu, Amaury.

Les moments passés ensemble sont trop rares mais tellement ressourçants.

A mes oncles et tantes, Christine et Francis, Martine et Lionel, William et Nathalie, Pascal et Sylvie, Daniel. A mes cousins et cousines. A mes regrettés grands-parents.

A ma belle-famille, Martine et Gérard, Anne-Laure et Grégoire, Maud et Thibaud.

Pour leurs amitiés sans limite, Aurélie et Marien, Jessica et Laurent, Sandra et Nicolas, Elodie et Ruben, Morgane et Thibaud, Laure et Clément.

A tous les praticiens hospitaliers, chefs de cliniques et assistants, infirmier(e)s et aides-soignant(e)s, secrétaires médicales qui ont participé à ma formation médicale et humaine. Je souhaite remercier particulièrement les Dr Smail, Salle et Schmidt du service de médecine interne qui ont grandement contribué à mon apprentissage de la médecine.

A tous les co-internes et particulièrement ceux de médecine interne et de réanimation médicale. A mes amis Cristoliens : John, Julie, Paul-Henri, Valérie, Franck, Raphaël, Samuel, Julien et tous les autres.

A mes amis Danois, Anil, Anders, Michelle, Hellen et tous les autres.

A Clément et Laure, Yoann et Cécile, Agathe et Julien, Jean-Denis.

A Mathilde.

TABLE DES MATIERES

1.	RAPPEL SUR L'ARTERITE A CELLULES GEANTES	10
1.1.	Généralités.....	10
	<i>Définition.....</i>	10
	<i>Facteurs de risque</i>	10
	<i>Présentation clinique.....</i>	10
	<i>Place de la biopsie d'artère temporale</i>	10
	<i>Critères de classification</i>	11
	<i>Traitement.....</i>	11
1.2.	Physiopathologie et implication du système immunitaire.....	12
	<i>Rôle des cellules dendritiques</i>	12
	<i>Rôle des lymphocytes T</i>	13
	<i>Rôle des macrophages.....</i>	13
	<i>Hypothèse d'une étiologie infectieuse</i>	13
2.	PRESENTATION DETAILLEE DE L'ETUDE	15
2.1.	Introduction	15
2.2.	Matériels et méthodes.....	16
	<i>Présentation du système de santé Danois</i>	16
	<i>Présentation des bases de données Danoises.....</i>	16
	<i>Sélection des cas.....</i>	17
	<i>Sélection des témoins.....</i>	18
	<i>Exposition à une infection</i>	18
	<i>Statistiques</i>	19
2.3.	Résultats	19
	<i>Caractéristiques de la population étudiée.....</i>	19
	<i>Hospitalisation pour le traitement d'une infection et risque d'ACG/PPR.....</i>	20
	<i>Délivrance d'un traitement anti-infectieux en pharmacie de ville et risque d'ACG/PPR.....</i>	20
	<i>Evènements infectieux dans les différents sous-groupes d'ACG/PPR</i>	21
2.4.	Discussion	22
	<i>Arguments en faveur de l'hypothèse du concept d'« hyper-immunité » dans l'ACG/PPR</i>	22
	<i>Discrète augmentation du risque d'ACG/PPR chez les patients avec antécédents infectieux</i>	23
	<i>Augmentation de la survenue d'infection durant l'année précédant le diagnostic d'ACG/PPR ..</i>	24
3.	ARTICLE SOUMIS A PUBLICATION.....	26
4.	BIBLIOGRAPHIE	37
5.	ANNEXES	42
	RESUME.....	62

LISTE DES ANNEXES

<u>Tableau I</u>	Signes et symptômes fréquemment rencontrés dans l'ACG	42
<u>Tableau II</u>	Critères de classification de l'American College of Rheumatology pour l'ACG (1990)	43
<u>Tableau III</u>	Critères de classification du Groupe de Recherche de L'ACG (1998)	44
<u>Tableau IV</u>	Cibles thérapeutiques dans l'ACG	45
<u>Tableau V</u>	Tableau récapitulatif de la physiopathologie de l'ACG	46
<u>Tableau VI</u>	Synthèse des études ayant montré une association entre un agent infectieux et la survenue d'une ACG	47
<u>Tableau VII</u>	Characteristics of GCA/PMR case and control populations from the Central and the North Denmark Region, 1997-2012	48
<u>Tableau VIII</u>	Crude and adjusted odds ratios (ORs) for GCA/PMR case and control populations associated with hospital-treated infection and community-based anti-infective prescription.	49
<u>Tableau IX</u>	Crude and adjusted odds ratios (ORs) for GCA/PMR case and control populations associated with hospital-treated infection and community-based anti-infective prescription, excluding events occurring one year prior the index date.	50
<u>Tableau X</u>	Crude and adjusted odds ratios (ORs) for GCA/PMR case and control populations associated with hospital-treated infection and community-based anti-infective prescription, including only events occurring one year prior the index date	51
<u>Tableau XI</u>	Crude and adjusted odds ratios (ORs) for PMR or GCA subgroups and control populations associated with hospital-treated infection and community-based anti-infective prescription.	52
<u>Tableau XII</u>	Crude and adjusted odds ratios (ORs) for positive or negative temporal artery biopsy (TAB) subgroups and control populations associated with hospital-treated infection and community-based anti-infective prescription.	53
<u>Tableau XIII</u>	Risque infectieux après diagnostic d'une ACG. Synthèse de la littérature.	54
<u>Tableau XIV</u>	Mortalité secondaire aux infections dans l'ACG. Revue de la littérature.	56

1. RAPPEL SUR L'ARTERITE A CELLULES GEANTES

1.1. Généralités

Définition

L'artérite à cellules géantes (ACG) ou artérite temporale ou artérite granulomateuse ou maladie de Horton est une vascularite touchant les vaisseaux de gros et moyen calibres avec une prédilection pour l'aorte, ses premières branches et leurs divisions (artères sous-clavières, artères carotides internes et surtout artères carotides externes) (1,2). Bien qu'il s'agisse d'une maladie rare, son incidence est estimée entre 10 et 20 cas pour 100000 habitants et par an, ce qui en fait la vascularite la plus fréquente chez les patients de plus de 50 ans (1–3).

Facteurs de risque

L'ACG est une pathologie du sujet âgé. Sa survenue est exceptionnelle avant l'âge de 50 ans et doit faire remettre en cause le diagnostic (3). On retrouve constamment dans la littérature une prédominance féminine avec un sex-ratio allant jusqu'à 4 (4,5). Récemment, plusieurs études ont prouvé une corrélation inverse entre la survenue d'une ACG et l'indice de masse corporelle. Les autres facteurs de risque décrits sont une ménopause précoce, une nulliparité et un tabagisme passif ou actif (6). Les prédispositions génétiques retrouvées dans l'ACG seront détaillées ci-après.

Présentation clinique

Le tropisme de l'ACG pour la carotide externe et ses branches, particulièrement l'artère temporale superficielle explique les signes et symptômes crâniens de la maladie. Le symptôme le plus fréquemment décrit par les patients est une céphalée (86,4% des patients avec biopsies positives) qui est le plus souvent unilatérale et temporale. Les autres symptômes et signes retrouvés dans la maladie sont résumés en annexe (7-12) (tableau I).

Les complications visuelles de l'ACG, traduisant l'atteinte de l'artère ophtalmique, surviennent chez environ 10 à 30% des patients avec ACG selon que la biopsie d'artère temporale (BAT) soit pathologique ou non. Le plus souvent (92%), il s'agit d'un tableau de névrite optique ischémique antérieure aiguë (NOIAA). Le risque de bilatéralisation des symptômes et de cécité séquelle irréversible est important et justifie une prise en charge rapide (13–15).

Place de la biopsie d'artère temporale

Bien qu'elle ne soit pas indispensable au diagnostic, les dernières recommandations de l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) insistent sur la réalisation systématique

d'une BAT en cas de suspicion d'ACG. La BAT bilatérale ne se justifie pas et le coté doit être choisi en fonction de la clinique et des résultats de l'imagerie (16,17). La longueur minimale du fragment doit être de 0,5 cm et plusieurs niveaux de coupe doivent être analysés (18). Les anomalies retrouvées en cas d'ACG sont un aspect de panartérite segmentaire et focale touchant de façon plus ou moins prononcée les trois tuniques de la paroi vasculaire (19). Classiquement on observe des granulomes avec la présence de cellules géantes et multinucléées au contact de la limitante élastique interne, une destruction des cellules musculaires lisses de la média et une fragmentation de la limitante élastique interne.

Si la positivité de la BAT permet de poser avec certitude le diagnostic d'ACG, des faux négatifs existent mais n'influencent que rarement la prise en charge thérapeutique. Le taux de positivité de la BAT devant un tableau d'ACG est très hétérogène selon les études, allant de 20,8% à 84,7% et dépend, entre autre, de l'expérience de l'anatomopathologiste, de la taille de la biopsie, de l'ancienneté des symptômes ou encore de la mise en route d'une corticothérapie (18,20–22).

Critères de classification

Le diagnostic d'ACG est généralement posé entre 8 et 13 semaines après le début des symptômes. Ce délai peut être allongé chez un patient pauci-symptomatique (23). Il est intéressant de noter que la présentation clinique de la maladie ne diffère pas selon l'âge des patients mais que la pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) est plus souvent associée à l'ACG chez les patients avec un âge inférieur à 70 ans comparé aux patients plus âgés (23).

Pour aider le clinicien à poser le diagnostic, des critères de classification de la l'ACG ont été publiés par l'*American College of Rheumatology* (ACR) en 1990 et le Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes (GRACG) en 1998 (23,24,25) (Tableau II et III).

Traitement

Le traitement de l'ACG repose sur les glucocorticoïdes (GC) et a pour but de soulager le patient et prévenir les complications de la maladie. Lors du traitement d'attaque, la posologie proposée est de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone per os pour une durée de 4 semaines, mais en l'absence d'argument pour une atteinte visuelle ou neurologique, 0,5-0,7 mg/kg/j semblent être suffisant pour contrôler la maladie (16,18). Cependant les effets secondaires fréquents et parfois graves des GC imposent une décroissance progressive jusqu'à la posologie minimale permettant de prévenir une rechute et un sevrage complet du traitement à M12-24 (26).

En cas de signe visuel ou neurologique, l'utilisation de « bolus » de méthylprednisolone par voie intraveineuse (habituellement 15 mg/kg/j pendant 3 jours) est fréquente mais ne repose pas sur des preuves solides. Le délai de mise en route de la corticothérapie semble en revanche

important et il est largement admis qu'un patient présentant une ACG compliquée doit bénéficier d'un traitement par GC dans les 24 heures suivant le début des symptômes (16).

La réduction de l'exposition aux GC est fondamentale. Cela, afin de réduire le risque de complications iatrogènes chez des patients souvent âgés et fragiles. Cependant, une réduction trop précoce ou rapide des GC expose à un risque de reprise évolutive ou de rechute. Pour cela, plusieurs traitements d'épargne, comme le méthotrexate, le léflunomide, le cyclophosphamide ou les biothérapies, ont été testés ou pourraient faire l'objet d'étude dans le futur (27) (Tableau IV).

1.2. Physiopathologie et implication du système immunitaire

La physiopathologie de l'ACG reste encore incomprise, mais les travaux de Weyand, portant sur les cellules immunitaires retrouvées au sein des biopsies d'artères temporales (BAT) de patients, ont permis de comprendre le rôle central du système immunitaire inné et adaptatif dans la genèse de cette pathologie (28) (Tableau V).

On sait depuis plus de 40 ans, que les lymphocytes T (LT) sont présents en grand nombre au sein de l'artère temporale (AT). Cependant, la physiopathologie de cette maladie ne se limite pas à une activation des LT et implique d'autres cellules immunitaires. La cellule dendritique (CD), comme cellule initiatrice de la réponse inflammatoire, a fait l'objet de nombreuses recherches au début des années 2000. Peu après, c'est au tour du rôle des macrophages (Mo) d'être mieux précisé. De par la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, de protéases et de facteurs entraînant la prolifération intimale, les Mo sont responsables du remodelage vasculaire observé en microscopie. Plus récemment, la découverte de différentes sous-populations lymphocytaires T a permis de faire le lien entre ces cellules et d'élaborer un certain nombre des hypothèses décrites ci-dessous (28).

Rôle des cellules dendritiques

Le premier événement dans le développement de l'ACG est l'activation des CD de l'adventice par un antigène endogène ou exogène via les *Toll-Like Receptor* (TLR). A ce jour, 10 TLR ont été découverts chez l'Homme, mais les TLR 2 et 4 semblent jouer un rôle prépondérant dans le développement de l'ACG. Il est intéressant de noter que la répartition des TLR dans l'organisme diffère selon le territoire vasculaire et que, par exemple, le TLR 2 est plus exprimé dans l'artère temporale, la carotide ou l'aorte, comparé aux artères mésentériques, ce qui peut expliquer la topographie des lésions dans l'ACG (29,30).

Grâce à ces TLR, la CD s'active (CD11c⁺CCR7⁺CD83⁺CD80/86⁺CMHII^{hi}) et sécrète des chémokines (CCL-18, -19, -20 et -21) ainsi que des cytokines pro-inflammatoires (en particulier

l'IL-1, -6, -12 et -18) dans le but de recruter et d'activer d'autres cellules immunitaires dans la paroi artérielle (29,30).

Rôle des lymphocytes T

Les lymphocytes T (LT) naïfs, attirés par les chémokines sécrétées par les CD, pénètrent dans l'adventice via les vasa-vasorum. L'étude immunohistochimique des biopsies d'AT a permis de trouver des infiltrats inflammatoires principalement composés de LT CD4+ et LT CD8+ dans la paroi artérielle. Les autres cellules lymphocytaires (LT $\gamma\delta$ et LB) sont plus rares.

Dans l'ACG, on assiste à une diminution de la polarisation des LT en LT régulateurs au profit de deux sous-populations de LT CD4+ : les T helper 1 (Th1) et T helper 17 (Th17). La polarisation en Th1 est due à l'action de l'IL-12 et -18. Cette cellule est capable de sécréter une chémokine (CCL-2) et des cytokines (IL-2, TNF- α et surtout IFN- γ) responsables du recrutement et de l'activation des Mo. La polarisation en Th2 est secondaire à la présence d'IL-1, -6, -21 et -23 produites, entre autres, par les CD. Cette cellule sécrète un grand nombre de cytokines dont l'IL-17 qui va activer les macrophages et les polynucléaires neutrophiles (PNN) (28,31–33). Ces deux sous-populations lymphocytaires réagiraient différemment à un traitement par GC comme l'a montré l'équipe de Weyand en 2010 (33).

Rôle des macrophages

Comme les CD, les macrophages sont capables de présenter des peptides antigéniques aux LT pour les activer. Ils synthétisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 et l'IL-6 pour amplifier et entretenir la réponse inflammatoire au sein du vaisseau. Les Mo jouent aussi un rôle important dans le remodelage vasculaire au cours de l'ACG. En effet, ils produisent des facteurs de croissance comme le *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) et le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Ils sécrètent aussi des métalloprotéinases (MMPs – surtout MMP-2 et -9) et des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) directement responsables des lésions vasculaires (31,32,34).

Hypothèse d'une étiologie infectieuse :

Concernant l'origine de l'antigène responsable du déclenchement de la réponse inflammatoire dans la paroi vasculaire, deux hypothèses s'opposent. La première est qu'il s'agit d'un composant endogène, provenant de la paroi vasculaire, qui deviendrait antigénique sous l'effet de différents facteurs (comme des radiations ionisantes) (28). La seconde est qu'il s'agit d'un antigène exogène. Plusieurs données soutiennent l'hypothèse d'un agent infectieux comme élément déclencheur de l'ACG. En effet, sur le plan immunologique, on a vu l'importance des cellules dendritiques dans l'inflammation au sein de la paroi vasculaire, et

notamment des récepteurs TLR 2 et 4. Ces récepteurs ont pour ligand des lipopeptides, des peptidoglycanes et des lipopolysaccharides qui sont des composants essentiels des membranes bactériennes, virales ou parasitaires (29). Mais ce sont surtout les études épidémiologiques qui plaident le plus pour une origine infectieuse dans l'ACG. En effet, le caractère cyclique et saisonnier des cas d'ACG a été montré, même si les études ne sont pas concordantes quant à la période du pic d'incidence (4).

Des études sérologiques portant sur des virus du groupe herpès tel que l'herpès simplex virus (HSV), le varicelle-zona virus (VZV), l'Epstein Barr virus (EBV), le cytomegalovirus (CMV) ou sur des virus du groupe de l'hépatite B (VHB) n'ont pas montré de différence entre les patients présentant une ACG et les témoins. En revanche il apparaît que la séroprévalence IgM pour le parainfluenza virus type 1 (HPIV-1) est supérieure chez les patients avec ACG comparés aux témoins dans une étude (35) (Tableau VI).

Plus récemment, de nombreuses études ont cherché à mettre en évidence du matériel viral dans les BAT en utilisant des techniques d'immunohistochimie (IHC), de *polymerase chain reaction* (PCR) ou d'hybridation in situ (HiS). Il n'a pas été retrouvé de lien entre la présence de human herpes virus (HHV)-6, HHV-7, HHV-8, EBV, CMV (sauf dans une étude utilisant l'HiS) et l'HSV (sauf dans une étude utilisant la PCR) (36–40). Une seule étude rapporte la présence d'ADN du papillomavirus (PPV) dans les artères temporales de 16 des 22 patients avec ACG à biopsie positive contre seulement 4 des 21 patients avec ACG à biopsie négative et 3 des 15 sujets contrôles ($p=0,001$ et $0,002$ respectivement) (41) (Tableau VI).

Ces dernières années, deux virus ont fait l'objet de recherches poussées. La présence d'ADN viral du parvovirus B19 (PVB19) a été détectée par PCR dans 31 des 57 (54,4%) BAT de patients avec ACG et dans 21 sur 56 (37,5%) BAT de sujets contrôles. Bien que cette différence ne soit pas significative, la charge virale médiane était significativement plus élevée en cas d'ACG (45,2 copies/mg de tissu vs 0 copies/mg de tissu, $p=0,007$) (42). Nagel et col. ont montré la présence, en HiS, d'antigène du VZV dans 45 des 70 (64%) BAT de patients avec ACG sans preuve histologique, 68 des 93 (73%) BAT de patients avec ACG histologiquement prouvées et 11 des 49 (22%) biopsies de patients sains (RR = 2,86; IC 95% : 1,75-5,31 et RR = 3,26; IC 95% : 2,03-5,98 respectivement) (Tableau VI). Ces résultats soulèvent l'hypothèse que l'ACG représente une forme évoluée et compliquée de vasculopathie liée au VZV (43,44).

2. PRESENTATION DETAILLEE DE L'ETUDE

2.1. Introduction

L'ACG est une vascularite qui touche les vaisseaux de gros et moyen calibre, avec une prédilection pour l'artère temporale, pouvant conduire à de graves manifestations ischémiques (1,2). L'ACG est une pathologie relativement fréquente dans la population âgée de plus de 50 ans avec une incidence de 1 cas pour 100000 personnes et par an (3). La PPR est présente jusque dans 50% des cas d'ACG, et peut survenir avant, simultanément ou après le diagnostic d'ACG, suggérant que ces atteintes sont différents spectres d'un même processus pathologique (3).

La physiopathologie de l'ACG reste encore méconnue. Plusieurs études suggèrent, comme suspecté dans d'autres pathologies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde notamment), qu'un antigène endogène ou exogène pourrait déclencher le processus inflammatoire. Cet antigène interviendrait sur un terrain génétique favorable au développement de la vascularite (28). Plusieurs polymorphismes génétiques ont été décrits :

Concernant les gènes du système *Human Leukocyte Antigen* (HLA), les allèles HLA-DRB1*04 (surtout HLA-DRB1*0401 et 04*04) et HLA-DQA1*03 sont associés à la survenue d'une ACG avec un OR à 1,92 (IC 95% : 1,74-2,12) et 1,85 (IC 95% : 1,68-2,04) respectivement. Ces allèles pourraient favoriser la présentation de peptides du soi aux LT ou bien induire préférentiellement l'activation et l'expansion de clones lymphocytaires T auto-réactifs (45).

Un polymorphisme touchant un nucléotide du gène PTPN22 a montré un lien avec le développement d'une ACG (OR = 1,38 ; IC 95% : 1,21-1,58). Cette association existe aussi dans d'autres maladies auto-immunes comme le diabète de type 1 ou la polyarthrite rhumatoïde. PTPN22 code pour une tyrosine-phosphatase présente dans le cytosol des LT et appelée LYP. Cette enzyme joue un rôle majeur dans la régulation de la voie de signalisation du TCR aboutissant à l'activation du LT. Quand PTPN22 est muté, le mécanisme de régulation ne fonctionne pas, entraînant une augmentation de la capacité de transduction du signal d'activation via le TCR (46).

De nombreux polymorphismes concernant des cytokines (TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-33...) et des récepteurs cytokiniques (IL-12R β 2, IL-23R...) impliqués dans la physiopathologie de l'ACG ont été découverts (47,48).

Ces polymorphismes pourraient entraîner une meilleure coopération entre CD et LT et donc expliquer, d'une part une meilleure élimination des pathogènes protégeant de la survenue d'infection, et d'autre part le développement de maladies auto-immunes ou inflammatoires telle l'ACG.

L'objectif de cette étude est d'évaluer si un système immunitaire compétent (ou « hyper-immunité ») est un préalable nécessaire au développement de l'ACG. Pour cela, nous avons comparé les antécédents infectieux de patients avec ACG/PPR et de témoins, survenus avant le diagnostic de la maladie. Notre hypothèse principale est qu'une diminution du nombre d'infection, comme marqueur d'une immunité performante, pourrait prédire une augmentation du risque d'ACG/PPR.

2.2. Matériels et méthodes

Présentation du système de santé Danois

Le recueil et l'analyse des données se sont déroulés dans le département d'épidémiologie clinique de l'hôpital universitaire d'Aarhus, dans la province du Jutland au Danemark, entre le 01 Février et le 30 Avril 2016. Dans ce pays, le système de santé est financé par de l'argent public provenant des taxes. La consultation chez le médecin généraliste ou à l'hôpital est gratuite et les médicaments sont remboursés pour une large majorité d'entre eux, à l'exception notable des fluoroquinolones et des tétracyclines. Ce système assure aux citoyens, en théorie, une égalité d'accès aux soins (49).

Présentation des bases de données Danoises

Le Danemark est aussi réputé pour ses bases de données dans le domaine de la santé. En effet, tout citoyen ou immigrant se voit attribué, à sa naissance ou à son arrivée dans le pays, un numéro personnel et unique de 10 chiffres appelé CPR pour *Central Person Registry*. A chaque consultation médicale (chez un généraliste ou un spécialiste), hospitalisation ou délivrance de médicament à la pharmacie, le patient doit fournir ce numéro et ces informations sont enregistrées dans les bases de données adéquates. C'est ensuite grâce à ce numéro que l'on peut relier les bases de données entre-elles pour extraire l'ensemble des informations concernant un patient. Sur la vingtaine de registres existants, 4 ont été nécessaires pour mener cette étude (49):

- Le *Danish Civil Registration System* (DCRS) a été utilisé pour obtenir les renseignements civils des patients et témoins (sexe, date de naissance, lieu de résidence, date d'émigration ou d'immigration...) (49).
- Le *Danish National Patient Registry* (DNPR) a été utilisé pour trouver les patients ayant une ACG/PPR et pour recueillir leurs antécédents infectieux. Ce registre collecte toutes les informations concernant le diagnostic principal et jusqu'à 20 diagnostics secondaires lors d'une hospitalisation. Depuis sa mise en place en 1977, les diagnostics sont codés selon le

système *International Classification of Disease* (ICD) (huitième version [ICD-8] jusqu'en 1994 puis dixième version [ICD-10]) (50).

- Le *Danish Pathology Registry* (DPR) recueille les informations concernant les échantillons de tissus provenant des services d'histologies et d'anatomopathologies du pays depuis 1997 (51).
- L'*Aarhus University Prescription Database* (AUPD) contient les données de toutes les prescriptions médicamenteuses remboursées depuis 1996 dans les régions Nordjylland et Midtjylland. Les données incluent la date de retrait, le type de molécule et la quantité délivrée. La posologie et la durée de traitement ne sont pas enregistrées dans la base. Les médicaments sont catégorisés selon l'*Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC) (52).

Sélection des cas

Notre population source était l'ensemble des habitants des régions du Nordjylland (capitale de région : Aalborg) et du Midtjylland (capitale de région : Viborg), soit environ 1,8 millions d'habitants. Ces régions offrent une bonne représentation de la population rurale et urbaine Danoise. Ont été inclus tous les sujets présentant une ACG et/ou une PPR diagnostiquées entre le 01/01/1997 et le 31/12/2012 (cas incidents). Nous n'avons pas pu étendre l'étude à l'ensemble de la population Danoise (soit environ 5,5 millions d'habitants) en raison du délai nécessaire à l'obtention des autorisations.

La date du 01/01/1997 a été choisie comme borne inférieure à l'étude car elle correspond à la mise en place du *Danish Pathology Registry* qui est le plus récent registre utilisé. La date du 31/12/2012 a été choisie comme borne supérieure à l'étude car elle correspond à la dernière mise à jour globale de l'ensemble des bases de données du département d'épidémiologie clinique d'Aarhus (52). Les codes ICD-10 utilisés pour définir l'ACG et la PPR sont M31.5 (ACG avec PPR), M31.6 (ACG isolée) et M35.3 (PPR isolée).

Les critères d'exclusion des cas étaient un âge inférieur à 50 ans et une durée de séjour en régions Nordjylland et Midtjylland inférieure à 1 an. La limite d'âge de 50 ans se justifie car l'ACG/PPR est une maladie du sujet âgé. Les patients plus jeunes, ayant des signes pouvant faire évoquer une ACG/PPR, présentent probablement une autre forme de vascularite des gros vaisseaux, comme par exemple une maladie de Takayasu. Concernant le choix de n'inclure que des patients ayant vécu au minimum une année dans ces régions, il est justifié par le fait que nous souhaitons, pour chaque cas, pouvoir recueillir suffisamment d'évènements infectieux.

Nous avons défini trois sous-groupes de patients en fonction de la pathologie présentée :

- Un sous-groupe incluant tous les patients avec une PPR isolée (c'est-à-dire sans ACG associée initialement ou diagnostiquée au cours du suivi).

- Un sous-groupe incluant tous les patients avec une ACG isolée (c'est-à-dire sans PPR associée initialement ou diagnostiquée au cours du suivi).
- Un sous-groupe incluant tous les patients avec une ACG et une PPR associée, survenant de manière concomitante ou non.

Au sein de ces deux derniers sous-groupes, nous avons identifié les patients ayant une BAT positive (codes Snomed M40160 et T45270) et ceux n'ayant pas de BAT positive (absence de réalisation ou BAT négative).

Sélection des témoins

En utilisant le *Danish Civil Registration System*, nous avons inclus 10 témoins uniques par cas, parmi les habitants des régions Nordjylland et Midtjylland. Les témoins devaient être indemnes d'ACG et de PPR. Nous avons réalisé un appariement concernant le sexe, l'âge (même année de naissance), le lieu de résidence (même comté) et la durée de séjour dans ces régions (même nombre d'années ou supérieur). Pour certains patients (n=15), nous avons dû inclure des témoins ayant une durée de séjour inférieure à celle des cas. Malgré cela, nous n'avons pas pu trouver suffisamment de contrôles pour 2 cas (0 et 6 contrôles respectivement). Pour les contrôles ayant des durées de séjour supérieures au cas, nous avons restreint les recherches d'antécédents infectieux et de prescriptions de traitements anti-infectieux de façon à ce que les périodes de recherche du cas et du témoin soient égales.

Exposition à une infection

Nous souhaitons apporter la preuve qu'un système immunitaire performant est nécessaire au développement d'une ACG/PPR. Pour cela, nous avons comparé si une hospitalisation pour le traitement d'une infection ou la délivrance d'un traitement anti-infectieux en pharmacie de ville (*exposure*) avant la « date index » étaient associées à la survenue d'une ACG/PPR (*outcome*).

Pour chaque cas, la « date index » était définie comme la date du diagnostic d'ACG/PPR, alors que pour chaque témoin, la « date index » était la date du diagnostic de l'ACG/PPR du cas auquel il était apparié.

Nous avons utilisé le DNPR pour identifier toute hospitalisation pour le traitement d'une infection chez les cas et les témoins. Nous avons recueilli l'organe ou le système infecté ainsi que le type de pathogène (bactérie, virus ou parasite) (codes ICD disponibles, voir matériels supplémentaires). Nous avons utilisé l'AUPD pour collecter toutes délivrance de traitement anti-infectieux en pharmacie de ville. Plusieurs sous-groupes de traitement anti-infectieux ont été définis selon le type de pathologie ciblée (codes ATC disponibles, voir matériels supplémentaires).

Statistiques

Pour les variables quantitatives, la valeur médiane et les extrêmes étaient calculés, ainsi que la moyenne et l'écart-type. Pour les variables qualitatives, le nombre d'événements enregistrés ainsi que leurs proportions exprimées en pourcentage étaient renseignés. Nous avons utilisé un modèle de régression logistique pour calculer les odds ratios (OR) bruts et ajustés, ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%), afin d'analyser l'association entre la présence d'antécédent d'hospitalisation pour le traitement d'une infection ou la délivrance d'un traitement anti-infectieux en pharmacie de ville et la survenue d'une ACG/PPR.

L'analyse a été réalisée sur trois périodes :

- Durant toute la période s'étendant avant la « date index ».
- Durant toute la période s'étendant avant la « date index », après exclusion de tous les événements survenus durant les 12 mois précédant cette date.
- Enfin, comme vu précédemment, un événement infectieux pourrait être l'événement déclencheur du processus inflammatoire de l'ACG/PPR. Pour cette raison, nous avons répété l'analyse sur une troisième période, couvrant uniquement les 12 mois précédant la « date index ».

Pour chaque période, nous avons réalisé l'analyse entre les cas et leurs témoins appariés selon les différents sous-groupes de maladies : PPR isolée, ACG isolée, ACG et PPR associées ou selon le résultat de la BAT comme décrit précédemment. Nous avons réalisé un ajustement sur les facteurs confondants suivants : diabète, éthylisme chronique, insuffisance rénale chronique, pathologie du système immunitaire, prise d'un traitement immunosuppresseur, dénutrition et néoplasie (codes ICD et ATC disponibles, voir matériels supplémentaires).

2.3. Résultats

Caractéristiques de la population étudiée

Nous avons identifié 8859 cas incidents d'ACG/PPR survenus dans les régions Nordjylland et Midtjylland entre 1997 et 2012. Nous avons exclu 234 cas âgés de moins de 50 ans et 1167 cas qui n'habitaient pas dans les régions Nordjylland et Midtjylland au moment du diagnostic. Enfin 233 cas ont été exclus car ayant vécu moins d'une année dans ces régions.

Au final, nous avons inclus 7225 cas et 72250 témoins. La population étudiée se composait majoritairement de femmes (64%) avec un âge médian au diagnostic de 74 ans (interquartile [IQ] 67-81). Les principaux facteurs confondants étaient équitablement distribués entre les cas et les témoins, excepté la prise d'un traitement corticostéroïde, plus importante dans le groupe des cas (4190 soit 58% des cas contre 17689 soit 24,5% des témoins) (Tableau VII).

Hospitalisation pour le traitement d'une infection et risque d'ACG/PPR

Au total, 2714 (37,6%) cas et 22271 (30,8%) témoins avaient un antécédent d'hospitalisation pour le traitement d'une infection. Les infections les plus fréquentes concernaient le tube digestif (11,2%), l'appareil respiratoire (10,3%) et l'appareil urinaire (8%) dans les deux groupes (Table VIII).

Les patients ayant un antécédent d'hospitalisation pour le traitement d'une infection, avaient un risque plus élevé de développer une ACG/PPR (OR = 1,36 ; IC 95% : 1,29-1,43). Après ajustement sur les facteurs confondants, cette association était considérablement réduite (OR ajusté [ORa] = 1,13 ; IC 95% : 1,07-1,19). Cette association concernait principalement les infections de la peau ou des tissus mous (ORa = 1,19 ; IC 95% : 1,07-1,33) et de l'appareil urinaire ou génital (ORa = 1,18 ; IC 95% : 1,08-1,28). Seules les infections bactériennes étaient associées à la survenue d'une ACG/PPR. Les principaux facteurs confondants étaient l'utilisation de corticostéroïdes, le diabète et l'insuffisance rénale chronique (Table VIII).

Après exclusion des infections survenues l'année précédant la « date index », l'association entre un antécédent d'hospitalisation pour le traitement d'une infection et la survenue d'une ACG/PPR n'était pas significative (ORa = 1,04 ; IC 95% : 0,98-1,10) (Table IX).

Au contraire, lorsque l'on s'intéressait aux seuls événements survenus l'année précédant la date index, les sujets avec un antécédent d'hospitalisation pour le traitement d'une infection avaient un risque deux fois plus important de développer une ACG/PPR comparé à ceux n'ayant pas cet antécédent (ORa = 2,09 ; IC 95% : 1,76-2,48). La plus forte association concernait les infections du système cardiovasculaire et du système nerveux central (ORa = 7,74 ; IC 95% : 1,24-48,31 et 6,65 ; IC 95% : 1,47-30,06 respectivement) (Tableau X).

Délivrance d'un traitement anti-infectieux en pharmacie de ville et risque d'ACG/PPR

Au total, 6546 (90,6%) cas et 61573 (85,2%) témoins avaient un antécédent de délivrance d'un traitement anti-infectieux en pharmacie de ville. Les traitements les plus fréquents étaient les antibiotiques habituellement prescrits pour le traitement d'une infection pulmonaire (70,1%), d'une infection urinaire (32,8%) et d'une infection de la peau ou des tissus mous (13,3%) dans les deux groupes (Tableau VIII).

Les patients ayant un antécédent de délivrance d'un traitement anti-infectieux en pharmacie de ville, avaient un risque plus élevé de développer une ACG/PPR (OR = 1,78 ; IC 95% : 1,63-1,94). Après ajustement sur les facteurs confondants, cette association était considérablement réduite mais restait significative (ORa = 1,34 ; IC 95% : 1,23-1,47). Cette association concernait principalement les antibiotiques prescrits pour le traitement d'une infection

pulmonaire (ORa = 1,16 ; IC 95% : 1,09-1,24) et les antiviraux utilisés dans le zona (ORa = 1,19 ; IC 95% : 1,06-1,32). Les principaux facteurs confondants étaient l'utilisation de corticostéroïdes, le diabète et l'insuffisance rénale chronique (Tableau VIII).

Après exclusion des infections survenues l'année précédant la « date index », l'association entre un antécédent d'hospitalisation pour le traitement d'une infection et la survenue d'une ACG/PPR n'était pas significative (ORa = 1,07 ; IC 95% : 0,99-1,16) à l'exception du traitement habituellement utilisé dans le zona (ORa = 1,20 ; IC 95% : 1,07-1,35) (Tableau IX).

Lorsque l'on s'intéressait aux seuls événements survenus l'année précédant la « date index », les sujets avec un antécédent de délivrance d'un traitement anti-infectieux en pharmacie de ville avaient un risque plus élevé de développer une ACG/PPR comparé à ceux n'ayant pas cet antécédent (ORa = 1,63 ; IC 95% : 1,48-1,79). Les traitements habituellement utilisés dans les infections respiratoires et le zona étaient les plus fortement associés à la survenue d'une ACG/PPR (ORa = 1,92 ; IC 95% : 1,74-2,12 et 1,20 ; IC 95% : 1,07-1,35 respectivement) (Tableau X).

Évènements infectieux dans les différents sous-groupes d'ACG/PPR

Parmi les cas, 5100 (70,6%) avaient une PPR, 100 (1,4%) avaient une ACG et 2025 (28%) avaient une ACG associée à une PPR. Sur l'ensemble de la période de l'étude, nous avons trouvé une association entre l'existence d'un antécédent d'hospitalisation pour une infection et la survenue d'une PPR isolée ou d'une ACG associée à une PPR (ORa = 1,07 ; IC 95% : 1,00-1,14 et 1,28 ; IC 95% : 1,16-1,41 respectivement). De même, nous avons trouvé la même association concernant la délivrance d'un traitement anti-infectieux (ORa = 1,32 ; IC 95% : 1,19-1,48 et 1,37 ; IC 95% : 1,17-1,60 respectivement) (Tableau XI).

Après exclusion des infections survenues l'année précédant la « date index », il n'existait pas d'association entre un antécédent d'hospitalisation pour une infection et la survenue d'une ACG isolée ou d'une PPR isolée. Cependant cette association existait concernant la survenue d'une ACG associée à une PPR (ORa = 1,15 ; IC 95% 1,04-1,27) (Tableau XI).

Parmi les patients ayant une ACG isolée ou une ACG associée à une PPR, 510 (24%) avaient une BAT positive. En modèle ajusté, et après l'exclusion des infections survenues l'année précédant la « date index », il existait une association entre l'existence d'un antécédent d'hospitalisation pour une infection ou de délivrance d'un traitement anti-infectieux et le diagnostic d'ACG à BAT négative (ORa = 1,26 ; IC 95% : 1,13-1,41 et ORa = 1,26 ; IC 95% 1,07-1,49 respectivement). Cette association n'était pas retrouvée concernant le sous-groupe d'ACG à BAT positive (Tableau XII).

2.4. Discussion

Notre étude a montré que les sujets ayant un antécédent d'hospitalisation pour le traitement d'une infection ou de délivrance d'un traitement anti-infectieux en pharmacie de ville avaient une légère augmentation, plutôt qu'une diminution, du risque de développer une ACG/PPR au cours de leurs vies. Ces résultats étaient contre l'hypothèse d'une « hyper-immunité » comme mécanisme responsable du développement de la vascularite chez ces patients.

Dans l'hypothèse que l'ACG/PPR puisse avoir une infection comme facteur déclenchant, nous avons décidé de réaliser une seconde analyse après avoir exclu les événements infectieux survenus dans l'année précédant la « date index ». Cette stratégie a aussi été retenue pour lutter contre le biais de causalité inverse puisqu'une ACG/PPR débutante, dans les semaines précédant son diagnostic, peut entraîner une altération de l'état général, la prise d'un traitement corticostéroïde d'épreuve ou un suivi médical rapproché, tous ces paramètres modifiant la vulnérabilité ou la découverte d'infection. Dans ce modèle, nous n'avons pas non plus retrouvé de diminution du nombre d'hospitalisation pour le traitement d'une infection ou de délivrance d'un traitement anti-infectieux chez les patients présentant une ACG/PPR.

Arguments en faveur de l'hypothèse du concept d'« hyper-immunité » dans l'ACG/PPR

L'hypothèse d'une « hyper-immunité » comme étant un des mécanismes expliquant la survenue d'une vascularite était basée sur les arguments suivants :

Premièrement, comme vu précédemment, de nombreux polymorphismes génétiques ont été décrits dans l'ACG/PPR et la plupart impliquent les gènes du système immunitaire inné ou adaptatif. Par exemple, certains haplotypes du complexe majeur d'histocompatibilité (comme HLA DRB1*04), des mutations concernant des molécules de signalisation intracellulaire (comme PTPN22, jouant un rôle dans l'activation lymphocytaire T), ou des mutations touchant des cytokines pro-inflammatoires (comme TNF- α ou IL-6) sont fréquemment retrouvés chez les patients avec ACG/PPR (37,45-48). Ces mutations pourraient conduire à une meilleure coopération entre les différentes cellules du système immunitaire (53). Cela expliquerait, d'une part une meilleure élimination des pathogènes protégeant contre la survenue d'une infection, et d'autre part le développement d'une réaction inflammatoire incontrôlée au sein de la paroi vasculaire des artères temporales aboutissant à l'ACG/PPR.

Deuxièmement, plusieurs études se sont intéressées au risque infectieux suivant le diagnostic d'ACG/PPR. La plupart ne retrouvent pas d'augmentation du risque infectieux ou seulement une augmentation transitoire de ce risque, prédominant durant la première année suivant le diagnostic, lorsque les patients reçoivent de fortes doses de corticostéroïdes (3,54-59) (Tableau XIII). Quatre études se sont intéressées à la mortalité infectieuse au décours du

diagnostic d'ACG/PPR. Aucune ne retrouve d'augmentation de ce type de mortalité (57,60-62) (Tableau XIV). Ces résultats ne plaident pas en faveur d'une immunité durablement altérée chez ces patients.

Discrète augmentation du risque d'ACG/PPR chez les patients avec antécédents infectieux

Contrairement à notre hypothèse, nous avons observé une légère augmentation du risque de développer une ACG/PPR chez les patients avec un antécédent infectieux (représenté par une hospitalisation pour le traitement d'une infection ou la délivrance d'un traitement anti-infectieux en pharmacie de ville) sur l'ensemble de la période de l'étude. A notre connaissance, une seule étude, publiée en 1995 par Russo et Col. a évalué le risque infectieux avant le diagnostic d'une ACG/PPR (63). Les auteurs ont inclus 100 patients avec ACG à BAT positive qu'ils ont comparé à 100 témoins appariés selon l'âge et le sexe. L'objectif de l'étude était de rechercher une corrélation entre le développement d'une ACG et la survenue d'une infection (classée selon trois groupes : possible, probable et prouvée) dans les 4 mois précédant le diagnostic d'ACG. Les infections les plus fréquentes étaient les infections des voies urinaires, les sinusites, les pharyngites, les infections respiratoires hautes ainsi que les infections supposées virales dans les deux groupes. En accord avec nos résultats, les auteurs ont démontré que la survenue d'infections était significativement plus fréquente chez les patients avec ACG par rapport aux témoins (RR = 3,5 ; IC 95% : 1,8-7,0).

Notre étude présentait un caractère original puisqu'elle est la première à s'intéresser à l'ensemble des antécédents infectieux survenus avant le diagnostic d'ACG/PPR, sans restriction concernant le type d'infection, le pathogène ou le délai de survenu. La principale force de notre étude était le grand nombre de cas et contrôles inclus au sein de la population Danoise. De plus, les antécédents infectieux ont été recueillis sur une longue période, depuis la création des bases de données Danoises. Nous avons réalisé un ajustement sur de nombreux facteurs confondants et avons remarqué une différence non négligeable concernant l'utilisation de corticostéroïdes (sans restriction concernant la dose ou la durée de traitement) chez les cas (58%) comparés aux témoins (24,5%). Cette différence était surtout retrouvée l'année précédant la « date index » (45 versus 7%). Cela pourrait être expliqué par une augmentation de la prescription de corticostéroïdes pour traiter les premières manifestations de l'ACG/PPR quelques jours ou semaines avant que le diagnostic ne soit posé avec certitude. Cette attitude se justifie d'autant plus que dans certains cas, le traitement par corticostéroïdes doit être rapidement initié (17). Ainsi, l'utilisation de corticostéroïdes était le principal facteur confondant dans notre étude.

Nous avons collecté toutes les hospitalisations pour le traitement d'une infection, sans limitation concernant l'organe atteint ou le pathogène responsable. Dans notre étude, nous avons étudié la survenue d'infections sévères en recueillant les antécédents d'infections ayant nécessités une hospitalisation. Nous avons aussi le reflet d'infections peu sévères, ne nécessitant pas une hospitalisation, par l'étude de la délivrance des médicaments anti-infectieux en pharmacie de ville.

Concernant les faiblesses de notre étude, la temporalité rétrospective de notre étude nous exposait à certains biais. Nous n'avons pas collecté les données concernant le statut vaccinal de nos patients. En effet, certains composants vaccinaux, comme les adjuvants, peuvent activer le système immunitaire et induire des manifestations cliniques et biologiques regroupées sous le nom d'ASIA syndrome pour syndrome auto-immunitaire/inflammatoire lié aux adjuvants (64). Plusieurs publications ont rapporté des cas d'ACG/PPR dans les suites d'une vaccination contre la grippe (65). Ainsi, la vaccination, en diminuant le risque infectieux et en augmentant le risque de développer une ACG/PPR pourrait être un facteur confondant potentiel dans notre étude.

Augmentation de la survenue d'infection durant l'année précédant le diagnostic d'ACG/PPR

De nombreuses études supportent l'idée d'une cause infectieuse, comme élément déclencheur de l'ACG/PPR (35-44). Concernant les virus, ceux du groupe herpes, et notamment l'HSV, ont fait l'objet de recherches. Powers & Col. ont analysé la prévalence de l'HSV, par technique de PCR, dans la paroi de l'artère temporale de patient avec une ACG. L'HSV était plus fréquemment retrouvé chez les patients avec ACG à BAT positive (21/24) comparé aux patients avec ACG à BAT négative (88 vs 53%, $p=0,027$) (66). Cependant, dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre l'utilisation d'un traitement antiviral dirigé contre l'HSV et la survenue d'une ACG/PPR.

A l'inverse, nous avons trouvé une relation entre le diagnostic d'une ACG/PPR et la survenue d'une infection d'origine bactérienne durant l'année précédant l'ACG/PPR. Seul *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Burkholderia pseudomallei*-like ont fait l'objet de recherches dans la littérature (67-70). Habituellement, ces pathogènes sont responsables de pneumopathies associées ou non à un sepsis. Cependant, dans notre étude, nous n'avons retrouvé qu'une faible augmentation du nombre d'hospitalisation pour le traitement d'une infection respiratoire dans l'année précédant la survenue d'une ACG/PPR avec un OR à 1,44.

Ces données, bien que soutenant l'idée d'une infection comme facteur déclenchant la vascularite, n'ont pas permis d'identifier un pathogène spécifique comme étant à l'origine de l'ACG/PPR.

Conclusion

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence une « hyper-immunité » chez les patients atteints d'ACG/PPR comparés aux sujets témoins. A l'inverse, nous avons montré une discrète augmentation du risque de développer une ACG/PPR chez les patients ayant un antécédent d'hospitalisation pour le traitement d'une infection. Cependant, ce sur-risque devenait non significatif après l'exclusion des infections survenues l'année précédant le diagnostic de l'ACG/PPR. Les différents polymorphismes touchant les gènes de l'immunité, fréquemment retrouvés dans l'ACG/PPR, ne semblent donc pas avoir d'impact sur la défense contre les pathogènes.

3. ARTICLE SOUMIS A PUBLICATION

*Les tableaux et figures contenus dans cet article ont été intégrés aux annexes de cette thèse.
Pour les références bibliographiques, se reporter à l'index bibliographique en fin de thèse.*

**DOES LOW RISK OF INFECTIONS AS A MARKER OF EFFECTIVE IMMUNITY
PREDICT INCREASED RISK OF SUBSEQUENT GIANT CELL ARTERITIS OR
POLYMYALGIA RHEUMATICA?
A DANISH POPULATION-BASED CASE-CONTROL STUDY**

C. Brault^{1,2*}, A.H. Riis¹, H.T. Sørensen¹, A. Mor¹, P. Duhaut², R.W. Thomsen¹

¹ Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Olof Palmes Alle 43-45,
DK-8200 Aarhus N, Denmark

² Department of Internal Medicine and RECIF, Amiens-Picardie University Hospital, place
Victor Pauchet, 80054, Amiens, France

* Corresponding author

INTRODUCTION

Giant cell arteritis (GCA) is a vasculitis involving large- and medium-size vessels, especially cranial branches derived from the carotid artery, which sometimes leads to severe ischemic complications such as visual loss, aortic aneurism or stroke (1). GCA is relatively common in adults over 50 years with an incidence of 1/10000 person-years (2). Polymyalgia rheumatica (PMR) is present in up to 50% of patients with GCA, and may begin before, simultaneously or after the clinical manifestations of GCA, suggesting they are different spectrums of the same disease process (3).

The pathophysiology of GCA is not well understood. Some studies suggest, as also suspected for other auto-inflammatory diseases, that an antigen from outside the body interacts with an appropriate genetic condition in an individual in triggering the disease. The concept of “hyper-immunity” reflects an improved capacity of immune cells to struggle against pathogens. In GCA/PMR patients, different mechanisms, like genetic polymorphism of human leucocyte antigen (mainly HLA-DRB1*04 and *03) on dendritic cells, or PTPN22, a central negative regulator in B and T cells receptor signaling, can lead to aberrantly activated innate and adaptive immune cells (45-47). These polymorphisms can explain a better presentation of antigens and activation of immune cells, and could be one of the key elements to understand the pathogenesis of GCA/PMR (53,71).

An indirect way to examine if a hyper-effective immune system is important in the pathogenesis of GCA/PMR is to compare the risk of infections in patients with and without GCA/PMR. Indeed, a hyper-effective immune system might, in one hand, protect against infections and, on the other hand, lead to the occurrence of GCA/PMR disease. Several studies have focused on infection risk after a diagnosis of GCA/PMR was made, with most of them reporting increased subsequent risk of incident infections or mortality due to infectious diseases (55-62). For example, Schmidt *et al.* found that severe infections were more common in GCA patients compared to subjects without GCA during the first year of follow-up (Incidence rate ratio = 2.1; 95% CI: 1.2-3.4). However, this increased infection risk may be related to corticosteroid treatment and other acute therapy, increased surveillance and health care contacts, and other comorbid conditions associated with acute GCA, because other studies have suggested no increased long-term risk of infections in GCA patients after longer follow-up (59).

To examine if a hyper-effective immune system is important in the pathogenesis of GCA/PMR, it seems appropriate to examine infection risk years before the GCA/PMR diagnosis. We hypothesized that a decreased risk of infection as a marker of hyper-immunity would predict a higher subsequent risk of GCA/PMR. We conducted a large population-based case-control study to assess the risk of GCA/PMR in people with and without a history of infections.

MATERIALS AND METHODS

Study setting

A matched case-control study design was adopted. The source population was all inhabitants of the Central and the North Denmark Region (approximately 1.8 million).

Data sources

We used three databases: the Danish National Patient Registry (DNPR), the Danish Pathology Registry (DPR) and the Aarhus University Prescription Database (AUPD). All Danish population has free and unrestricted access to medical care and is assigned a unique identification number (the Central Personal Registry number [CPR]) upon birth or immigration, which allows unambiguous electronic linkage across the data sources (49).

- The DNPR uses the *International Classification of Diseases* (ICD) system (ICD-8th revision until 1994 and ICD-10th revision thereafter) to collect information on dates and diagnoses of all hospitalizations since 1977 and on all outpatient visits since 1995 (50).
- The DPR includes information on all pathology specimens from pathology departments since 1997 (51).
- The AUPD contains data on all prescription drugs redeemed by Danish citizens in Central and the North Denmark Region since 1996. Drugs are categorized according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code. Prescription data include the date of dispensing, the substance, brand name, and quantity. The dosing instruction and the indication for prescribing are not recorded (52).

Identification of cases

From the DNPR, we included all patients with an incident event of GCA and/or PMR (ICD-10 codes: M31.5 or 31.6 and 35.3 respectively) diagnosed for the first time between January 1, 1997, and December 31, 2012. For each patient, information on gender, date of birth and date

of GCA/PMR diagnosis (the index date) was collected. For each case, the index date was defined as the date of the diagnosis of GCA/PMR, whereas for each control, the index date was the time at which GCA/PMR occurred for the matched case. Because GCA and PMR may be different diseases or different progressive aspects of the same disease we categorized cases into three subgroups according to the diagnosis:

- PMR subgroup including all patients with a diagnosis of PMR without associated GCA at diagnosis or during the follow-up.
- GCA subgroup including all patients with a diagnosis of GCA without associated PMR at diagnosis or during the follow-up.
- GCA + PMR subgroup including all patients with a diagnosis of GCA and PMR occurred concomitantly or not.

A definitive diagnosis of GCA is based on a temporal artery biopsy with documented inflammatory lesions in the artery wall. Thus, for GCA or GCA + PMR case subgroups, we identified all patients who had a GCA with a positive temporal artery biopsy (TAB) (Snomed code M40160 and T45270) or a negative TAB using the DPR.

Exclusion criteria for cases were: age under 50 years at the time of diagnosis of GCA/PMR, diagnosis of GCA/PMR outside the Central and the North Denmark Region, and patients who had less than 1 year of residence in this region before their GCA/PMR diagnosis in order to collect enough events.

Identification of controls

We used the Danish Civil Registration System (CRS) to identify 10 population controls for each case. Controls had to be residents of the Central and the North Denmark Region, and the same exclusion criteria as for GCA/PMR cases applied. We matched these controls on gender, year of birth, region of residence, and time spent in the region (in the form of years) before the index date.

Assessment of exposure to infection

Study outcome was either hospital-treated infection or community-based anti-infective prescription occurring before the index date. We used DNPR to identify any first-time inpatient admission or hospital outpatient contact for the treatment of an infectious disease in case and in control groups. We examined many type of infections, according to the system or organ involved and the type of pathogen (see Supplementary Materials for ICD codes). We used AUPD to collect redemption of anti-infective as community anti-infective use. We examined

different specific subgroups of anti-infective prescribed to treat specific infections (see Supplementary Materials for ATC codes).

Covariates

To control for confounding, we ascertained data on other factors potentially associated with GCA that may also be associated with infection risk from the DNPR and the AUPD. For each case and control subject, we collected data on diabetes, chronic alcoholism-related conditions, disorders involving the immune mechanisms (like common variable immunodeficiency or Wiskott-Aldrich syndrome), immunosuppressive treatment including corticosteroid use, chronic kidney insufficiency, malnutrition, and presence of malignant neoplasm.

Statistical analyses

Descriptive statistics were used to summarize the characteristics of GCA/PMR cases and controls. We used conditional logistic regression to compute crude and adjusted odds ratios (OR) with associated 95% confidence intervals (95% CI) for GCA/PMR, among persons with and without hospitalizations for the treatment of an infectious disease and with or without anti-infective treatment. We analyzed primary and secondary exposures in two time periods: during all the period before the GCA/PMR diagnosis, and, in a secondary analysis, by disregarding infection exposure during the last 12 months before the GCA/PMR diagnosis. This strategy was used to counteract reverse causality (i.e., incubating GCA/PMR causing general malaise, frailty, and early healthcare contacts with infectious agent exposure or early treatment attempts, all possibly altering vulnerability to infections). Because GCA/PMR could have an acute infectious trigger which could influence the number of infections a few weeks before the manifestation and diagnosis of GCA/PMR, we repeated the analysis in a third period including only the last 12 months before the GCA/PMR diagnosis. For each period, we performed the analysis among case and control pair subsets according to subgroups of GCA/PMR disease: PMR, GCA and GCA + PMR subgroups or GCA with positive TAB and GCA with negative TAB subgroups. In all models, we adjusted for the potential confounding effect of diabetes, chronic alcoholism-related conditions, disorders involving the immune system, immunosuppressive treatment, chronic kidney insufficiency, malnutrition and malignancies. All analyses were conducted using SAS software (see Supplementary Materials for ICD and ATC codes).

RESULTS

Study population characteristics

We identified 8,859 incident cases of GCA/PMR in the Central and the North Denmark Region between 1997 and 2012. We excluded 234 patients who were younger than 50 years, 1,167 who did not live in region at the date of their diagnosis and 233 who lived less than one year in region before the diagnosis.

Finally, we included 7,225 cases and 72,250 controls. The study population comprised of 64% female and 36% male, and the median age at the time of diagnosis was 74 years (inter quartile range [IQR] 67-81) (Table 1). Confounding factors were equally distributed between patients and controls except for the use of oral corticosteroid, 4,190 (58%) in GCA patients versus 17,689 (24.5%) in controls (Table VII).

Infection hospitalization and risk of GCA/PMR

A total of 2,714 (37.6%) cases and 22,271 (30.8%) controls had a history of at least one hospitalization for an infectious disease. The most common diagnosis was digestive system infections (11.2%) followed by infections of the respiratory tract (10.3%) and the urinary tract (8.0%) in both groups (Table VIII).

Compared to those without, patients with history of hospitalization for an infectious disease had a higher risk to develop GCA/PMR (OR = 1.36, 95% CI: 1.29-1.43). After controlling for various confounders, this association reduced considerably (adjusted OR = 1.13, 95% CI: 1.07-1.19). When we focused on infections according to systems or organs involved, this association persisted and predominated for skin and soft tissue infections and urinary tract infections (adjusted OR = 1.19, 95% CI: 1.07-1.33 and 1.18, 95% CI: 1.08-1.28, respectively). The only group of pathogen associated with GCA/PMR was bacteria. Main confounding factors were oral corticosteroid use, diabetes and chronic kidney disease (Table VIII).

After exclusion of events occurring the year preceding the index date, adjusted OR concerning association between infection hospitalization and the occurrence of GCA/PMR was close to one (adjusted OR = 1.04, 95% CI: 0.98-1.10) (Table IX).

In contrast, during the year preceding the index date, patients with history of hospitalization for an infectious disease had a higher risk to develop GCA/PMR (adjusted OR = 2.09, 95% CI: 1.76-2.48). The strongest association between infected system and the occurrence of GCA/PMR concerned cardiovascular system and nervous system infections (adjusted OR= 7.74, 95% CI: 1.24-48.31 and 6.65, 95% CI: 1.47-30.06, respectively) (Table X).

Anti-infective treatment and risk of GCA/PMR

A total of 6,546 (90.6%) GCA/PMR patients and 61,573 (85.2%) controls redeemed anti-infective treatment at least one time before the diagnosis of GCA/PMR. The most common anti-infective treatments prescribed were antibiotics typically used for respiratory tract infections (70.1%), urinary tract infections (32.8%) and soft tissue or skin infections (13.3%) in both groups (Table VIII).

Compared to those without, patients with history of prescription of an anti-infective treatment had a higher risk to develop a GCA/PMR (OR = 1.78, 95% CI: 1.63-1.94). This association reduced substantially but was still present after adjustment (adjusted OR = 1.34, 95% CI: 1.23-1.47). In the adjusted model, treatments typically prescribed for respiratory infections or herpes zoster infection were particularly associated with increased risk of GCA/PMR (adjusted OR = 1.16, 95% IC: 1.09-1.24 and 1.19, 95% IC: 1.06-1.32, respectively). Main confounding factors were oral corticosteroid use, diabetes and chronic kidney disease (Table VIII).

After exclusion of events occurring the year preceding the index date, the adjusted OR for the association between anti-infective redemption and the occurrence of GCA/PMR was close to one (adjusted OR = 1.07, 95% CI: 0.99-1.16). Patients with prescription for herpes zoster infection still had a higher risk for developing GCA/PMR when excluding the latest year (adjusted OR = 1.20, 95% CI: 1.07-1.35) (Table IX).

During the year preceding the index date, patients with anti-infective redemption still had a higher risk to develop GCA/PMR (adjusted OR = 1.63, 95% CI: 1.48-1.79). Anti-infective treatment used for respiratory tract and herpes zoster infection are the most associated with GCA/PMR occurrence (adjusted OR = 1.92, 95% CI: 1.74-2.12 and 1.20, 95% CI: 1.07-1.35, respectively) (Table X).

Infection hospitalization and anti-infective treatment and risk of different subgroups of GCA/PMR

Among our cases, 5100 (70.6%) patients had a PMR (PMR subgroup), 100 (1.4%) had a GCA (GCA subgroup) and 2025(28%) had both GCA and PMR (GCA + PMR subgroup). In the overall period, we found an association between infection hospitalization and the occurrence of PMR or PMR + GCA (adjusted OR = 1.07, 95% CI: 1.00-1.14 and 1.28, 95% CI: 1.16-1.41, respectively). Likewise, we found an association between anti-infective prescription in these subgroups (adjusted OR = 1.32, 95% CI: 1.19-1.48 and 1.37, 95% CI: 1.17-1.60, respectively) (Table XI).

After the exclusion of events occurring the year preceding the index date in adjusted model, there was no association between hospitalization for an infectious disease and the occurrence of PMR or GCA in these subgroups. While we found an association between infection hospitalization and the occurrence of GCA + PMR (adjusted OR = 1.15, 95% CI: 1.04-1.27). Concerning prescription of anti-infective treatment, no association with GCA/PMR was found in any of the three subgroups (Table XI).

Among GCA or GCA + PMR subgroups patients, 510 (24%) had a positive TAB and 1615 (76%) had negative TAB. In adjusted model, after the exclusion of exposure events occurring the year preceding the index date, we found an association between hospitalization for an infectious disease or prescription of anti-infective treatment and the occurrence of GCA with negative TAB (adjusted OR = 1.26, 95% CI: 1.13-1.41 and 1.26, 95% CI: 1.07-1.49, respectively). However, we did not find these associations for the TAB positive GCA subgroup (Table XII).

DISCUSSION

Our study demonstrates that patients with history of infection tend to have a slightly increased, rather than decreased, risk to develop GCA/PMR, arguing against the hypothesis of a hyper-immune system. Indeed, we found that patients with infection hospitalization or community anti-infective use had a higher risk of developing subsequent GCA/PMR with an adjusted OR of 1.13 (95% CI: 1.07-1.19) and 1.34 (95% CI: 1.23-1.47), respectively. Because GCA/PMR could be triggered by infections, we excluded all events occurring within one year before the GCA/PMR index date, and we did not find any evidence for a decreased risk of subsequent GCA/PMR associated with previous infection hospitalization or community anti-infective use (adjusted OR = 1.04, 95% CI: 0.98-1.10 and 1.07, 95% CI: 0.99-1.16, respectively).

Origins of the hypothesis of “hyper-immunity” concept

Our original hypothesis of a more effective immunity in these patients was based on the following observations.

First, many genetic polymorphisms are described in GCA and most of them involved genes of the immune system (37). For example, haplotypes of human leukocytes antigen (like HLA DRB1*04), mutations concerning intracellular signalling molecules (like PTPN22 playing a role in T cell activation), or mutation of genes encoding pro-inflammatory cytokines (like TNF-

α or IL-6) are frequently detected in GCA patients (37,46). All these polymorphisms could lead to a better cooperation between dendritic cells and T cells, and the development of an unregulated inflammatory response (3). It could partly explain, on the one hand, a better elimination of pathogens protecting against infections and, on the other hand, an inflammation in the arterial wall leading to GCA.

Second, studies concerning the risk of infections or mortality due to infectious diseases after GCA diagnosis are discordant (55–62). Some did not find an excess risk compared to controls and some conclude that there is a transitory increase in the risk during the first year following the diagnosis of GCA, when patients received high dose of corticosteroid. Schmidt & al. recently found an increased risk of infections leading to hospitalization during the first year following GCA diagnosis with an incidence rate ratio of 2.1 (95% CI: 1.2-3.4). After this period, there was no association between GCA and infections leading to hospitalization (59). Concerning infectious mortality following GCA diagnosis, Baslund & al. did not find difference between general population and GCA patients (56).

These data do not argue in favour of a chronic impaired immunity in GCA patients.

Slightly increased risk to develop GCA/PMR in patients with history of infection

Contrary to our hypothesis, we observed a slightly increased risk to develop GCA/PMR in patients with history of infection in the overall period of the study. To our knowledge, only one study evaluated the risk of infections occurring before GCA diagnosis. Russo *et al.* included 100 biopsy-proven GCA and 100 gender and age matched controls. The objective of the study was to assess a correlation between the occurrence of GCA and the onset of infections (classified into 3 groups: possible, probable and proven group) in 4 months previous to the diagnosis of GCA. Most frequent infections were urinary tract infection, sinusitis, pharyngitis, upper respiratory tract infections and supposed viral infections, in the both group (63). In agreement with our results, authors demonstrated that infections are significantly more common in GCA patients compared to controls (RR = 3.5, 95% CI: 1.8-7.0).

The main strengths of our study are a large number of GCA patients, a population-based design and a long follow-up until the creation of databases in 1977. We realized adjustment for numerous confounding factors. We noticed a large difference in corticosteroid prescription (without restriction concerning the dose or the duration of treatments) in GCA/PMR patients (58%) compared to controls (24.5%). This difference was larger during the year preceding the index date (45% versus 7%). This could be explained by an increase of prescriptions of corticosteroid to treat initial symptoms of vasculitis, occurring just a few days or weeks before

the diagnosis was made, due to some cases where treatment must be rapidly initiated (17). The prescription of corticosteroid was the most important confounder considered in our study.

Moreover, we collected data on all hospitalizations for infectious diseases, without restriction concerning the organ involved or the pathogen. We collected data on severe infections leading to hospitalization and also community treatment delivery as a reflection of non-severe infections, which did not require hospitalization. Concerning limitations, we might have some misclassification bias due to the retrospective design of our study. We did not collect data about vaccination which is a potential confounder. Vaccine components, like adjuvants, can activate immune system and induce manifestations grouped under the name of ASIA syndrome for auto-immune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Some publications reported cases of subjects who developed GCA/PMR following influenza vaccination (64,65). Vaccination, by decreasing infectious risk and increasing the development of GCA/PMR could be a potential confounder in our study.

Increase of infections the year before the occurrence of GCA/PMR.

Previous literature argues for an infectious trigger in GCA/PMR (35–44). In accordance, we found a clearly increased number of infections during the period shortly before the diagnosis of GCA/PMR, but not for infections lasting more than one year. Globally, GCA/PMR patients have a doubled risk to be hospitalized for an infectious disease during the year previous the occurrence of GCA/PMR (adjusted RR = 2.09, 95% CI: 1.76-2.48). The association is strong for nervous system or cardiovascular system infections with adjusted RR of 6.65 and 7.74 respectively even if the number of infections is too small to conclude a direct causality link.

Herpes group of virus have recently been the object of intensive research (36). Powers & al. analysed the prevalence of *Herpes simplex virus* (HSV) detected by polymerase chain reaction (PCR) in temporal artery of patients with and without biopsy-proven GCA. HSV was frequently found in temporal artery of biopsy proven GCA patients (21/24, p=0.027) (66). In our study, we found a relation between the use anti-viral treatment for herpes and GCA/PMR with an adjusted OR of 1.20 (95% CI: 1.07-1.35). However, it did not exist any relation between hospitalization for a virus infection and the occurrence of GCA/PMR. When we focused on GCA patients with positive TAB, we did not find any association with hospitalization for infection or prescription of any anti-infectives, probably due to the low number of infectious events.

Conclusion

In conclusion, our large population-based study did not show evidence for an “up-immunity” in GCA/PMR patients compared to controls. We found a small increased risk to

develop GCA/PMR in patients with history of hospitalization for infection but this risk was insignificant when we excluded infections occurring the year preceding the GCA/PMR diagnosis. Polymorphisms in immunity-related genes associated with GCA/PMR do not seem to have a positive impact in defense against pathogens.

4. BIBLIOGRAPHIE

1. González-Gay MA, Pina T. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 Feb;17(2):6.
2. Chacko JG, Chacko JA, Salter MW. Review of Giant cell arteritis. *Saudi J Ophthalmol.* 2015 Jan-Mar;29(1):48–52.
3. Petri H, Nevitt A, Sarsour K, Napalkov P, Collinson N. Incidence of giant cell arteritis and characteristics of patients: data-driven analysis of comorbidities. *Arthritis Care Res.* 2015 Mar;67(3):390–5.
4. Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. The geo-epidemiology of temporal (giant cell) arteritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008 Oct;35(1-2):88–95.
5. Chandran AK, Udayakumar PD, Crowson CS, Warrington KJ, Matteson EL. The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a 60-year period 1950-2009. *Scand J Rheumatol.* 2015 May;44(3):215–8.
6. Larsson K, Mellström D, Nordborg E, Nordborg C, Odén A, Nordborg E. Early menopause, low body mass index, and smoking are independent risk factors for developing giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Apr;65(4):529–32.
7. Marie I. [Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: diagnostic criteria]. *Rev Médecine Interne.* 2013 Jul;34(7):403–11.
8. Duhaut P, Pinède L, Bornet H, Demolombe-Ragué S, Dumontet C, Ninet J, et al. Biopsy proven and biopsy negative temporal arteritis: differences in clinical spectrum at the onset of the disease. *Ann Rheum Dis.* 1999 Jun;58(6):335–41.
9. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine.* 2005 Sep;84(5):269–76.
10. Schmidt J, Duhaut P. [Aortitis in giant cell arteritis]. *Rev Med Interne.* 2016 Apr;37(4):239-44
11. Assie C, Marie I. [Giant cell arteritis-related upper/lower limb vasculitis]. *Presse Médicale.* 2011 Feb;40(2):151–61.
12. Hatron P-Y, Lambert M. [The two faces of giant cell arteritis]. *Rev Med Interne.* 2016 Jul;37(7):445-7.
13. González-Gay MA, García-Porrúa C, Llorca J, Hajeer AH, Brañas F, Dababneh A, et al. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000 Sep;79(5):283–92.
14. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, Consonni D, Cantini F, Bajocchi G, et al. Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;53(2):293–7.
15. Liozon E, Herrmann F, Ly K, Robert PY, Loustaud V, Soria P, et al. Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: a prospective study of 174 patients. *Am J Med.* 2001 Aug;111(3):211–7.

16. Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, Agard C, André M, Benhamou Y, et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Rev Med Interne*. 2016 Mar;37(3):154–65.
17. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):318–23.
18. Au C, Sharma N, McCluskey P, Ghabrial R. Length of temporal artery biopsies. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2016 Feb 29.
19. Hernández-Rodríguez J, Murgia G, Villar I, Campo E, Mackie SL, Chakrabarty A, et al. Description and validation of histological patterns and proposal of a dynamic model of inflammatory infiltration in giant-cell arteritis. *Medicine*. 2016 Feb;95(8):e2368.
20. Marí B, Monteagudo M, Bustamante E, Pérez J, Casanovas A, Jordana R, et al. Analysis of temporal artery biopsies in an 18-year period at a community hospital. *Eur J Intern Med*. 2009 Sep;20(5):533–6.
21. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Louzao C, Rodriguez-Ledo P. Biopsy-negative giant cell arteritis: clinical spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy. *Semin Arthritis Rheum*. 2001 Feb;30(4):249–56.
22. Muratore F, Cavazza A, Boiardi L, Gullo AL, Pipitone N, Germanò G, et al. Histopathological findings of patients with biopsy-negative giant cell arteritis compared to those without arteritis: A population based study. *Arthritis Care Res*. 2015 Sep;68(6):865–70.
23. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine*. 2005 Sep;84(5):269–76.
24. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1122–8.
25. Duhaut, P., Ducroix, JP. *Maladie de Horton et pseudopolyarthrite rhizomélique. Traité des maladies et syndromes systémiques*. 5e éd. Paris: Flammarion; 2008. p. 590–618.
26. Sailler L, Pugnet G, Bienvenu B. [Treatment of giant cell arteritis]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2013 Jul;34(7):431–7.
27. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O’Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct 15;49(5):703–8.
28. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Dec;9(12):731–40.
29. O’Neill L, Molloy ES. The role of toll like receptors in giant cell arteritis. *Rheumatol*. 2016 Feb 18.

30. 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 Jan 19;199(2):173–83.
31. Samson M, Bonnotte B. [Pathogenesis of large vessel vasculitis]. *Rev Med Interne*. 2015 Nov;37(4):264-73.
32. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ. IFN- γ and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jan;23(1):43–9.
33. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation*. 2010 Feb 23;121(7):906–15.
34. 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 Jan;199(2):173–83.
35. Duhaut P, Bosshard S, Calvet A, Pinede L, Demolombe-Rague S, Dumontet C, et al. Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, and viral hypotheses: a multicenter, prospective case-control study. Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes. *J Rheumatol*. 1999 Feb;26(2):361–9.
36. Ly K-H, Liozon E, Fauchais A-L, Vidal E. [Pathophysiology of giant cell arteritis]. *Rev Med Interne*. 2013 Jul;34(7):392–402.
37. Ly K-H, Régent A, Tamby MC, Mouthon L. Pathogenesis of giant cell arteritis: More than just an inflammatory condition? *Autoimmun Rev*. 2010 Aug;9(10):635–45.
38. 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. *Rheumatology*. 2002 Apr;41(4):445–9.
39. Rodriguez-Pla A, Bosch-Gil JA, Echevarria-Mayo JE, Rossello-Urgell J, Solans-Laque R, Huguet-Redecilla P, et al. No detection of parvovirus B19 or herpesvirus DNA in giant cell arteritis. *J Clin Virol*. 2004 Sep;31(1):11–5.
40. 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 Mar;80(3):501–5.
41. Mohammadi A, Pfeifer JD, Lewis JS. Association between human papillomavirus DNA and temporal arteritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Jul 25;13:132.
42. 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 May;64(5):780–2.
43. Nagel MA, Bennett JL, Khmeleva N, Choe A, Rempel A, Boyer PJ, et al. Multifocal VZV vasculopathy with temporal artery infection mimics giant cell arteritis. *Neurology*. 2013 May;80(22):2017–21.
44. 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 Nov;72(11):1281–7.

45. Carmona FD, Mackie SL, Martín J-E, Taylor JC, Vaglio A, Eyre S, et al. A large-scale genetic analysis reveals a strong contribution of the HLA class II region to giant cell arteritis susceptibility. *Am J Hum Genet.* 2015 Apr;96(4):565–80.
46. Carmona FD, Martin J, González-Gay MA. New insights into the pathogenesis of giant cell arteritis and hope for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015 Jan;12(1):57–66.
47. Carmona FD, González-Gay MA, Martín J. Genetic component of giant cell arteritis. *Rheumatology.* 2014 Jan;53(1):6-18.
48. Rodríguez-Rodríguez L, Carmona FD, Castañeda S, Miranda-Fillooy JA, Morado IC, Narváez J, and al. Role of rs1343151 IL23R and rs3790567 IL12RB2 polymorphisms in biopsy-proven giant cell arteritis. *J Rheumatol.* 2011 May;38(5):889-92.
49. Schmidt M, Pedersen L, Sørensen HT. The Danish Civil Registration System as a tool in epidemiology. *Eur J Epidemiol.* 2014 Aug;29(8):541–9.
50. Schmidt M, Schmidt SAJ, Sandegaard JL, Ehrenstein V, Pedersen L, Sørensen HT. The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. *Clin Epidemiol.* 2015 Nov;7:449–90.
51. Bjerregaard B, Larsen OB. The Danish Pathology Register. *Scand J Public Health.* 2011 Jul;39(7 Suppl):72–4.
52. Ehrenstein V, Antonsen S, Pedersen L. Existing data sources for clinical epidemiology: Aarhus University Prescription Database. *Clin Epidemiol.* 2010 Dec;2:273–9.
53. Misra DP, Agarwal V. Innate immune cells in the pathogenesis of primary systemic vasculitis. *Rheumatol Int.* 2016 Feb;36(2):169–82.
54. Udayakumar PD, Chandran AK, Crowson CS, Warrington KJ, Matteson EL. Hospitalized infections in giant cell arteritis: a population-based retrospective cohort study. *J Rheumatol.* 2014 Dec;41(12):2447–51.
55. Michet CJ, Achenbach SJ, Crowson CS, Matteson EL. Hospitalization rates and utilization among patients with giant cell arteritis: A population-based study from 1987 to 2012. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Aug;45(1):70–4.
56. Durand M, Thomas SL. Incidence of infections in patients with giant cell arteritis: a cohort study. *Arthritis Care Res.* 2012 Apr;64(4):581–8.
57. Schmidt J, Smail A, Roche B, Gay P, Salle V, Pellet H, et al. Severe infections during giant cell arteritis course: Incidence and mortality. The prospective, multicenter double cohort GRACG study. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jun;68(6):1477-82.
58. Udayakumar PD, Chandran AK, Crowson CS, Warrington KJ, Matteson EL. Hospitalized infections in giant cell arteritis: a population-based retrospective cohort study. *J Rheumatol.* 2014 Dec;41(12):2447–51.
59. Schäfer VS, Kermani TA, Crowson CS, Hunder GG, Gabriel SE, Ytterberg SR, et al. Incidence of herpes zoster in patients with giant cell arteritis: a population-based cohort study. *Rheumatology.* 2010 Nov;49(11):2104–8.
60. Baslund B, Helleberg M, Faurschou M, Obel N. Mortality in patients with giant cell arteritis. *Rheumatology.* 2015 Jan;54(1):139–43.

61. Unizoni S, Menendez ME, Rastalsky N, Stone JH. Inpatient complications in patients with giant cell arteritis: decreased mortality and increased risk of thromboembolism, delirium and adrenal insufficiency. *Rheumatology*. 2015 Aug;54(8):1360–8.
62. Ninan J, Nguyen A-M, Cole A, Rischmueller M, Dodd T, Roberts-Thomson P, et al. Mortality in patients with biopsy-proven giant cell arteritis: a south australian population-based study. *J Rheumatol*. 2011 Oct;38(10):2215–7.
63. Russo MG, Waxman J, Abdoh AA, Serebro LH. Correlation between infection and the onset of the giant cell (temporal) arteritis syndrome. A trigger mechanism? *Arthritis Rheum*. 1995 Mar;38(3):374–80.
64. Neshar G. Autoimmune aspects of giant cell arteritis. *Isr Med Assoc J*. 2014 Jul;16(7):454–5.
65. Soriano A, Verrecchia E, Marinaro A, Giovinale M, Fonnesu C, Landolfi R, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica after influenza vaccination: report of 10 cases and review of the literature. *Lupus*. 2012 Feb;21(2):153–7.
66. Powers J-F, 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 Feb;123(2):261-4.
67. 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 Jul;43(7):1543–51.
68. Rimenti G, Blasi F, Cosentini R, Moling O, Pristerà R, Tarsia P, et al. Temporal arteritis associated with *Chlamydia pneumoniae* DNA detected in an artery specimen. *J Rheumatol*. 2000 Nov;27(11):2718–20.
69. Katz, B., Koenig, C., Patel, B., Kim, CH., Digre, K., Warner, J., et al. Identification of *Burkholderia* in the Temporal Arteries and Blood of Patients with Giant Cell Arteritis :: EHSL - NANOS Annual Meeting Collection [Internet]. 2012. Available from: <http://content.lib.utah.edu/cdm/singleitem/collection/ehsl-nam/id/1377/rec/1>
70. van Timmeren MM, Heeringa P, Kallenberg CGM. Infectious triggers for vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jul;26(4):416–23.
71. Han JW, Shimada K, Ma-Krupa W, Johnson TL, Nerem RM, Goronzy JJ, et al. Vessel wall-embedded dendritic cells induce T-cell autoreactivity and initiate vascular inflammation. *Circ Res*. 2008 Mar 14;102(5):546–53.

5. ANNEXES

Tableau I

Signes et symptômes fréquemment rencontrés dans l'ACG

Céphalique	Céphalée, hyperesthésie du scalp, claudication de mâchoire ou langue, nécrose. Inflammation, douleur ou induration en regard de l'artère temporale. Anomalie du pouls temporal à la palpation.	>85%
Généraux	Altération de l'état général, fièvre, sueurs nocturnes, dépression.	20-30%
Articulaire	Pseudopolyarthrite rhizomique.	30-70%
Vasculaire (hors aorte)	Anomalie du pouls ou de la tension aux membres supérieurs, souffle vasculaire, claudication intermittente, syndrome de Raynaud, nécrose.	10-15%
Aortique	Anévrisme aortique, insuffisance aortique, dissection aortique.	10-15%
Système nerveux	Accident vasculaire ischémique constitué ou transitoire. Rare cas de neuropathie périphérique.	<5%
Ophthalmologique	Trouble visuel (de la vision flou à la cécité) mono- ou binoculaire, diplopie, douleur orbitaire.	10-30%

Tableau II

Critères de classification de l'American College of Rheumatology pour l'ACG (1990)

- Développement des symptômes chez un(e) patient(e) âgé(e) de 50 ans ou plus.
- Céphalée d'apparition récente (nouvelles céphalées ou nouveau type de douleur localisée à la tête).
- Anomalie clinique de l'artère temporale avec une induration ou une diminution du pouls ressenti, non due à une artériosclérose des artères cervicales.
- Allongement de la vitesse de sédimentation supérieure ou égale à 50mm à la première heure par la méthode Westergren.
- Anomalie de l'artère temporale à l'examen anatomopathologique caractérisée par la présence d'une infiltration par des cellules mononucléées ou par un granulome inflammatoire le plus souvent avec des cellules géantes et multinucléées.

Tableau III

Critères de classification du Groupe de Recherche de L'ACG (1998)

1- Critères généraux :

- Patient âgé de 50 ans ou plus.
- Vitesse de sédimentation supérieure à 40mm à la première heure.
- Biopsie de l'artère temporale positive.
- Efficacité rapide (dans les 72 heures) d'un traitement par corticoïde.

2- Symptômes spécifiques de l'ACG :

- Anomalies cliniques de l'artère temporale (induration, inflammation, nodules) et/ou inflammation du scalp.
- Anomalie visuelle (amaurose, dipopie, vision floue), incluant les anomalies survenant durant la première semaine de traitement.
- Claudication intermittente de la mâchoire.
- Douleur aux tempes, céphalée, douleur faciale ou sensation de gonflement du visage.

3- Symptômes généraux

- Symptômes systémiques comme une température $>38^{\circ}\text{C}$, un amaigrissement $>10\%$ du poids initial, une anorexie, un malaise, une asthénie.

4- Symptômes spécifiques à la PPR :

- Douleur musculaire proximale et persistante, raideur ou gonflement matinal durant plus de une heure par jour et plus de 2 semaines consécutives touchant la nuque, la ceinture scapulaire ou la ceinture pelvienne.

5- Critères d'exclusion :

Toutes néoplasies présentes au diagnostic de l'ACG, sauf si diagnostiquées au moins un an avant. Toutes infections survenues un mois avant le diagnostic d'ACG (infection virale, bactérienne ou parasitaire, mais une séroconversion isolée n'est pas un critère d'exclusion). Antécédent de polyarthrite rhumatoïde selon les critères de l'American Rheumatology Association (ARA), de lupus érythémateux systémique et de péri-artérite noueuse.

Tableau IV
Cibles thérapeutiques dans l'ACG

Phase	Acteurs	Médicament
Rupture de la tolérance	Trigger antigénique Activation des CD	<i>Antiviral ou antibiotique</i> Leflunomide
Recrutement des cellules pivots	Activation et prolifération des Ly	Cyclosporine A Mycophenolate mofetil Azathioprine Methotrexate Cyclophosphamide Abatacept <i>Inhibiteur de NOTCH</i>
	Th1 Polarisation (IL-12, -18)	Ustekinumab
	Th1 Production (INF- γ , TNF- α)	Anti-TNF- α
	Th17 Polarisation (IL-1, -6, -21, -23)	Tocilizumab Anakinra Ustekinumab <i>Canakinumab</i> <i>Gevokinumab</i> <i>Inhibiteur de ROCK</i>
	Th17 Production (IL-17, -21, -22)	Glucocorticoïdes <i>Secukinumab</i>
	LB	Rituximab Azathioprine
Remodelage vasculaire	Activation et prolifération des Mo	Methotrexate Azathioprine, Cyclophosphamide

Tableau V

Tableau récapitulatif de la physiopathologie de l'ACG

Phase	Activateur(s)	Cellule(s)	Effet(s)
Rupture de tolérance	Liaison PAMP-TLR (surtout 2 et 4)	CD	Exposition du peptide antigénique via le CMH Production chémokines (CCL-18, -19, -20, -21) Production cytokines (IL-1, -6, -12, -18, -23)
Recrutement des cellules pivots	Recrutement par CCL-18, -19, -20, -21	Ly Th1	Sécrétion d'IFN- γ , TNF- α et IL-2 Production de CCL-2
	Activation par la liaison [CMH+peptide]-TCR Polarisation Th1 (IL-12 et -18) ou Th17 (IL-1, -6, -21, -23)	Ly Th 17	Sécrétion d'IL-17, -21, -22 Production de CCL-2 et CCL-20
Remodelage vasculaire	Recrutement par CCL-2 Activation par INF- γ et IL-17	Mo	Production cytokines (IL-1, IL-6 et TNF- α) Production de DRO, NO et MMP = destruction paroi vasculaire Production de PDGF et VEGF
	Fusion des Mo sous l'effet de l'exposition à l'INF- γ	Cellules géantes	Production de PDGF et VEGF
	Activation par IL-17	PNN	Production de CCL2 = augmentation recrutement Mo Production de MMP = destruction paroi vasculaire
	PDGF	CML	Migration et prolifération = hyperplasie intimale Expression de molécules d'adhésion
	VEGF	CE	Néovascularisation

Tableau VI

Synthèse des études ayant montré une association entre un agent infectieux et la survenue d'une ACG :

Pathogène	Auteur (année)	Patients	Méthode	Résultats
HPIV-1	Duhaut (1999)	305 ACG/PMR	Sérologie	p=0,00005
CMV	Fest (1996)	38 ACG	HiS	p=0,03
HSV	Powers (2005)	39 ACG BAT+	PCR	p=0,027
PPV	Mohammadi (2012)	22 ACG BAT+	PCR	p=0,002
PVB19	Alvarez- Lafuente (2005)	57 ACG	PCR	p=0,007*
	Gabriel (1999)	50 ACG	PCR	p=0,0013
VZV	Nagel (2015)	70 ACG BAT- 93 ACG BAT+	IHC	p<0,001**
C. pneu.	Wagner (2001)	9 ACG	IHC ou PCR	p<0,0005
Burkholderia	Koenig (2012)	10 ACG	ELISA	p<0,0001

*Différence NS concernant la prévalence de PVB19 dans l'AT mais CV significativement plus élevée chez les patients comparé aux contrôles.

**Respectivement pour ACG BAT- comparé aux témoins et ACG BAT+ comparé aux témoins.

Tableau VII

Characteristics of GCA/PMR case and control populations from the Central and the North Denmark Region, 1997-2012.

Characteristic	Cases (%) (N = 7,225)	Controls (%) (N = 72,250)
Gender		
Female	4,648 (64.3)	46,480 (64.3)
Male	2,577 (35.7)	25,770 (35.7)
Age, y		
Range	50-102	49-102
Median (1 st , 3 rd quartile)	75 (67-81)	74 (67-81)
Mean	74	74
Comorbidities		
Chronic alcoholism-related diseases	89 (1.2)	1,088 (1.5)
Diabetes	546 (7.6)	4,021 (5.6)
Disorders of the immune system	18 (0.2)	201 (0.3)
Chronic kidney diseases	129 (1.8)	828 (1.1)
Malnutrition	53 (0.7)	453 (0.6)
Malignancies	717 (9.9)	8,162 (11.3)
Specific treatments		
Immunosuppressive treatment	209 (2.9)	1,364 (1.9)
Oral corticosteroid treatment	4,190 (58.0)	17,683 (24.5)

Tableau VIII

Crude and adjusted odds ratios (ORs) for GCA/PMR case and control populations associated with hospital-treated infection and community-based anti-infective prescription.

Exposure	Cases N (%)	Controls N (%)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Hospital-treated infection disease	2,714 (37.6)	22,271 (30.8)	1.36 (1.29-1.43)	1.13 (1.07-1.19)
Infections according to the system involved				
Nervous system	31 (0.4)	261 (0.4)	1.19 (0.82-1.73)	1.13 (0.77-1.66)
Cardiovascular system	46 (0.6)	308 (0.4)	1.50 (1.10-2.05)	1.29 (0.93-1.78)
Eyes, ears and mastoid process	157 (2.2)	1,287 (1.8)	1.23 (1.04-1.45)	1.11 (0.94-1.32)
Respiratory tract	934 (12.9)	7,273 (10.1)	1.33 (1.24-1.43)	1.01 (0.94-1.09)
Digestive system	952 (13.2)	7,911 (10.9)	1.24 (1.15-1.33)	1.08 (1.00-1.16)
Skin and musculoskeletal system	450 (6.2)	3,335 (4.6)	1.38 (1.24-1.52)	1.19 (1.07-1.33)
Urinary tract and genital system	740 (10.2)	5,655 (7.8)	1.35 (1.25-1.47)	1.18 (1.08-1.28)
Septic states	11 (0.2)	94 (0.1)	1.17 (0.63-2.19)	1.17 (0.61-2.24)
Other infectious diseases	15 (0.2)	141 (0.2)	1.07 (0.62-1.83)	1.14 (0.65-1.99)
Other bacterial infections	476 (6.6)	3,652 (5.1)	1.33 (1.20-1.47)	1.12 (1.01-1.24)
Infections according to the pathogen				
Bacteria	351 (4.9)	2,449 (3.4)	1.46 (1.30-1.64)	1.24 (1.10-1.40)
Virus	158 (2.2)	1,225 (1.7)	1.30 (1.10-1.53)	1.12 (0.94-1.34)
Fungal or parasites	68 (0.9)	531 (0.7)	1.28 (1.00-1.65)	1.08 (0.83-1.40)
All community-based anti-infective prescription	6,546 (90.6)	61,573 (85.2)	1.78 (1.63-1.94)	1.34 (1.23-1.47)
Specific subgroups of anti-infective prescription				
Used for respiratory tract infection	5536 (76.6)	50153 (69.4)	1.52 (1.43-1.61)	1.16 (1.09-1.24)
Used for urinary tract infection	2,526 (35.0)	23,543 (32.6)	1.13 (1.07-1.19)	0.99 (0.94-1.05)
Used for skin or soft tissue infection	1,051 (14.5)	9,535 (13.2)	1.13 (1.05-1.21)	0.94 (0.87-1.01)
Used for tuberculosis	11 (0.2)	67 (0.1)	1.65 (0.87-3.12)	1.19 (0.62-2.30)
Used for skin mycosis	22 (0.3)	145 (0.2)	1.52 (0.97-2.39)	1.19 (0.75-1.90)
Used for herpes zoster infection	417 (5.8)	3,174 (4.4)	1.34 (1.21-1.49)	1.19 (1.06-1.32)

* OR adjusted for diabetes, chronic alcoholism-related diseases, disorders involving the immune system, immunosuppressive treatment including corticosteroids, chronic kidney insufficiency, malnutrition and neoplasia.

Tableau IX

Crude and adjusted odds ratios (ORs) for GCA/PMR case and control populations associated with hospital-treated infection and community-based anti-infective prescription, excluding events occurring one year prior the index date.

Exposure	Cases N (%)	Controls N (%)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Hospitalization for an infectious disease	2,426 (33.6)	20,806 (28.8)	1.26 (1.19-1.32)	1.04 (0.98-1.10)
Infections according to the system involved				
Nervous system	26 (0.4)	247 (0.3)	1.05 (0.70-1.58)	0.99 (0.65-1.51)
Cardiovascular system	42 (0.6)	292 (0.4)	1.44 (1.04-2.00)	1.23 (0.88-1.72)
Eyes, ears and mastoid process	147 (2.0)	1,204 (1.7)	1.23 (1.03-1.46)	1.12 (0.93-1.34)
Respiratory tract	760 (10.5)	6,435 (8.9)	1.20 (1.11-1.30)	0.91 (0.84-0.99)
Digestive system	897 (12.4)	7,552 (10.5)	1.22 (1.13-1.31)	1.05 (0.98-1.14)
Skin and musculoskeletal system	379 (5.2)	3,095 (4.3)	1.24 (1.11-1.38)	1.07 (0.96-1.20)
Urinary tract and genital system	616 (8.5)	5,040 (7.0)	1.25 (1.14-1.36)	1.09 (1.00-1.20)
Septic states	11 (0.2)	94 (0.1)	1.17 (0.63-2.19)	1.17 (0.61-2.24)
Other infectious diseases	15 (0.2)	141 (0.2)	1.07 (0.62-1.83)	1.14 (0.65-1.99)
Other bacterial infections	407 (5.6)	3,282 (4.5)	1.26 (1.13-1.40)	1.07 (0.95-1.19)
Infections according to the pathogen				
Bacteria	277 (3.8)	2,141 (3.0)	1.31 (1.15-1.49)	1.11 (0.97-1.27)
Virus	143 (2.0)	1,113 (1.5)	1.29 (1.08-1.54)	1.13 (0.94-1.35)
Fungal or parasites	57 (0.8)	471 (0.7)	1.21 (0.92-1.60)	1.02 (0.77-1.36)
All anti-infective treatments	6,147 (85.1)	58,677 (81.2)	1.41 (1.31-1.52)	1.07 (0.99-1.16)
Specific subgroups of anti-infective treatments				
Used for respiratory tract infection	5,044 (69.8)	46,994 (65.0)	1.30 (1.23-1.38)	0.99 (0.94-1.06)
Used for urinary tract infection	2,178 (30.1)	21,204 (29.3)	1.05 (0.99-1.11)	0.92 (0.86-0.97)
Used for skin or soft tissue infection	874 (12.1)	8,151 (11.3)	1.09 (1.01-1.17)	0.91 (0.84-0.99)
Used for tuberculosis	10 (0.1)	55 (0.1)	1.82 (0.93-3.57)	1.31 (0.65-2.63)
Used for skin mycosis	18 (0.2)	133 (0.2)	1.36 (0.83-2.22)	1.06 (0.64-1.77)
Used for herpes zoster infection	366 (5.1)	2,751 (3.8)	1.36 (1.21-1.52)	1.20 (1.07-1.35)

* OR adjusted for diabetes, chronic alcoholism-related diseases, disorders involving the immune system, immunosuppressive treatment including corticosteroids, chronic kidney insufficiency, malnutrition and neoplasia.

Tableau X

Crude and adjusted odds ratios (ORs) for GCA/PMR case and control populations associated with hospital-treated infection and community-based anti-infective prescription, including only events occurring one year prior the index date.

Exposure	Cases, N (%)	Controls, N (%)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Hospitalization for an infectious disease	184 (8.7)	830 (3.9)	2.36 (1.99-2.79)	2.09 (1.76-2.48)
Infections according to the system involved				
Nervous system	3 (0.1)	5 (0.0)	6.00 (1.43-25.11)	6.65 (1.47-30.06)
Cardiovascular system	2 (0.1)	3 (0.0)	6.67 (1.11-39.90)	7.74 (1.24-48.31)
Eyes, ears and mastoid process	4 (0.2)	26 (0.1)	1.54 (0.54-4.41)	1.28 (0.44-3.76)
Respiratory tract	78 (3.7)	329 (1.5)	2.45 (1.90-3.15)	2.10 (1.62-2.72)
Digestive system	26 (1.2)	133 (0.6)	1.98 (1.29-3.02)	1.88 (1.22-2.90)
Skin and musculoskeletal system	22 (1.0)	84 (0.4)	2.63 (1.64-4.21)	2.44 (1.50-3.96)
Urinary tract and genital system	52 (2.4)	223 (1.0)	2.38 (1.75-3.24)	2.10 (1.53-2.88)
Septic states	0 (0.0)	0 (0.0)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
Other infectious diseases	0 (0.0)	0 (0.0)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
Other bacterial infections	30 (1.4)	141 (0.7)	2.14 (1.44-3.18)	1.77 (1.17-2.66)
Infections according to the pathogen				
Bacteria	28 (1.3)	109 (0.5)	2.59 (1.70-3.92)	2.39 (1.55-3.68)
Virus	8 (0.4)	37 (0.2)	2.16 (1.01-4.64)	1.69 (0.77-3.69)
Fungal or parasites	5 (0.2)	26 (0.1)	1.93 (0.74-5.06)	1.38 (0.51-3.70)
All anti-infective treatments	1,042 (49.0)	6,829 (32.1)	1.88 (1.72-2.06)	1.63 (1.48-1.79)
Specific subgroups of anti-infective treatments				
Used for respiratory tract infection	807 (38.0)	4,583 (21.6)	2.24 (2.04-2.46)	1.92 (1.74-2.12)
Used for urinary tract infection	277 (13.0)	2,374 (11.2)	1.20 (1.05-1.38)	1.09 (0.95-1.26)
Used for skin or soft tissue infection	78 (3.7)	639 (3.0)	1.23 (0.97-1.56)	1.05 (0.82-1.34)
Used for tuberculosis	1 (0.0)	5 (0.0)	2.00 (0.23-17.12)	1.49 (0.17-13.02)
Used for skin mycosis	2 (0.1)	6 (0.0)	3.34 (0.67-16.53)	3.15 (0.61-16.19)
Used for herpes zoster infection	23 (1.1)	158 (0.7)	1.36 (1.21-1.52)	1.20 (1.07-1.35)

* OR adjusted for diabetes, chronic alcoholism-related diseases, disorders involving the immune system, immunosuppressive treatment including corticosteroids, chronic kidney insufficiency, malnutrition and neoplasia (see Appendix for codes).

Tableau XI

Crude and adjusted odds ratios (ORs) for PMR or GCA subgroups and control populations associated with hospital-treated infection and community-based anti-infective prescription.

Exposure	GCA subgroup (N = 100)		PMR subgroup (N = 5100)		GCA + PMR subgroup (N = 2025)	
	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Hospitalization for an infectious disease	1.55 (1.01-2.37)	1.30 (0.83-2.04)	1.32 (1.24-1.40)	1.07 (1.00-1.14)	1.46 (1.33-1.61)	1.28 (1.16-1.41)
All anti-infective treatments	2.57 (1.00-6.61)	2.24 (0.85-5.87)	1.83 (1.65-2.03)	1.32 (1.19-1.48)	1.65 (1.41-1.92)	1.37 (1.17-1.60)
Hospitalizations for infections excluding events occurring one year prior the index date	1.48 (0.96-2.28)	1.22 (0.77-1.93)	1.23 (1.15-1.30)	1.00 (0.94-1.07)	1.32 (1.20-1.46)	1.15 (1.04-1.27)
All anti-infective treatments excluding events occurring one year prior the index date	2.17 (0.96-1.52)	1.93 (0.84f-4.46)	1.45 (1.33-1.59)	1.05 (0.95-1.15)	1.31 (1.14-1.50)	1.09 (0.95-1.25)

* OR adjusted for diabetes, chronic alcoholism-related diseases, disorders involving the immune system, immunosuppressive treatment including corticosteroids, chronic kidney insufficiency, malnutrition and neoplasia (see Appendix for codes).

Tableau XII

Crude and adjusted odds ratios (ORs) for positive or negative temporal artery biopsy (TAB) subgroups and control populations associated with hospital-treated infection and community-based anti-infective prescription.

Exposure	GCA patient subgroup with negative TAB (N = 1615)		GCA patient subgroup with positive TAB (N = 510)	
	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Hospitalization for an infectious disease	1.66 (1.49-1.84)	1.41 (1.26-1.57)	0.96 (0.79-1.18)	0.92 (0.74-1.13)
All anti-infective treatments	1.88 (1.57-2.25)	1.53 (1.27-1.84)	1.20 (0.90-1.60)	1.07 (0.80-1.44)
Hospitalizations for infections excluding events occurring one year prior the index date	1.50 (1.35-1.67)	1.26 (1.13-1.41)	0.86 (0.70-1.07)	0.81 (0.65-1.01)
All anti-infective treatments excluding events occurring one year prior the index date	1.53 (1.30-1.79)	1.26 (1.07-1.49)	0.88 (0.68-1.14)	0.78 (0.60-1.02)

* OR adjusted for diabetes, chronic alcoholism-related diseases, disorders involving the immune system, immunosuppressive treatment including corticosteroids, chronic kidney insufficiency, malnutrition and neoplasia (see Appendix for codes).

Tableau XIII

Risque infectieux après diagnostic d'une ACG. Synthèse de la littérature.

Etude	Cas/témoins	Suivi [‡]	Infection(s)	Résultats
(61)	204/407 ^a	7,7	Episode de zona.	Pas d'augmentation significative du risque de zona : HR=1,22 (IC95% 0,71-2,08).
(58)	1664/8078 ^b	3,6	Voies aériennes basses, voies urinaires, états septiques (sepsis, sepsis sévère et choc septique).	Augmentation du risque d'infections des voies aériennes basses : RR=1,48 (IC95% 1,34-1,96). Augmentation du risque d'infections des voies urinaires: RR=1,27 (IC95% 1,10-1,46). Pas de différence concernant le nombre d'états septiques.
(60)	245 /245 ^a	9,7	Bactériémie, arthrite septique, voies urinaires, pneumopathie, ostéomyélite, peau et des tissus mous, gastro-intestinales, autres infections (incluant ostéomyélite, méningite virale, grippe, infection virale aigue, zona, fièvre aigue d'origine indéterminée).	Pas de différence sur la survenue d'infections toutes causes confondues: RR=0,94 (IC95% 0,74-1,18). Augmentation significative des infections gastro-intestinales : RR=2,50 (IC95% 1,36-4,99). Augmentation significative des infections urinaires seulement les 6 premiers mois: RR=5,36 (IC95% 1,29-76,43).
(3)	4671/9310 ^c	-	Evaluer les effets secondaires des GC. Liste des infections recueillies non détaillées.	Muguet buccal et œsophagien : RR=3.7 (CI95% 2,23-6,03). Zona : RR=2.6 (CI95% 1,57-4,15). Candidose : RR=2,3 (IC95% 1,36-3,75).

(55)	199/194 ^a	8,2	Toutes infections comprises dans le chapitre I de l'ICD-9 CM (« certaines infections et maladies parasitaires ») et conduisant à une hospitalisation.	Augmentation significative du nombre d'hospitalisation toutes causes confondues : RR=1,13 (IC95% 1,02–1,25). Mais pas de différence sur le nombre d'hospitalisation pour causes infectieuses : RR=0,96 (IC95% 0,49-1,87).
(59)	486/486 ^d	4,9	Infections conduisant à une hospitalisation : choc septique, colite infectieuse, pneumonie, pyélonéphrite, tuberculose, infection cutanée, ostéoarticulaire ou des voies biliaires, autres infections (non spécifiées).	Augmentation significative de l'incidence des infections sévères seulement la première année suivant le diagnostic d'ACG : 11,1 vs 5,9/100 patients/an (incidence rate ratio=2,1 ; IC95% 1,2-3,4).

‡ : Médiane du suivi en année

^a : Rochester Epidemiology Project

^b : Health Improvement Research Network

^c : UK-based clinical practice research datalink

^d : Groupe étude de l'artérite à cellules géantes

Tableau XIV

Mortalité secondaire aux infections dans l'ACG. Revue de la littérature.

Etude	Cas/témoins	Mortalité	Cause de décès
(62)	225/ ?	Pas d'augmentation de la mortalité (SMR = 0,99; IC 95% : 0,77-1,25).	Les infections sont la première cause de décès durant la première année du suivi.
(56)	1787/33953 ^a	Augmentation de la mortalité durant la période de suivi [0-2 ans] (RR = 1,17; IC 95% : 1,01-1,36) et la période [>10 ans] (RR = 1,2; IC 95% : 1,05-1,41).	Pas d'augmentation du risque de mortalité secondaire à une infection.
(57)	9311/8194316 ^b	Patients avec ACG hospitalisée ont une mortalité plus faible (OR = 0,73; IC 95% : 0,66-0,81).	Diminution de la mortalité hospitalière après admission pour une pneumonie (OR = 0,74; IC 95% : 0,63-0,88).
(59)	486/486	Mortalité globale similaire pour les patient avec GCA inclus après 1997 (HR = 1,3; IC 95% : 0,7-2,3).	Mortalité secondaire à une infection significativement augmentée chez les patients avec ACG (p<0,0001).

a : Danish National Pathology Registry

b : Nationwide Inpatient Sample Database

6. MATERIELS SUPPLEMENTAIRES

Appendix I

List of all collected infections in the study (ICD-10 codes and equivalence ICD-8 codes).

ICD-10 code	ICD-8 code
A00-B99	000-018, 020-037, 039-065, 067-134
D73.3, E06.0, E06.9, E32.1	
G00-G02, G04-G07	320, 322-323
H00, H01.0, H03.0-H03.1, H04.0, H04.3, H05.0, H06.1, H10, H13.1, H19.1-19.2, H22.0, H32.0, H44.0, H60.0-H60.3, H62.0-H62.4, H65.0, H66, H67, H68.0, H70, H73.0, H75.0, H94.0	361-362, 364, 366.00, 367.00, 368.00, 368.05, 369.00-369.01, 380-384
I00-I02, I30.1, I32.0-I32.1, I33.0, I38, I39.8, I40.0, I41.0-I41.2, I43.0, I52.0-I52.1, I68.1, I98.1	390-391, 420-424
J00-J06, J09-J18, J20-J22, J34.0, J36, J39.0-J39.1, J44.0, J85-J86	034, 460-466, 470-474, 480-486, 501, 503, 508.00-508.3, 508.5, 510, 513
K04.0, K04.6-K04.7, K05.2, K11.2-K11.3, K12.2, K23.0-K23.1, K35, K37, K57.0, K57.2, K57.4, K57.8, K61, K63.0, K65.0, K67, K75.0-K75.1, K77.0, K80.0, K80.3-K80.4, K81.0, K83.0, K85.9, K93.0-K93.1	522.59, 527.39, 528.39, 530-542, 567, 569, 572, 575, 577.03
L00-L03, L05-L08	566.00, 680-686
M00-M03, M46.3, M46.5, M49.0-M49.3, M60.0, M63.0-M63.2, M65.0-M65.1, M71.0-M71.1, M68.0, M86.0-M864, M86.8-M86.9, M90.0-M90.2	710-711, 720, 732.99
N10-N12, N13.6, N15.1, N16.0, N29.1, N30.0, N33.0, N34.0-N34.1, N39.0, N41, N43.1, N45, N48.1-N48.2, N49, N51, N61, N70-77	590, 595, 599.00, 599.06, 597.03, 601, 604, 612-614, 616, 620, 622, 626.49
R57.2, R65.0-R65.1, R75	038
T80.2, T81.4, T82.6-T82.7, T83.5-T83.6, T84.5-T84.7, T85.7, T88.0	997.69, 998.59, 998.79, 999.39

Appendix II

Infectious diseases according to systems or organs involved (ICD-10 codes and equivalence ICD-8 codes).

System or organ	ICD-10 code
Infections of the nervous system	A80-A89, G00-G02, G04-G07
Infections of the cardio-vascular system	I00-I02, I30.1, I32.0-I32.1, I33.0, I38, I39.8, I40.0, I41 I52.0-I52.1, I68.1, I98.1
Infections of eyes and adnexa, the ear and mastoid process	H00, H01.0, H03.0-H03.1, H04.0, H04.3, H05.0, H06.1 H19.1-19.2, H22.0, H32.0, H44.0, H60.0-H60.3, H62.0- H66, H67.0-H67.1, H70, H73.0, H75.0, H94.0
Infections of respiratory tract	J00-J06, J09-J18, J20-J22, J34.0, J36, J39.0-J39.1, J44.0,
Infections of the digestive system	A00-A09, B15-B19, K04.0, K04.6, K04.7, K05.2, K11.2 K23.0-K23.1, K35, K37, K57.0, K57.2, K57.4, K57.8 K65.0, K67, K75.0-K75.1, K77.0, K80.0, K80.3-K80.4, K85.9, K93.0-K93.1
Infections of the skin, subcutaneous tissue and musculoskeletal system	A46, L00-L03, L05-L08, M00-M03, M46.3, M46.5, M60.0, M63.0-M63.2, M65.0-M65.1, M68.0, M71.0 M90.0-M90.2
Infections of the urinary tract, male and genital system, sexually transmitted infections	A50-A64, N10-N12, N15.1, N16.0, N29.1, N30.0, N33.0 N39.0, N41, N43.1, N45, N48.1-N48.2, N49, N51, N61, N
SIRS, severe sepsis and septic shock	R57.2, R65.0-R65.1
Other infectious diseases (other virus and parasitic infections, infections following transfusion or surgical procedures)	A92-A99, B00-B09, B20-B89, B97, D73.3, E06.0, E06. T80.2, T81.4, T82.6-T82.7, T83.5-T83.6, T84.5-T84.7, T8
Other bacterial infection	A15-A19, A20-A45, A47-A49, A65-A79, B95-B96, B98

Appendix III

Infections according to pathogens (ICD-10 codes and equivalence ICD-8 codes).

Pathogen	ICD-10 code	ICD-8 code
Bacteria	A00-A05, A15-A56, A65-A79, B95-B96, B98	000-005, 010-019, 020-039, 080-083, 088-089, 091-098, 100-104
Virus	A08, A60, A80-A89, A92-A99, B00-B09, B15-B19, B20-B34, B97	040-057, 060-065, 067-068, 070-079
Fungal or parasite	A06-A07, A59, B35-B89	006-007, 084-087, 110-117, 120-133

Appendix IV

Anti-infective treatments typically used for common community infections (ATC codes).

Community infection	Anti-infective treatment (ATC code)
Respiratory tract bacterial infection	Phenoxymethylpenicillin (J01CE02) Pivampicillin (J01CA02) Amoxicillin (J01CA04) Amoxicillin and enzyme inhibitor (J01CR02) Erythromycin (J01FA01) Roxithromycin (J01FA06) Clarithromycin (J01FA09)
Urinary tract bacterial infection	Pivmecillinam (J01CA08) Sulfamethizole (J01EB02) Trimethoprim (J01EA01) Sulfamethizole and Trimethoprim (J01EE01) Nitrofurantoin (J01XE01)
Skin or soft tissue bacterial infection	Dicloxacillin (J01CF01) Flucloxacillin (J01CF05)
Tuberculosis	Antimycobacterial (J04A)
Skin mycosis	Ketoconazole (J02AB02)
Herpes recurrence	Aciclovir (J05AB01)

Appendix V

List of all confounders in the study (ICD-10 codes and equivalence ICD-8 codes, or ATC codes).

Confounder	ICD-10 code	ICD-8 code	ATC code
Chronic alcoholism-related disorders	E24.4, F10.1-F10.9, G31.2, G62.1, G72.1, I42.6, K29.2, K70, K85.2, K86.0, Z50.2, Z71.4, Z72.1	291, 303, 571.09, 571.10, 577.10, 860, 979, 980	
Diabetes	E10-E14, H28.0, H36.0, G59.0, G63.2, M14.2, N08.3	249, 250	
Disorders involving the immune system	D70-D72, D73.0, D80-D84, D89	288, 289	
Chronic kidney diseases*	I12.0, I13.1, I13.2, N02, N03, N05-N07, N08.3, N18, N19, N26, Z94.0	403, 404, 582-584	
Malnutrition	E40-E64	260-269	
Malignancies	C00-C97	140-208	
Immunosuppressive treatment			L01-L04
Oral corticosteroid treatment			H02AB, H02B

* Defined from diagnosis of chronic glomerulonephritis, chronic tubule intestinal nephropathy, diabetic and hypertensive nephropathy, renal sclerosis and chronic renal failure.

RESUME

Une immunité performante serait-elle prédictive d'une artérite à cellules géantes ou d'une pseudo-polyarthrite rhizomélique ? Une étude cas-témoin basée sur la population Danoise.

Introduction. Un système immunitaire performant pourrait jouer un rôle majeur dans la physiopathologie de l'artérite à cellules géantes et de la pseudo-polyarthrite rhizomélique (ACG/PPR). L'objectif de cette étude est de prouver qu'une immunité performante, ou « hyper-immunité », évaluée par un faible nombre d'antécédents infectieux, est prédictive de la survenue d'une ACG/PPR.

Méthode. Nous avons réalisé une étude cas-témoin incluant tous les patients avec une ACG/PPR diagnostiquée entre 1997 et 2012 dans les régions du Nordjylland et du Midtjylland au Danemark. Pour chaque cas, nous avons sélectionné 10 sujets contrôles issus de la population générale et appariés sur le sexe, l'âge au diagnostic, le lieu de résidence ainsi que le nombre d'années vécues dans la région. Chaque infection traitée en hospitalisation ou délivrance d'un traitement anti-infectieux en pharmacie de ville avant le diagnostic d'ACG/PPR a été collecté à l'aide de bases de données nationales. Nous avons utilisé un modèle de régression logistique pour estimer les odds ratios (OR) ajustés sur l'existence d'un diabète, la prise de traitement immunosuppresseur ou d'autres facteurs confondants.

Résultats. Nous avons inclus 7225 patients avec ACG/PPR et 72250 témoins. Après ajustement sur les facteurs confondants, il existait une association entre un antécédent d'hospitalisation pour le traitement d'une infection ou de délivrance d'un traitement anti-infectieux en pharmacie de ville et la survenue d'une ACG/PPR (OR ajusté = 1,13; IC 95% : 1,07-1,19 et 1,34; IC 95% : 1,23-1,47). Cette association prédominait pour les événements infectieux survenus l'année précédant le diagnostic d'ACG/PPR et n'était plus significative après exclusion des événements infectieux survenant au-delà.

Conclusion. Nos résultats ne soutiennent pas l'existence d'une « hyper-immunité » chez les patients avec ACG/PPR. A l'inverse, l'ACG/PPR est précédée d'une discrète augmentation du risque d'infection, prédominant l'année précédant le diagnostic.

Mots clés. Artérite à cellules géantes, pseudopolyarthrite rhizomélique, infection, système immunitaire.

Does low risk of infections as a marker of effective immunity predict increased risk of subsequent giant cell arteritis or polymyalgia rheumatica? A danish population-based case-control study

Objective: It has been suggested that hyper-effective immune system, or "hyper-immunity" is central in the pathogenesis of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica (GCA/PMR). We examined if a low risk of infections as a marker of increased immunity predicts individuals' subsequent risk of GCA/PMR.

Methods: We conducted a population-based case-control study including all patients with incident GCA/PMR diagnosed between 1997 and 2012 in Northern Denmark. For each case, we selected 10 population controls matched on gender, age, place of residence, and time spent in the region. Prior hospital-treated infection and community-based anti-infective prescriptions before the GCA/PMR index date were assessed in population-based registries. We used conditional logistic regression to compute odds ratios (OR) of GCA/PMR while adjusting for comorbidities, immunosuppressive treatment and other potential confounders.

Results. We included 7,225 GCA/PMR cases and 72,250 controls. After adjustment for confounders, patients with hospital-treated infection or community anti-infective use had a higher risk of developing subsequent GCA/PMR (aOR = 1.13, 95% CI: 1.07-1.19 and 1.34, 95% CI: 1.23-1.47, respectively). This association predominated for infections occurring the year previous GCA/PMR (aOR = 2.09, 95% CI: 1.76-2.48 and 1.63, 95% CI: 1.48-1.79, respectively) and was not significant when we excluded infections occurring the year previous GCA/PMR (aOR = 1.04, 95% CI: 0.98-1.10 and 1.07, 95% CI: 0.99-1.16, respectively).

Conclusion. These results do not support the presence of previous "hyper-immunity" in GCA/PMR. Instead, GCA/PMR tends to be preceded by a slightly increased risk of infection, even more than one year before diagnosis.

Keywords. Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, infection, immune system.