



HAL
open science

Étude des évènements cortico-induits chez des patients traités par Tocilizumab et/ou corticoïdes pour une artérite a cellules géantes au CHU de Nîmes

Cyril Dumain

► **To cite this version:**

Cyril Dumain. Étude des évènements cortico-induits chez des patients traités par Tocilizumab et/ou corticoïdes pour une artérite a cellules géantes au CHU de Nîmes. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03432849

HAL Id: dumas-03432849

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03432849>

Submitted on 17 Nov 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Cyril DUMAIN

Le lundi 4 octobre 2021

ETUDE DES EVENEMENTS CORTICO-INDUITS CHEZ DES PATIENTS TRAITES PAR
TOCILIZUMAB ET/OU CORTICOÏDES POUR UNE ARTERITE A CELLULES GEANTES AU
CHU DE NIMES

Directeur de thèse : Docteur Jonathan BRONER

JURY

Président :

Professeur Philippe GUILPAIN

Assesseurs :

Professeur Benoit de WAZIERES

Professeur Pierre FESLER

Docteur Jonathan BRONER

Docteur Radjiv GOULABCHAND

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Cyril DUMAIN

Le lundi 4 octobre 2021

ETUDE DES EVENEMENTS CORTICO-INDUITS CHEZ DES PATIENTS TRAITES PAR
TOCILIZUMAB ET/OU CORTICOÏDES POUR UNE ARTERITE A CELLULES GEANTES AU
CHU DE NIMES

Directeur de thèse : Docteur Jonathan BRONER

JURY

Président :

Professeur Philippe GUILPAIN

Assesseurs :

Professeur Benoit de WAZIERES

Professeur Pierre FESLER

Docteur Jonathan BRONER

Docteur Radjiv GOULABCHAND

Liste du corps enseignant

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUI TER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISI ER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

Docteurs Emérites

PRAT Dominique
PUJOL Joseph

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 – 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgievasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecinevasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologiemédicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
TOUITOU Isabelle	Génétique

VANDE PERRE Philippe Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia

Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine

Nutrition

AZRIA David

Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria

Pédopsychiatrie ; addictologie

BLANC Pierre

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric

Chirurgie viscérale et digestive

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CAMBONIE Gilles

Pédiatrie

CAMU William

Neurologie

CANOVAS François

Anatomie

CAPTIER Guillaume

Anatomie

CARTRON Guillaume

Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume

Cardiologie

CHANQUES Gérald

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

CORBEAU Pierre

Immunologie

COULET Bertrand

Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DADURE Christophe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAUVILLIERS Yves

Physiologie

DE TAYRAC Renaud

Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DE VOS John

Histologie, embryologie et cytogénétique

DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgievasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecinevasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie

SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie

**MCU-PH de 2^{ème}
classe**

BERGOUGNOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maitres de Conférences des Universités

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 – 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUICHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 – 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUREUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESSE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI El Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

Remerciements

Ce travail constitue la consécration de 11 années d'un total investissement.

Ces années furent souvent agréables, parfois difficiles mais toujours enrichissantes.

Je n'ai toujours pas de réponse précise à la question : « Pourquoi la médecine ? », de surcroît : « Pourquoi la médecine interne ? ». D'aucuns diraient « pourquoi pas ! » mais cela serait éloigné de la réalité.

Certainement pas par défaut, probablement par vocation et surtout conviction, celle de mettre ses aptitudes au service d'un bien commun : la santé.

Ce chemin n'est pas de tout repos, les frustrations sont nombreuses entre la méconnaissance et l'oubli mais la médecine est un art dynamique où rien n'est figé notamment la connaissance. Cela en est d'ailleurs le principal attrait, celui de pouvoir se perfectionner au quotidien et d'évoluer intrinsèquement.

La médecine interne où cohabitent sans hiérarchisation le commun de par sa fréquence et la rareté donnent à cette spécialité tout son charme.

Je ne sais pas si la réussite tient tant du chemin parcouru que de l'accomplissement de ce DES quoi qu'il en soit, en ce jour, mon plaisir est entier !

Cet itinéraire médical ne s'est pas déroulé dans la solitude d'où l'intérêt de cette partie !

« Une âme délicate est gênée de savoir qu'on lui doit des remerciements, une âme grossière, de savoir qu'elle en doit »

Friedrich NIETZSCHE

Je ne suis pas gêné mais j'ai, effectivement, beaucoup de personnes à remercier !

Un grand merci ...

A mon jury de thèse

Au Professeur GUILPAIN d'avoir accepté de présider ce jury de thèse, pour son enseignement notamment sur l'immunologie et les vascularites des petits vaisseaux.

Au Professeur de WAZIERES pour sa formation sur la médecine gériatrique et l'examen affiné de la main, pour l'opportunité saisie d'écrire mes premiers articles médicaux dans la revue de gériatrie.

Au Professeur FESLER pour sa disponibilité, sa gestion pertinente de la filière et de notre formation, mon regret étant de ne pas être passé en médecine interne à l'hôpital Lapeyronie (l'internat serait-il trop court ?).

Au Docteur BRONER, mon directeur de thèse, toujours de bon conseil, ton pragmatisme aura été décisif dans la réussite de cette étude. Malgré ton activité à la PASS, ton rôle de référent de la filière médecine interne-ophtalmologie, tes nombreuses consultations et le rôle plus récent de chef de service, tu es la preuve que l'on peut s'investir assidûment dans de nombreux projets sans sacrifier pour autant sa vie personnelle. Quelle déception cependant de ne pas pouvoir mettre davantage en avant nos connaissances encyclopédiques sur les films d'action (peut-être une idée pour un nouveau projet ...).

Au Docteur GOULABCHAND, co-directeur de thèse, pour son soutien sans faille et la confiance qu'il m'a accordée en me confiant ses patients d'Alès et d'ailleurs. Tes qualités sont connues de tous, tu es un exemple à suivre. Si un jour nous souhaitons diversifier notre activité, nous pourrions toujours ouvrir un bar-restaurant aux alentours d'Alès et l'appellerons « Entre nous ». La cuisinière est déjà toute trouvée !

A l'équipe de médecine interne du CHU de Nîmes

Au Docteur ARNAUD, la preuve au quotidien que « la médecine est un art au carrefour de plusieurs sciences » (G. CANGUILHEM). C'est un réel plaisir de te côtoyer au quotidien, je me perfectionne chaque jour un peu plus à ton contact.

A Maud, Redwann et Jan, pour les bons moments partagés notamment entre midi et deux à déguster les pâtisseries élaborées amoureusement par nos externes.

Au reste de l'équipe médicale et paramédicale qui donne à ce stage une ambiance si familiale et l'envie d'y rester. Concernant les membres de l'équipe médicale, je pense que nous sommes en nombre pour envisager de créer un Boys Band proche des Jackson Five avec davantage de diversité.

A l'équipe du service MIPPU (Marielle, Lorris et Guillaume) pour votre sympathie contribuant activement à l'ambiance qui règne dans notre unité.

A ma famille

A Christine, Dominique, Francine et Philippe, votre soutien multimodal n'aura pas été de trop pour gravir les différents échelons scolaires, universitaires et ceux jusqu'à ma vie d'adulte.

A Francis, Myriam et mes cousins, pour les repas de famille certes trop peu nombreux mais toujours agréables, riches en jeux et pour l'émulation positive qui émane de vos réussites respectives.

A René et Lulu, pour votre soutien et l'apprentissage sérieux de la minutie.

Aux « belges », qu'il me tarde de revoir, car l'ambiance en votre compagnie y est toujours chaleureuse.

A mes amis d'ici ...

A Eddine mon jumeau maléfique, un alliage parfait entre la connaissance, l'humanité et l'humour « OSS-ien », un grand consommateur d'arabica et d'ordonnanciers. A Ophélie pour les bons moments passés et futurs à discuter (un peu) de médecine mais surtout d'autres sujets ésotériques (quid du néodruidisme dans nos sociétés modernes où la technè s'oppose à la nature ?). A Sophie pour ta gentillesse et ta disponibilité. A Simon pour ta bonne humeur à toute épreuve. A Soraya pour ton abnégation sans faille. A Clément pour ta folie contagieuse. A Anne-Sophie et Charlotte d'avoir rendu les allers-retours Montpellier-Nîmes moins monotones. A Cécile et David pour nos discussions sportives. A Cécile pour sa science si précise de la marche au pas en musique. A nos chers voisins, Eulalie et Adam, pour les instants canins partagés.

A l'ensemble de mes co-internes d'avoir rendu cet internat si plaisant malgré les difficultés et à tous ceux avec qui j'ai partagé de bons moments au cours de mon cursus.

Et d'ailleurs

A Amaury, mon binôme de l'externat, depuis notre première garde riche en sutures c'est toujours un plaisir d'échanger avec toi quel qu'en soit le sujet. Tu manies à part égale, la science du détail et la corde à sauter. A Bertrand, double doctorant et père de famille émérite, toujours disponible, un autre exemple à suivre. A Tristan, toujours de bon conseil, avec qui j'ai surmonté la P1.

A Valentine pour ton énergie débordante toujours vivifiante. A Hélène P. pour ton amitié si précieuse et ta détermination à nous maintenir « groupir ». A Thibaut pour ton hospitalité, les soirées nancéiennes auraient certainement eu une saveur différente dans un autre appartement que le tien. A Geoffrey B. pour ton humour si inspirant. A Geoffrey D. pour tes analyses footballistiques ou politiques toujours pertinentes. A Anais, B« la mama » dévouée de notre équipe. Au reste de la troupe qui fait de cette bande une si belle famille.

Aux néo-strasbourgeois pour les nombreuses soirées toujours animées et les bons moments partagés.

A mes amis du lycée, présents à la genèse de mes ambitions médicales, pour les souvenirs savoureux partagés.

Aux guyanais notamment Marine, Mathieu et Ruben sans qui le séjour en Guyane aurait eu une autre saveur (Bon ti kote en Amazonie).

A l'équipe des Domaines à Nancy pour l'ambiance chaleureuse qui a fait de cet emploi alternatif une échappatoire bienvenue.

Aux équipes médicales et paramédicales

De la clinique Bonnefon à Alès notamment à Fred et Patrick, vous m'avez permis de m'acclimater sans difficulté à mon nouveau rôle d'interne. J'ai beaucoup appris !

De neurologie du CHU de Nîmes, pour l'initiation exhaustive de l'art neurologique, assister au staff du vendredi était un véritable plaisir (non) coupable.

De gériatrie du CHU de Nîmes où j'ai peaufiné ma gestion du patient gériatrique. La vaseline et les piles de rechange ne sont jamais de trop.

De médecine interne du CHU de Montpellier, notamment le Professeur Le QUELLEC pour son enseignement au lit du malade, le raisonnement médical est bien l'essence du soin. Je sais maintenant que ces patients existent (cumul de maladies rares).

De maladies infectieuses du CH de Cayenne pour ce stage si singulier où j'ai pu diversifier mes activités (consultation, avis, CDPS ...), m'enrichir médicalement notamment sur la médecine tropicale et surtout intellectuellement, la Guyane étant pleine de ressources.

De l'équipe de réanimation médicale du CHU de Montpellier, pour ce voyage immersif en terre inconnue.

D'hématologie de la Clinique du Parc à Montpellier, Jeremy, Marjorie et Carole, vous m'avez beaucoup appris, je n'aurais pas été contre quelques mois supplémentaires en votre compagnie.

De rhumatologie du CHU de Montpellier, pour l'enseignement de l'art des ponctions/infiltrations et l'approche pragmatique des patients douloureux.

Aux femmes de ma vie

A ma grand-mère, soutien infaillible depuis toujours, ta confiance aura été un moteur constant dans ma réussite scolaire, professionnelle et personnelle.

A ma mère sans qui rien n'aurait été possible. Cette thèse et le titre de Docteur est une victoire à partager. Merci pour ton apprentissage de la rigueur, de la ténacité, du pragmatisme, et de tant d'autres aptitudes essentielles dans le métier de médecin mais aussi dans la vie. On dit parfois que l'on ne choisit pas sa famille. Cependant, « qu'une alternative pareille, un de ces quatre jours, m'échoie, c'est, j'en suis convaincu, [toi] qui sera[s] l'objet de mon choix » (G. Brassens), pour former ce beau « duo dynamique ».

A Dorine, « la femme » comme dirait Sherlock H., celle qui m'accompagne (et me supporte) depuis maintenant 7 années riches en débats, voyages, repas gastronomiques, rires ... tu es un rouage essentiel dans cette réussite professionnelle mais celle qui compte le plus est personnelle. Nous avons trouvé notre équilibre entre « chiens et loups ». Bien que le terme « meute » soit idoine, celui de famille est plus adéquat surtout si elle s'agrandit. Comme l'a si bien dit notre amie Rosemonde GERARD : « chaque jour je t'aime davantage, aujourd'hui plus qu'hier et bien moins que demain ».

Je n'oublie pas pour autant Rosie qui me rappelle chaque jour l'importance du jeu dans la vie.

A mes confrères qui ont rendu cette discipline si riche et passionnante

A BABINSKI, BARTER, BEHCET, BERNARD, CHARCOT, COX, CUSHING, FABRY, FRACASTORO (*Syphilis Sive Morbus Gallicus* ou *le mal français*), HIPPOCRATE, HODGKIN, HORTON (bien entendu !), JENNER, KAHLER, KOCH, PASTEUR, POTT, TAKAYASU, TROUSSEAU, ...

A mes sources d'inspiration réelles ou fictives qui influencent en partie la personne que je suis...

Sommaire

Liste des abréviations	1
1) Introduction générale	2
a) Préambule	2
b) Histoire	2
c) Epidémiologie	4
d) Physiopathologie de l'artérite à cellules géantes	4
e) Physiologie et mode d'action de la corticothérapie	6
f) Physiologie et mode d'action du tocilizumab	8
g) Clinique et diagnostic	9
h) Traitements et complications	11
i) Problématique	16
2) Thèse article	17
TOCILIZUMAB AND STEROID-INDUCED SIDE-EFFECTS IN GIANT CELL ARTERITIS	
a) Introduction	17
b) Matériel et méthodes	17
c) Résultats	19
d) Discussion	27
e) Conclusion	33
3) Commentaire	34
4) Bibliographie	37
5) Serment d'Hippocrate	44

Liste des abréviations

ACG / GCA	artérite à cellules géantes / giant cell arteritis
ACR	american college of rheumatology
AVC	accident vasculaire cérébral
BAT / TAB	biopsie de l'artère temporale / temporal artery biopsy
ECl	événement cortico-induit
ECVM	événement cardiovasculaire majeur
GC	glucocorticoïdes
GRACG	groupe de recherche sur l'artérite à cellules géantes
LVV	large vessel vasculitis
MACE	major adverse cardiac events
PPR / PMR	pseudopolyarthrite rhizomélique / polymyalgia rheumatica
PR / RA	polyarthrite rhumatoïde / rheumatoid arthritis
SISE	steroid-induced side effects
TCZ	tocilizumab
TEP / PET	tomographie par émission de positons / positron emission tomography

1) Introduction générale

a) Préambule

La maladie de Horton ou artérite à cellules géantes (ACG) est une vascularite touchant les gros vaisseaux d'après la classification de Chapel Hill (1).

b) Histoire

Les premières descriptions sont faites par Hutchinson en 1890 puis par Bayard Taylor Horton, Magath et Brown en 1932 suite aux observations de patients rapportant des signes généraux et des céphalées avec une artère temporale douloureuse (2). Gilmour en 1941 démontre que la maladie ne touche pas que les artères temporales et introduit le terme d'artérite à cellules géantes (3).

En 1960 dans leur publication « Giant-cell arteritis or, arteritis of the aged » J. W Paulley et J. P. Hughes en énumèrent les multiples présentations cliniques : la « classique » artérite temporale associant céphalées, hyperesthésie du scalp, anomalie clinique de l'artère temporale et les possibles complications ophtalmologiques ; céphalées isolées ; névralgie faciale ; syndrome confusionnel ; atteinte ophtalmologique isolée ; ischémie cardiaque ; arthromyalgies ; atteinte de la sphère oto-rhino-laryngologique (otalgie, vertiges, surdité) ; accidents vasculaires cérébraux (AVC) ; cachexie et vomissements ; syndrome méningé ; fièvre d'origine indéterminée ; polyarthrite ; syndrome de l'arc aortique (4). Cet article témoigne de la complexité de cette maladie et de l'actualité de la réflexion devant les cas d'ACG dans sa forme non classique.

L'American College of Rheumatology (ACR) a établi en 1990 des critères de classification à partir de séries rétrospectives (**Tableau 1**). D'autres critères ont été proposés comme ceux du GRACG (groupe de recherche sur l'artérite à cellules géantes) en 1998 repris depuis dans la littérature, comportant d'autres items tels que la réponse rapide à la corticothérapie (72h), la symptomatologie visuelle, les signes généraux, l'atteinte rhizomélique et soulignant l'importance d'éliminer d'éventuels diagnostics différentiels (5).

Tableau 1 : Critères de l'American College of Rheumatology, 1990

Les patients doivent présenter au moins 3 critères parmi les cinq suivants :

- Age au début de la maladie \geq 50 ans
- Céphalées d'apparition récente (nouveau début ou nouveau type de céphalées)
- Anomalie de l'artère temporale à la palpation (induration ou diminution du pouls non due à l'artériosclérose des artères cervicales)
- Vitesse de sédimentation supérieure à 50 mm à la première heure (méthode Westergren)
- Biopsie de l'artère temporale anormale montrant une vascularite caractérisée par la prédominance d'une infiltration par des cellules mononucléées ou par un granulome inflammatoire, habituellement avec des cellules géantes

Sensibilité 93,5% et spécificité 91,2%

La biopsie d'artère temporale (BAT) est l'examen diagnostique de référence. La constatation par *Blockmans et al.* d'un hypermétabolisme des parois artérielles à la tomographie par émission de positons au 18F-fluorodéoxyglucose couplée au scanner (TEP) est plus récente et date de 1999 (6).

Le traitement historique est la corticothérapie. Celle-ci a été découverte par Edward Kendall dans les années 30 sous le nom de « composé E ». C'est en 1948 que sa première utilisation thérapeutique est réalisée par Philip Hench chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde (PR). Horton est le premier à en avoir fait usage dans l'ACG. La première publication énumérant les effets secondaires de ce « miracle moderne » date de 1950 (7). La question de l'épargne cortisonique a conduit secondairement à l'essai de plusieurs thérapeutiques avec des réponses variables (methotrexate, abatacept, anakinra etc) (8).

Plus récemment le tocilizumab (TCZ), un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'interleukine 6 (IL-6), approuvé au Japon en 2005 pour le traitement de la maladie de Castleman et depuis utilisé dans d'autres pathologies (PR, maladie de Still, syndrome de relargage cytokinique secondaire à l'utilisation des CAR T Cells ou plus récemment pour la COVID-19), a fait ses preuves dans la prise en charge de cette vascularite (9). La première série descriptive de cas de *Seitz et al.* date de 2011 (10). Les études de Villiger en 2016 et Stone en 2017 ont posé les bases de l'utilisation de cette biothérapie anti-IL6 (11)(12).

La question actuelle est d'en déterminer la place exacte dans la prise en charge du patient.

c) Epidémiologie

L'ACG concerne principalement les sujets âgés de plus de 50 ans de sexe féminin (le sex-ratio varie selon les séries, en général 2/1) avec un pic d'incidence entre 70 et 80 ans. Fréquente en Europe et en Amérique du nord, l'incidence mondiale est de 6 à 32 cas pour 100.000 habitants (11) tandis que celle annuelle française est de l'ordre de 7-10 pour 100.000 habitants chez les plus de 50 ans. La prévalence est de l'ordre de 150-200 cas par million d'habitants (13). Le risque de développer une ACG dans l'existence est de 1% et 0,5% respectivement chez les femmes et les hommes (14).

d) Physiopathologie de l'artérite à cellules géantes

L'implication de facteurs génétiques (HLA-DRB1*04, polymorphismes de gènes des interleukines etc) et environnementaux a été avancée, corroborée par la mise en évidence d'un gradient nord-sud et une possible saisonnalité. Le facteur déclenchant, non encore identifié, pourrait être d'origine infectieuse. La hausse des cas d'ACG diagnostiqués au Royaume-Uni au décours du pic de la pandémie de COVID-19 a étayé cette hypothèse. Ce stimulus agirait via l'activation des cellules dendritiques adventicielles participant à la genèse de l'artérite. Seraient ainsi impliqués les acteurs de l'immunité innée (polynucléaires neutrophiles, macrophages), ceux de l'immunité adaptative (lymphocytes TCD4 avec des profils Th1 et Th17, lymphocytes B et Treg), les cytokines (IL-6, IL-1, IL-17, IFN- γ), ou encore d'autres intervenants cellulaires ou enzymatiques (endothélium, myofibroblastes, métalloprotéases matricielles). Des événements pathogéniques tels que l'angiogenèse et le remodelage vasculaire participent également à l'inflammation vasculaire. Les différentes strates de la paroi vasculaire sont d'ailleurs le site des mécanismes immunologiques conduisant à la réaction granulomateuse (15)(16). **(Figure 1)**

Les différentes expressions cliniques de cette maladie pourraient être en rapport avec la variabilité des toll-like récepteurs (TLR) selon les territoires artériels (14).

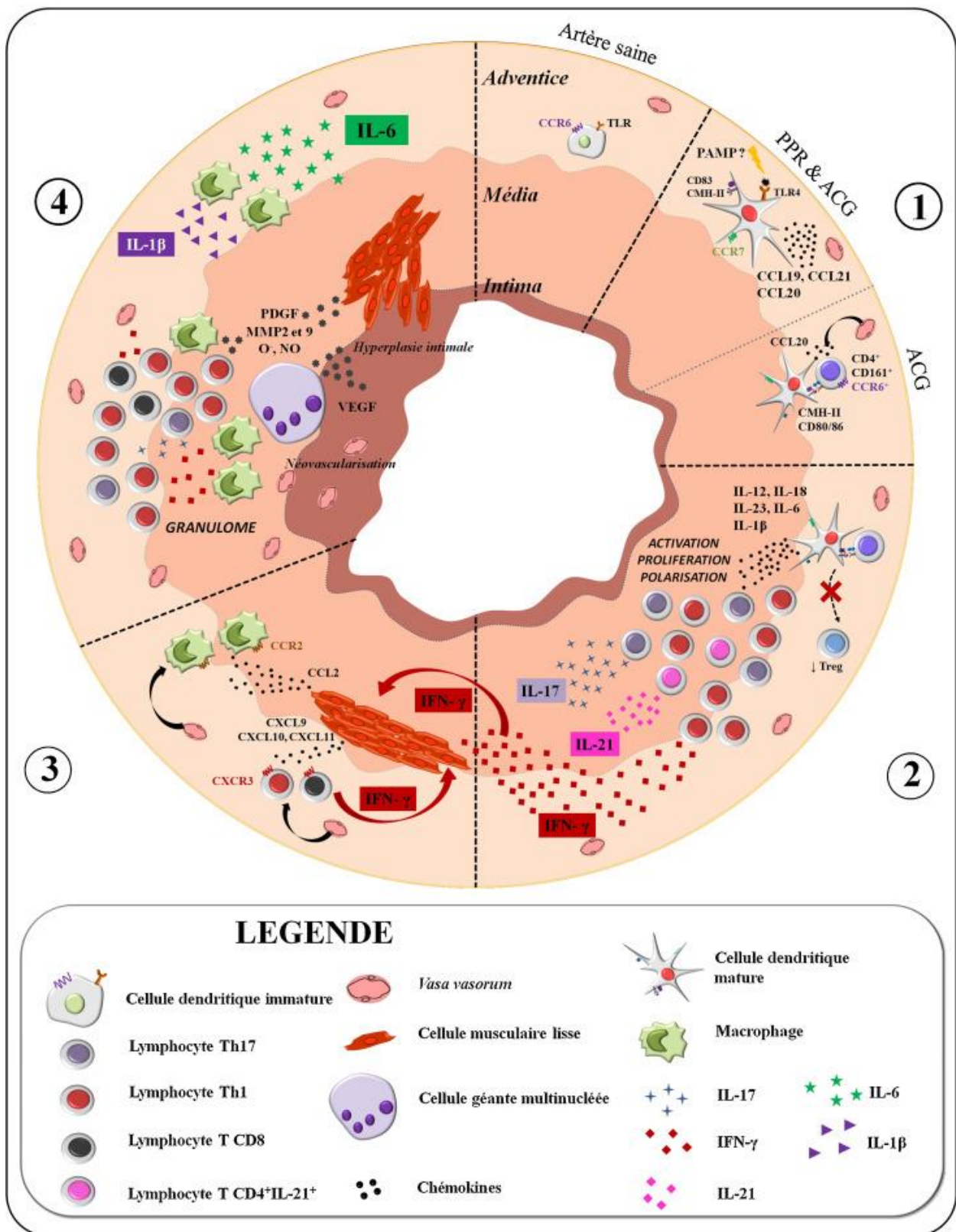


Figure 1 : Modèle physiopathologique de la maladie de Horton. Quatre phases sont décrites : 1. rupture de tolérance et activation des cellules dendritiques résidentes de l'adventice. 2. Recrutement des LTCD4+ (profil oligoclonal, CD161+) et leur polarisation (profil Th1, Th17 ; défaut Treg). 3. Recrutement des LTCD8+ et des monocytes. 4. Remodelage vasculaire (enzymes protéolytiques et prolifération intimale). D'autres acteurs interviennent : cellules musculaires lisses, cellules endothéliales, les cytokines (notamment l'IL-6) (15).

e) Physiologie et mode d'action de la corticothérapie

Les glucocorticoïdes (GC) ont une action pléiotrope. L'effet thérapeutique mais aussi les effets secondaires sont la conséquence de mécanismes génomiques et non génomiques, cela même à des doses faibles (≤ 5 mg/j). Concernant les effets génomiques, ils s'expliquent par la trans-activation et la trans-répression. La molécule se lie à un récepteur intra-cytoplasmique (cGR) puis se dirige dans le noyau pour se connecter à une région d'ADN spécifique (GRE) (**Figure 2**). Les effets non génomiques sont médiés par des mécanismes divers : interaction spécifique ou non spécifique avec des composants membranaires, médiation par le complexe corticoïde-récepteur cytoplasmique.

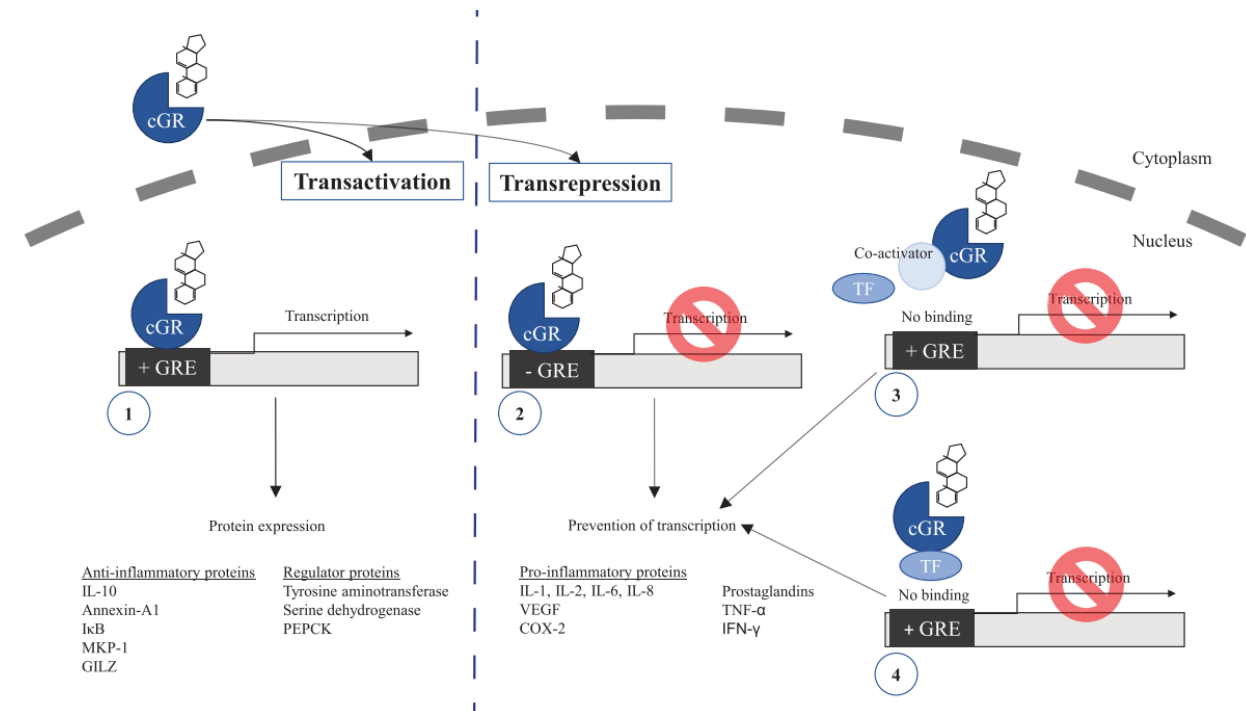


Figure 2 : Mécanismes génomiques d'action de la corticothérapie. Expression schématique des différentes modalités d'interaction entre le complexe corticoïde-récepteur à l'origine des effets thérapeutiques (17).

A propos des effets adverses, les infections et l'insuffisance surrénale seraient plutôt médiés par la trans-répression tandis que l'HTA et le diabète seraient médiés par la trans-activation (7)(17).

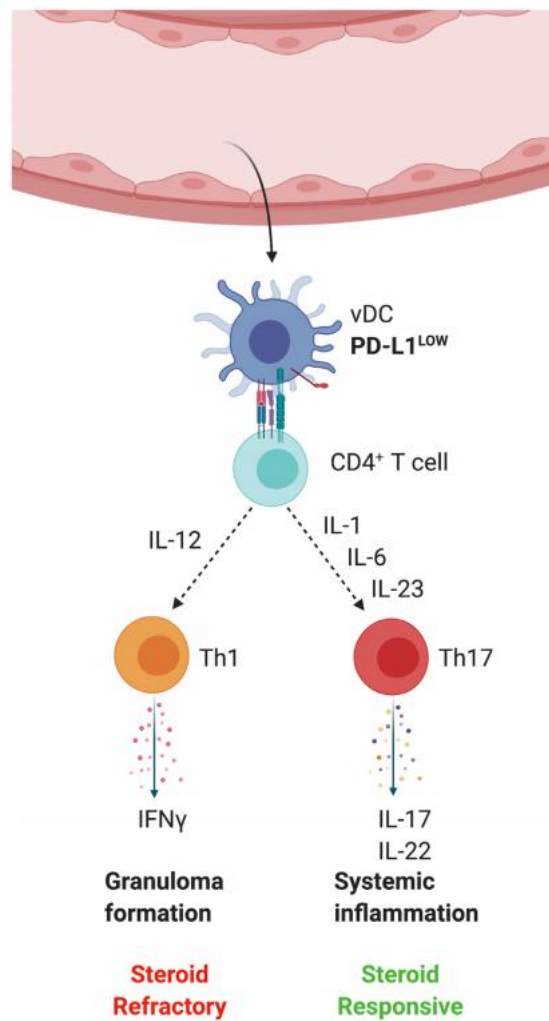


Figure 3 : Différentes réponses immunologiques au traitement corticoïde (18).

Les infections sont secondaires à l'inhibition de l'immunité principalement cellulaire de par l'atteinte du système monocyte – macrophage, des lymphocytes T et de la coopération entre les lymphocytes B et T. L'ostéoporose cortisonique est liée à l'altération du métabolisme osseux (équilibre ostéoblastes-ostéoclastes) et à des effets indirects (modification du métabolisme calcique, hypogonadisme induit). L'action minéralocorticoïde bien que faible et la rétention hydrosodée peuvent induire une hypertension. Le diabète cortico-induit est la conséquence de l'insulinorésistance, d'une toxicité directe pharmaco-induite, de la stimulation de la néoglucogénèse (post-transcriptionnelle ou via un excès de lipolyse et protéolyse) et à une diminution de l'effet incrétine. La cataracte est quant à elle secondaire à la migration de cellules cristalliniennes épithéliales aberrantes (17)(19)(20) (21).

Par ailleurs, la moindre inhibition de la voie Th1 pourrait expliquer certaines rechutes (**Figure 3**).

f) Physiologie et mode d'action du tocilizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 ciblant le récepteur de l'IL-6 permettant d'inhiber les voies de signalisation de cette interleukine. L'IL-6 est un acteur majeur de la réponse inflammatoire, ses effets étant pléiotropes : prolifération et différenciation lymphocytaire T, recrutement des neutrophiles et stimulation de la production des macrophages, différenciation terminale des lymphocytes B et survie des plasmocytes, balance T-reg/Th17, stimulation hématopoïétique, différenciation et activation des ostéoclastes, stimulation hépatocytaire à l'origine de la synthèse des protéines de la phase aiguë, rôle dans l'angiogenèse (via le Vascular Epithelial Growth Factor ou VEGF), etc (22).

Au-delà de son action sur le système immunitaire, l'IL-6 participe à l'amélioration de nombreux paramètres, comme cela est bien démontré dans la PR : l'anémie (via augmentation de l'hepcidine), l'insulino-résistance, la fatigue, la dépression (actions sur le système nerveux central et endocrinien), l'ostéoporose (augmentation des ostéoclastes, voie RANK) (23)(24).

De plus, en modifiant les fonctions du tissu adipocytaire, du muscle strié, en augmentant l'activité oxydative, la dysfonction endothéliale et les protéines inflammatoires, l'IL-6 agit sur le développement des maladies cardiovasculaires (22).

Trois voies participent à ses différents mécanismes d'action : la signalisation classique, la trans-signalisation et la trans-présentation. Ces mécanismes d'action impliquent l'IL-6, son récepteur membranaire ou soluble et la protéine gp130 (**Figure 4**).

La trans-signalisation serait à l'origine des processus inflammatoires médiés par l'IL-6. Le TCZ bloque cette voie ainsi que la voie classique.

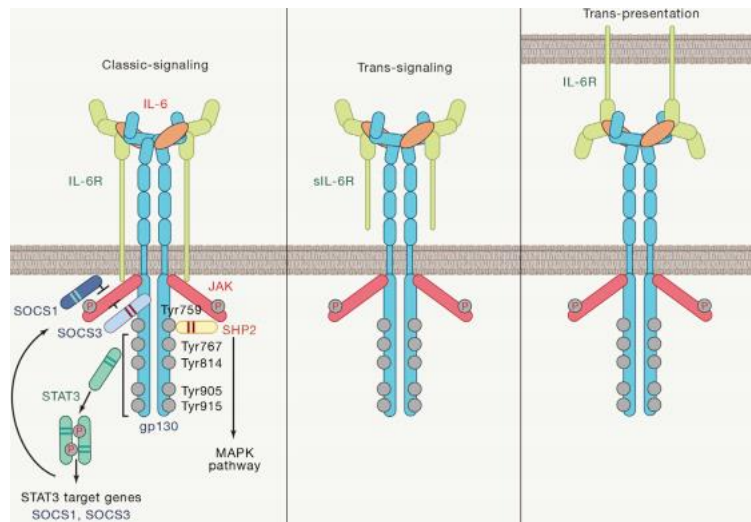


Figure 4 : Différentes voies de signalisation de l'interleukine 6. La connexion entre l'IL-6 se fait via un récepteur membranaire (signalisation classique), un récepteur soluble (trans-signalisation) ou via une cellule de voisinage. Un complexe est formé avec la sous-unité gp130 à l'origine de l'activation des voies intra-cellulaires (JAK-MAPK et JAK-STAT3) (22).

g) Clinique et diagnostic

L'ACG se manifeste par des signes généraux (asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre) et/ou des signes dits « céphaliques » (céphalées, hyperesthésie du cuir chevelu, claudication de la mâchoire, induration de l'artère temporale). L'atteinte ophtalmologique, transitoire (amaurose fugace) ou permanente (névrite optique ischémique antérieure aiguë, occlusion de l'artère centrale de la rétine), n'est pas rare et peut engager le pronostic fonctionnel visuel. Des complications neurologiques ou vasculaires (AVC, dissections ou anévrysmes artériels) sont possibles.

Ces manifestations traduisent les atteintes artérielles principales (carotide externe, ophtalmique, vertébrale, aorte). Des présentations plus atypiques sont décrites : toux sèche, œdème facial, pseudo-démence ; des atteintes plus rares de vaisseaux de moyen calibre sont également décrites (artère coronaire, mésentérique) (25)(26)(27)(28).

L'ACG est souvent associée (40-50% des cas) à une atteinte rhumatismale des ceintures définissant la pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR). Il s'agit du 2^{ème} rhumatisme inflammatoire en termes de prévalence chez le sujet âgé après la PR. L'ACG et la PPR pourraient être des présentations différentes d'une même entité clinique (29).

Un syndrome inflammatoire biologique est classiquement associé. La C-reactive protéine (CRP) est le marqueur le mieux corrélé à l'activité de la maladie. Celle-ci a une sensibilité, une spécificité et une valeur prédictive négative dans le diagnostic d'ACG respectivement de 84,2%,

29,5% et 86,1%. La vitesse de sédimentation est le marqueur utilisé dans les critères ACR. Le fibrinogène, marqueur inflammatoire de cinétique plus lente, peut également être utile. On observe fréquemment des stigmates inflammatoires (thrombocytose, anémie, leucocytose) et plus rarement une cholestase anictérique.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques. La BAT peut être normale mais reste l'examen de référence. Sa sensibilité est de 61% et sa spécificité de 98% chez les patients suspects d'ACG. Une longueur ≥ 1 cm est requise pour une meilleure rentabilité tandis qu'une longueur ≥ 3 cm post-fixation est associée à une plus grande probabilité de positivité (30). Lorsqu'elle est positive, on retrouve classiquement les éléments suivants : une panartérite segmentaire et focale, un épaissement de l'intima, une destruction des cellules musculaires lisses de la media et un infiltrat inflammatoire de celle-ci contenant des granulomes et des cellules géantes ainsi qu'une rupture de la limitante élastique interne (5).

Par ailleurs, la mise en évidence de formes systémiques et/ou d'atteinte aortique pouvant prendre à défaut les critères ACR et la biopsie temporale, a conduit à proposer un arbre décisionnel diagnostique élargi en utilisant d'autres examens complémentaires : échographie doppler de l'artère temporale (signe du halo), scanner/IRM (œdème, épaissement, sténose/occlusion ou prise de contraste vasculaire), TEP (hypermétabolisme artériel) (5). Concernant cette dernière, elle aurait une sensibilité et une spécificité proche de 80% lorsqu'utilisée dans ce cadre (31). Dans les situations difficiles, ces imageries sont complémentaires (extension de la maladie pour le scanner ou l'IRM et degré d'activité pour la TEP) (32).

L'atteinte extra-crânienne semble concerner davantage des sujets jeunes de sexe féminin. Le délai diagnostique est plus long. La prévalence de cette forme non céphalique semble assez faible (10% dans l'étude ARTEMIS) (33) mais l'absence de critères diagnostiques bien définis en fausse probablement le recensement. Dans une autre étude française, la prévalence de l'atteinte de l'aorte et de ses branches est évaluée entre 30 et 80% (34).

En synthèse, ces constatations sont à l'origine d'un distinguo théorique entre une forme dite classique (*cranial-giant cell arteritis*) touchant les branches de la carotide externe et une forme plus systémique (*large vessel-giant cell arteritis*) impliquant l'aorte et ses branches à l'origine de manifestations cliniques différentes (signes généraux, syndrome de l'arc aortique). Ces données témoignent de l'évolution nosologique de l'entité ACG.

h) Traitements et complications

Corticothérapie systémique

Sur le plan thérapeutique, la corticothérapie constitue la pierre angulaire de la prise en charge. Elle est introduite à la posologie de 1 ou 0.7mg/kg/jour selon la présence ou non d'une atteinte ophtalmologique. L'utilisation des bolus est possible bien qu'il n'y ait pas d'étude de haut niveau de preuve en validant le bénéfice. La décroissance du traitement est lente et progressive sur 18 à 24 mois (objectifs : 15-20mg/jour à 3 mois, 7,5-10mg/jour à 6mois et 5mg/jour à 12 mois) (35). En pratique clinique, la corticothérapie peut être utilisée de manière plus prolongée dans les formes réfractaires (> 2 ans).

Des mesures associées sont recommandées : prévention de l'ostéoporose (supplémentation vitamino-calcique et traitement spécifique), mesures hygiéno-diététiques pour prévenir les complications métaboliques (surpoids/obésité, diabète), mise à jour du calendrier vaccinal, prévention de l'anguillulose maligne (patients ayant séjourné en zone endémique) (21). Le bénéfice de l'usage d'un anti-agrégant plaquettaire ou d'une statine n'est pas démontré. Cependant, dans plus de 50% des cas les patients rechutent sous GC au cours du suivi (29).

Effets secondaires des GC

De plus, l'utilisation de la corticothérapie peut grever le devenir des patients en participant à la survenue de nombreux effets secondaires et comorbidités (**Tableau 2**). Ces effets secondaires surviennent généralement en cas de traitement prolongé à une posologie $\geq 10\text{mg/j}$ et concernent jusqu'à 86% des patients (7)(36)(37). Le sur-risque est significatif : ostéoporose (RR 2,9), pseudophakie (RR 2,5), claudication des membres inférieurs ou diabète (RR 2,4), zona (RR 2,6) (38). Le risque d'infections est également majoré par rapport à la population générale de l'ordre de 27 à 55%. Celles-ci sont généralement urinaires, pulmonaires ou à pyogènes et surviennent plus fréquemment dans les 6 premiers mois (39). Les infections opportunistes sont rares, de l'ordre de 1%. La dose cumulée de GC, la durée de traitement et l'âge sont corrélés aux complications (19). En effet, pour tout gramme supplémentaire le risque d'événements cortico-induits (ECI) augmente de 3 à 8% (40). Les rechutes ne semblent cependant pas corrélées à la mortalité.

Des complications moins étudiées peuvent gêner les patients au quotidien : myopathie, troubles neuropsychiatriques, hématomes, acné, xérostomie, hypersudation, tremblements (41).

Les données d'adhérence au traitement sont peu nombreuses dans le cadre spécifique de l'ACG. Concernant la corticothérapie au sens large, l'inobservance est associée à un âge jeune, aux

modifications physiques, aux douleurs épigastriques et au non-respect des règles hygiéno-diététiques (42).

Tableau 2 : Complications de la corticothérapie	
Type de complications	Détail
Dermatologique	Acné, fragilité cutanée, hirsutisme, retard de cicatrisation
Digestive	Ulcère gastrique/retard cicatrisation d'un ulcère
Infectieuse	Bactérienne, virale, fongique ou parasitaire du fait de la pléiotropie sur le plan immunologique des GC
Métabolique / cardiovasculaire	Diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, hypokaliémie, surpoids/obésité (aspect cushingoïde)
Ophthalmologique	Cataracte, glaucome, chorioretinopathie séreuse centrale
Rhumatologique	Ostéoporose/fractures, myopathie, tendinopathie, ostéonécrose
Neuropsychiatrique	Dépression, euphorie, insomnie

Sur le plan cardiovasculaire, les données divergent. Il ne semble pas y avoir de sur-risque de coronaropathie ou de sur-incidence d'événements cardiovasculaires majeurs (ECVM) (43)(44). Cependant, certaines études constatent un sur-risque d'ECV - RR 2,15 (1,21-2,81) ; $p = 0,009$ - comparativement à des témoins appariés sur les différents facteurs de risque cardiovasculaires (45). Ce sur-risque serait majeur le premier mois du diagnostic : HR 4,92 (2,59-9,34) à 1 mois contre HR 1,70 (1,51-1,91) pour un suivi médian de 3,9 ans (46). L'atteinte aortique serait corrélée à un sur-risque d'ECVM notamment en cas de sténose vasculaire, ce qui pourrait souligner l'intérêt de son dépistage (34).

L'imputabilité de la corticothérapie est d'autant plus sujette à questionnement si l'on considère le rôle athérogène des maladies inflammatoires. Concernant l'imputabilité des ECV, il est difficile de trancher entre une origine indépendante de la vascularite (athérosclérose physiologique potentiellement accélérée par un terrain prédisposant), l'inflammation vasculaire elle-même ou encore les traitements (47). Les événements ischémiques seraient inversement corrélés à l'intensité de l'angiogenèse (48). A noter que l'usage des GC par voie systémique augmenterait le risque de maladie cardiovasculaire de 25% chez des patients âgés de plus de 50 ans (49).

Pronostic des patients atteints d'ACG

Le pronostic de l'ACG est lié intrinsèquement à l'atteinte ophtalmologique engageant le pronostic fonctionnel (15-35% de cécité) et aux complications cardiovasculaires engageant le pronostic vital ou fonctionnel (29)(50).

La mortalité, dont l'imputabilité n'est pas attribuée à l'ACG, est due aux ECV, aux néoplasies ou aux infections dans respectivement 40%, 13% et 10% des cas (51). Cela est bien démontré pour les patients atteints d'une ACG compliquée d'un anévrisme aortique, concernant 2 à 18% des patients (29). La survenue d'un anévrisme ou d'une dissection est associée à une sur-mortalité : HR 3,4 (2,2-5,4) (52). Il n'y a cependant pas de surmortalité par rapport à la population générale. Les infections graves et une corticothérapie > 10g/j après 12 mois de traitement sont associées à un plus grand risque de mortalité. Les rechutes, survenant en général la première année chez 50% des patients ne sont pas corrélées à la mortalité (53)(54). Ces données soulignent l'implication de la corticothérapie prolongée dans les décès.

A propos des cancers, il ne semble pas y avoir de sur-risque dans cette population (55) avec cependant des données contradictoires dans certaines études. L'association à des hémopathies notamment des syndromes myélodysplasiques (SMD) et SMD-néoplasies myéloprolifératives est également rapportée dans la littérature avec des caractéristiques cliniques spécifiques, une plus grande cortico-dépendance et fréquence de rechutes. La co-occurrence ou le caractère paranéoplasique n'est cependant pas démontré (56).

Ces données sont cependant très dépendantes de la population ciblée et du délai de suivi.

Rechutes

Concernant les rechutes, l'activité clinique, l'importance du syndrome inflammatoire biologique ou de la réponse inflammatoire systémique initiale pourraient être des déterminants de la réponse aux GC (57)(58) tandis que le sexe féminin, la présence d'un diabète ou d'une HTA au diagnostic pourraient être des facteurs prédictifs de rechute (54). Il n'y a cependant à l'heure actuelle pas de score prédictif de rechute utilisable en pratique clinique. Sur le plan physiopathologique, les rechutes pourraient être en lien avec une persistance de l'inflammation Th1 médiée ou d'une balance Th17/Treg défavorable (59)(60).

Alternatives thérapeutiques

Deux principales alternatives existent en cas de cortico-résistance, de mauvaise tolérance ou d'effets secondaires liés aux GC : le methotrexate et le TCZ (61). D'autres molécules sont

actuellement à l'essai mais ne sont pas validées : abatacept, ustekinumab ou encore les inhibiteurs de JAK (59).

Les données concernant le methotrexate à de faibles posologies ($\leq 15\text{mg/semaine}$) ne sont pas convaincantes. Une méta-analyse a cependant objectivé un bénéfice modéré sur la survenue d'une première et d'une seconde rechute. L'étude française multicentrique METOGIA (Identifiant ClinicalTrials.gov: NCT03892785) fournira des données permettant de préciser la place du methotrexate dans la prise en charge des ACG.

TCZ dans l'ACG

Le TCZ est classiquement administré mensuellement par voie intra-veineuse à la posologie de 8mg/kg ou de manière hebdomadaire par voie sous-cutanée à la posologie de 162mg (62). L'essai de phase II de *Peter M. Villiger et al.* a d'abord démontré son efficacité dans l'induction d'une rémission complète à 12 semaines du début du traitement en parallèle d'une décroissance rapide de la corticothérapie avec une diminution significative de la dose cumulée de GC par rapport au groupe placebo (11).

Le bénéfice du TCZ sur la prévention des rechutes lui a permis d'obtenir l'AMM en France (162mg par semaine par voie sous-cutanée) suite à l'essai GiACTA. En effet, les patients nouvellement diagnostiqués ou en rechute recevant du TCZ en 1 injection hebdomadaire ou toutes les 2 semaines, en plus d'une décroissance de la corticothérapie échelonnée sur 26 semaines obtiennent un taux de rémission à 1 an de 56 et 53% respectivement contre 14% et 18% dans les groupes corticothérapie seule (12). La voie intra-veineuse reste possible selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (61).

Sur une cohorte de patients atteints d'une PPR nouvellement diagnostiquées, le TCZ permet d'obtenir une rémission clinique prolongée et garantit une épargne cortisonique (63). C'est également le cas chez des patients déjà traités soulevant même la question de la monothérapie (64).

Cependant, un cas autopsique a récemment mis en évidence une persistance de l'inflammation vasculaire chez une patiente traitée par TCZ pour une ACG réfractaire (65) pouvant témoigner d'un effet purement suspensif. Le taux de rechutes après 1 an de traitement (58%) conforte cette hypothèse (66). Néanmoins, une méta-analyse en réseau hiérarchise le TCZ comme le meilleur traitement pour prévenir les rechutes (67).

Effets secondaires et rôle métabolique du TCZ

Ce traitement n'est cependant pas dénué d'effets indésirables (neutropénie, infections, complications digestives, cytolyse hépatique, augmentation du LDL cholestérol, réaction lors de l'injection) même si son utilisation prolongée rapportée dans de nombreux cas dans la littérature, notamment dans la PR, conforte sa sécurité d'utilisation (68)(69).

La survenue d'une neutropénie ne semble pas corrélée à une augmentation du risque infectieux (70). Celle-ci serait secondaire à un excès d'apoptose (71) ou de margination (72).

Comparé à d'autres biothérapies chez des patients atteints de PR, le nombre d'infections nécessitant une hospitalisation est similaire. Le risque n'est cependant pas le même. En effet, le TCZ exposerait davantage à des infections digestives ou cutanées mais à moins d'infections respiratoires diverses (pneumocystose, tuberculose, infection fongique pulmonaire) (73). Dans GiACTA, le nombre d'infections sévères était moindre dans le groupe TCZ que dans le groupe placebo (avec une décroissance de la corticothérapie sur 52 semaines), soit 7% versus 12% (12), pouvant témoigner d'un lien de causalité entre la dose cumulée de corticothérapie et la survenue des événements infectieux.

Les perforations intestinales sont rares : 0,1 cas/100 patients (72). Les perturbations du bilan hépatique sont à surveiller et conduisent en cas de persistance à une adaptation du protocole de soin.

Sa sûreté notamment sur le plan cardiovasculaire semble également établie malgré l'augmentation du cholestérol sanguin (22)(74)(75). Au-delà de l'action sur le système lipidique, le TCZ réduit l'état pro-thrombotique et le stress oxydatif, améliore la fonction endothéliale, ces facteurs participant aux mécanismes cardiovasculaires (76). Chez des patients atteints de PR, la survenue d'ECVM est davantage corrélée à l'activité de la maladie et au terrain qu'au changement des paramètres lipidiques sous traitement (77).

Comparativement aux anti-TNF α , chez des patients atteints de PR aux antécédents de coronaropathie, le TCZ est même associé à un risque plus faible de survenues d'ECVM (78). Dans cette étude, l'utilisation de la corticothérapie n'impacte cependant pas l'estimation des événements.

Cela est également démontré chez des patients atteints d'ACG où l'utilisation d'un immunosuppresseur est associée à une réduction du risque d'ECVM de 56% confortant le potentiel rôle protecteur de ces molécules (34).

Le TCZ pourrait même à l'avenir constituer un traitement des maladies coronaires (71).

De plus, l'usage du TCZ pourrait prévenir certaines complications comme l'ostéoporose par exemple via son mécanisme d'action et via la réduction de la dose cumulée de GC, bien que cela ne soit pas totalement démontré pour des sujets atteints de PR (79). Des études rapportent même une diminution de l'insulinorésistance chez des patients diabétiques (80)(81) et une amélioration de la néphropathie diabétique chez des souris via une inhibition de l'activité de l'inflammasome NLRP3 (82). Enfin, la qualité de vie des patients est impactée par l'utilisation du médicament (83).

i) Problématique

Le TCZ est donc une molécule prometteuse et, utilisée en épargne cortisonique, pourrait améliorer le pronostic des patients en diminuant les ECI notamment métaboliques, cardiovasculaires, osseuses ou oculaires, potentiellement graves pour le patient (décès, hospitalisations, fractures, chutes) et coûteux pour le système de santé.

Cela n'a cependant pas été clairement étudié et les données de morbi-mortalités de la cohorte GiACTA sont peu détaillées.

Ces différentes observations ont conduit à ce projet de recherche souhaitant répondre à la problématique suivante :

Est-ce que le TCZ a une influence sur la survenue des ECI chez des patients atteints d'une ACG ?

2) Thèse article

TOCILIZUMAB AND STEROID-INDUCED SIDE-EFFECTS IN GIANT CELL ARTERITIS

INTRODUCTION

Giant Cell Arteritis (GCA) is a large vessel vasculitis, mainly targeting patients over 50 years, especially women (12). The aorta and the external carotid vessels are the main targets of vascular inflammation, explaining classical clinical manifestations. Blindness and vascular complications challenge the functional and vital prognosis respectively (84). Mortality is close to that of the general population, linked to cardiovascular and infectious events (51)(85). The higher level of cardiovascular risk would happen the first month after diagnosis (46)(51). Glucocorticoids (GC) are the cornerstone of GCA treatment. Unfortunately, relapses are frequent (50% of cases) (29). GC use is associated with a wide spectrum of side effects (cardiovascular diseases, diabete, infections, osteoporosis etc), in about 86% of GCA patients (36). For each additional gram of cumulative dose of GC, the risk of side effects increases by 3 to 8% (40). Tocilizumab (TCZ), an anti-interleukin 6 (IL6) receptor targeting antibody, can be used in case of steroid-resistance, steroid-intolerance and steroid-dependance allowing an efficient GC-sparing effect (12). Cardiovascular clinical safety is maintained, even if TCZ may increase LDL levels (75). However, it is not certain that TCZ actually improves steroids-induced morbidity.

We conducted this retrospective study to describe steroid-induced side-effects (SISE) occurring in a “real-life” population of GCA, and to analyse the potential impact of baseline characteristics, and treatment (TCZ, cumulative dose of GC) upon them. Relapses were analysed as secondary outcomes.

METHODS

Study population: For this observational retrospective monocentric study, we enrolled consecutive patients with GCA treated in internal medicine department between the 1st of January 2011 and the 31rd of December 2020, with a minimum follow-up of six months. The diagnosis was made on a set of clinical and paraclinical arguments, in keeping with American College of Rheumatology and GiACTA study criteria (86), and verified by two experienced internists.

Exclusion criteria concerned: medical charts with lack of data, doubtful diagnosis and GCA diagnosed before 2011.

Data collection: The collection of data was carried out through the electronic medical records (Clinicom©). We completed our records with a call to general practitioners and/or patients, especially for ambulatory events. We collected a large round of data as demographics data (age, sex, body mass index (BMI)), past medical history, including cardiovascular events and risk factors, current treatment, clinical and paraclinical data including biological parameters whose the higher CRP-level before diagnosis, ¹⁸F-FluoroDeoxyGlucose Positron Emission Tomography (PET) imaging, fitting to ACR and GiACTA diagnosis criteria. Therapeutic data were also collected concerning GC management (including GC cumulative dose in grams) and associated measures. Osteoporosis prevention was defined by the prescription of calcium, vitamin D and bisphosphonates, if indicated. Vaccines management was defined by updating the vaccination schedule AND/OR prescribing vaccines against influenza or pneumococcus. Our data collection was influenced by EULAR recommendations about research on GCA (87).

Outcomes: We recorded SISE: myocardial infarction, stroke, peripheral arterial disease, aneurysm and/or dissection of the aorta, worsening or new onset arterial hypertension, worsening or new onset diabetes, chronic kidney failure, infections, fracture osteoporosis, and cataract. We collected death occurrence. Consistently with literature data, we built a composite score of major adverse cardiac events (MACE), defined as the occurrence of death, myocardial infarction or stroke. We also collected the time to onset of SISE, the disease flares, the cumulative GC dose, TCZ safety, and medical situation at the time of data collection.

Relapse was defined by the recurrence of the initial symptoms of GCA AND/OR an increase in CRP level (> 5mg/L), without any other explanation than relapse. Remission was defined by the absence of clinical sign AND biological inflammatory syndrome (CRP ≤5 mg/l) (54)(88).

Positive temporal artery biopsy (TAB) and positive PET were defined respectively by a pathological result consistent with GCA, and a suggestive hypermetabolism of GCA. Major exposition to GC was defined by a cumulative dose > 10 grams.

To be classified in "TCZ treatment group", patients had to be exposed to TCZ: (i) either in the first 3 months of treatment (early treated patients) because of quick occurrence of SISE or initially refractory disease with remittent symptoms, or persisting biological inflammatory syndrome; (ii) or after a classical course of treatment, as described in recommendations, with a relapsing disease. Other patients were classified into "GC treatment group".

Statistical analysis: Quantitative variables are expressed as mean±standard deviation or as a median and interquartile range, qualitative variables as numbers (%). The Mann-Whitney U and Student tests were used to compare continuous variables, Fisher’s exact and Chi2 tests were used for qualitative variables. P-value of ≤ 0.05 was considered statistically significant.

We compared in univariate analysis baseline characteristics, SISE, and MACE, between the groups with and without TCZ treatment. Statistical analysis was conducted using SAS logiciel (SAS® 9.4; SAS institute inc., Cary, NC, USA).

Ethical concerns: Our study was conducted in accordance with the local ethical committee of the University Hospital of Nimes (Institutional review board number 19.10.07), and in accordance with the Declaration of Helsinki. All included subjects were informed about the study and could withdraw at any moment.

RESULTS

Study population

Among 83 consecutive screened patients with GCA, 6 were excluded, then 77 patients were included. The flow chart is presented in **Figure 1**.

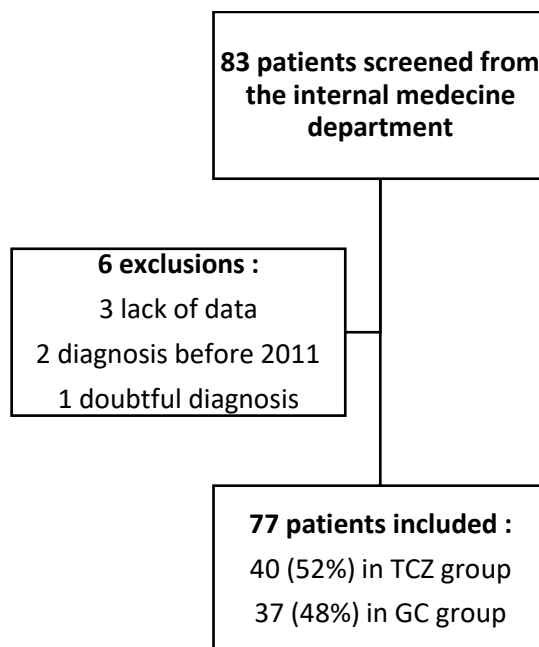


Figure 1: Flow chart of the selection of patients with giant cell arteritis followed in Nimes university hospital

TCZ group: patients treated with tocilizumab; GC group: patients treated with steroids only.

Patients’ characteristics

Characteristics of the population are summarized in **Table 1**.

Table 1: Baseline characteristics of patients with giant-cell arteritis

Baseline characteristics	TCZ group (n = 40)	GC group (n = 37)	Total (n = 77)	p-value
Demographics				
Age (mean±SD) (years old)	71.8±9.7	72.5±10	72.2±9.8	ns
Female sexe (n, %)	25 (62.5%)	23 (62.1%)	48 (62.3%)	ns
BMI (mean±SD) (kg/m ²)	23.9±3.2	24±4.6	23.9±3.8	ns
Past medical history				
Hypertension (n, %)	22 (55%)	15 (40.5%)	37 (48%)	ns
Diabetes mellitus (n, %)	4 (10%)	5 (13.5%)	9 (11.7%)	ns
Smoking (n, %)	8 (20%)	9 (24.3%)	17(22.1%)	ns
Previous stroke (n, %)	2 (5%)	1 (2.7%)	3 (3.9%)	ns
Coronary disease (n, %)	3 (7.5%)	0	3 (3.9%)	ns
Dyslipidemia (n, %)	6 (15%)	6 (16.2%)	12 (15.6%)	ns
Chronic kidney failure (n, %)	2 (5%)	2 (5.4%)	4 (5.2%)	ns
Autoimmune diseases (n, %)	8 (20%)	4 (10.8%)	12 (15.6%)	ns
Infection required hospitalization (n, %)	2 (5%)	4 (10.8%)	6 (7.8%)	ns
Current treatment				
Antiplatelet agent (n, %)	8 (20%)	6 (16.2%)	14 (18.2%)	ns
Anticoagulation (n, %)	2 (5%)	2 (5.4%)	4 (5.2%)	ns
Dyslipidemia treatment (n, %)	4 (10%)	5 (13.5%)	9 (11.7%)	ns
Immunosuppressive agent (n, %)	3 (7.5%)	0	3 (3.9%)	ns
Clinical manifestations				
Headache (n, %)	28 (70%)	33 (89.2%)	61 (79.2%)	0.03
Constitutional symptom (n, %)	31 (77.5%)	23 (62.1%)	54 (70.1%)	ns
Polymyalgia rheumatica (n, %)	13 (32.5%)	6 (16.2%)	19 (24.7%)	0.09
Coughing (n, %)	9 (22.5%)	3 (8.1%)	12 (15.6%)	0.08
Visual involvement(n, %)	11 (27.5%)	15 (40.5%)	26 (33.8%)	ns
Paraclinical tests				
Fibrinogen (mean±SD) (g/L)	7.5±1.3	7±2,3	7.3±1,7	ns
C-reactive protein (mean±SD) (mg/L)	121±93	97±68	110±83	ns
Hemoglobin (mean±SD) (g/dl)	11.5±1.6	11.5±1.6	11.5±1.6	ns
Positive temporal artery biopsy (n, %)	17/24 (71%)	17/26 (65%)	34/50 (68%)	ns
Positive PET	18/21 (85.7%)	7/9 (78%)	25/30 (83.3%)	ns
Diagnosis				
Time to diagnosis (mean±SD) (days)	70.4±84	87±110	78.4±97.4	ns
ACR criteria (≥3/5) (n, %)	30 (75%)	33 (89.1%)	63 (81.8%)	ns
GiACTA criteria (n, %)	33 (82.5%)	23 (62.1%)	56 (72.7%)	0.04
Associated measures				
Aspirine prescription (n, %)	16/32 (50%)	14/31 (45.2%)	30 (47.6%)	ns
Osteoporosis prevention (n, %)	29 (75.6%)	28 (72.5%)	57 (75%)	ns
Vaccination update (n, %)	8 (20%)	2 (5.4%)	10 (13%)	0.06

Qualitative variables explained in number (%) and quantitative variables in mean±SD; ns: non significant.

There were 48 (62.3%) women, with a mean age of 72.2±9.8 years old. At baseline, 37 (48%) patients had treated hypertension, 17 (22.1%) were smokers. Among past autoimmune diseases, we recorded 6 patients with previous polymyalgia rheumatica (PMR), 2 thyroiditis, 1 rheumatoid arthritis (RA), 1 psoriasis, 1 Buschke's scleroderma and 1 GCA (diagnosed, and in remission for 10 years). ACR and GiACTA criteria were respectively fulfilled in 81.8% and 72.7% of patients. All patients were treated with GC, 11 (14.3%) with pulse dose steroids. Mean duration of follow-up was 50±30 months.

As for associated measures, aspirine was prescribed in 30 (47.6%) patients, osteoporosis prevention measures were prescribed in 57 (75%) patients and update of vaccines in 10 (13%) patients (**Table 1**).

TCZ was started in 40 (52%) patients, within a mean period of 9.5±14.5 months after diagnosis. Sixteen (40%) patients received TCZ within the 3 months after the diagnosis. TCZ was used for a mean period of 14.9±7.9 months. TCZ was delivered in 27 (67.5%) cases for steroid dependence, in 5 (12.5%) cases for prednisone induced adverse events (mostly neuropsychiatric and metabolic effects), in 5 (12.5%) cases for both conditions and in 3 (7.5%) cases for steroid resistance (2 with cephalic signs and 1 with transient visual sign; all 3 had a biological inflammatory syndrome despite a high dose of GC). TCZ was administrated mainly by infusions of 8mg/kg monthly, with a subcutaneous relay in 3 patients.

Baseline characteristics and progression according to treatment subgroup

Sixty-one (72.9%) of GCA patients presented cephalic symptoms, more reported in the GC group (89.2% versus 70%; $p = 0.03$). Nineteen (24.7%) had rheumatologic symptoms, with a trend towards a higher proportion in TCZ group (32.5 versus 16.2%; $p = 0.09$), as well as chronic cough (22.5% versus 8.1%; $p = 0.08$). ACR criteria were fulfilled for 89.1% of patients in the GC group and 75% in the TCZ group, whereas 82.5% of patients in the TCZ group and 62.1% in the GC group fulfilled GiACTA criteria ($p = 0.04$). To note, 4 (5%) patients fulfilled neither ACR nor GIACTA criteria, 2 in each group. There was no significant difference in CRP-levels between the 2 groups (mean level 110±83 mg/l). Mean duration of follow-up was 55±30 months in GC group and 46±31 months in TCZ group ($p = 0.1$).

Concerning the treatment, bolus administrations of steroids were more common in TCZ group (25% versus 2.7%; $p = 0.005$).

Among the patients who benefited from TCZ because of SISE, there were more patients > 75 years-old (29.4% versus 0; $p = 0.04$).

At the date of last follow-up, 17 (24.3%) patients were still taking GC at a mean dosage of 0.09 ± 0.12 mg/kg: 6 in TCZ group with a mean dosage of 0.11 ± 0.2 mg/kg and 11 in GC group with a mean dosage of 0.08 ± 0.06 mg/kg ($p = 0.2$). Mean duration of GC therapy was 21 ± 20.5 months, 17 ± 11.5 months in TCZ group and 25 ± 27 months in GC group ($p = 0.1$). Cumulative dose of GC was 6900 [4950-9105] mg. There was no difference in cumulative dose (6588 [4605-8478] mg versus 7110 [5670-10365] mg; $p = 0.2$) comparing TCZ and GC groups. Eighteen (23.4%) patients had a major exposition to GC with a cumulative dose greater than 10 grams, 7 (17.5%) in TCZ group and 11 (29.7%) in GC group (no significant difference, $p = 0.2$).

Outcomes: SISE

Events reported during the follow-up are summarized in **Table 2**. Among the 77 patients, 57 (75%) reported at least one event (mean number per patient 1.4 ± 1.4). A MACE event was reported for 13 (16.9%) patients: 5 (12.5%) in TCZ group, 8 (21.6%) in GC group ($p = 0.2$). In details, we collected 33 (42.9%) infections, 17 (22.1%) new onset or worsening hypertension, 9 (11.7%) new onset or worsening diabetes and 9 (11.7%) fracturar osteoporosis, 8 (10.4%) episodes of heart failure, 5 (6.5%) strokes, 5 (6.5%) kidney failures, 4 (5.2%) peripheral arterial disease, 3 (3.9%) aortic aneurysm and 1 (1.3%) myocardial infarction. We found no significant difference between the TCZ group and GC group concerning the occurrence of SISE and MACE.

To note, patients with a positive TAB reported more events than the others (1.5 ± 1.4 versus 0.6 ± 0.9 ; $p = 0.02$).

Seven (9.1%) patients died during the follow-up: 2 from cardiovascular events, 1 from a severe infection, 1 from digestive hemorrhage and 3 from unknown reasons. Regarding the 7 observed deaths, mean age of death was 81.8 ± 7.6 years old. Deaths occurred after a mean time of 4.8 ± 2.9 years after GCA diagnosis. Among the patients who died during the follow-up, a higher proportion of patients did not meet the remission criteria at one year after diagnosis, compared to others (50% versus 11.9%; $p = 0.04$).

Table 2: Reported events during the follow-up

Events	TCZ group (n = 40)	GC group (n = 37)	Total (n = 77)	p-value
MACE (n, %)	5 (12.5%)	8 (21.6%)	13 (16.9%)	ns
Stroke (n, %)	3 (7.5%)	2 (5.4%)	5 (6.5%)	ns
Myocardial infarction (n, %)	0	1 (2.7%)	1 (1.3%)	ns
Heart failure (n, %)	4 (10%)	4 (10.8%)	8 (10.4%)	ns
Aneurysm/dissection (n, %)	1 (2.5%)	2 (5.4%)	3 (3.9%)	ns
Peripheral arterial disease (n, %)	3 (7.5%)	1 (2.7%)	4 (5.2%)	ns
Hypertension (n, %)	10 (25%)	7 (19%)	17 (22.1%)	ns
Diabetes (n, %)	5 (12.5%)	4 (10.8%)	9 (11.7%)	ns
Chronic kidney failure (n, %)	2 (5.2%)	3 (8.5%)	5 (6.8%)	ns
Osteoporosis (n, %)	6 (15%)	3 (8.1%)	9 (11.7%)	ns
Cataract (n, %)	4 (10%)	6 (16.2%)	10 (13%)	ns
First reported infections (n, %)	19 (47.5%)	14 (37.8%)	33 (43%)	ns
Death (n, %)	2 (5%)	5 (13.5%)	7 (9.1%)	ns
Number of events/patient (mean±SD)	1.47±1.35	1.37±1.5	1.49±1.4	ns
Follow-up (mean±SD) (months)	46±31	55±30	50±30	ns
GC duration (mean±SD) (months)	17±11.5	25±27	21±20.5	ns

MACE: Major Adverse Cardiac Event; ns: non significant.

As for overall infections, 33 (43%) patients reported at least one event: 19 (47.5%) patients in TCZ group and 14 (37.8%) patients in GC group ($p = 0.4$). Globally, 57 infections were reported: 27 in TCZ group and 30 in GC group ($p = 0.59$), and an overall mean number by patient of 0.7 ± 1.1 ($p = 0.55$). These events were non severe in 44 (77%) cases, but required an hospitalization in 11 (19.3%) cases, with (3.5%) cases requiring critical care unit (no difference between the 2 groups, $p = 0.6$).

The detail of infections reported during the follow-up is presented in **Table 3**.

Table 3: Infectious events during the follow-up

Type of infections	TCZ group (n = 40)	GC group (n = 37)	Total (n = 77)
Systemic (n, %)	1 (3.7%)	0	1 (1.7%)
Upper and lower respiratory airways (n, %)	7 (25.9%)	14 (46.7%)	21 (36.9%)
Urinary tract (n, %)	9 (33.4%)	12 (40%)	21 (36.9%)
Skin (n, %)	7 (25.9%)	1 (3.3%)	8 (14%)
Digestive (n, %)	0	2 (6.7%)	2 (3.5%)
Others site (n, %)	3 (11.1%)	1 (3.3%)	4 (7%)
Total (n, %)	27 (47%)	30 (53%)	57 (100%)
Number of infections by patient (mean±SD)	0.7±0.8	0.8±1.4	0.7±1.1
Number of hospitalized infections : conventional hospitalization (n, %)	5 (18.5%)	6 (20%)	11 (19.3%)
intensive care unit (n, %)	1 (3.7%)	1 (3.3%)	2 (3.5%)

Chronological analysis

There was no difference in the delay of the first SISE between the 2 groups. We observed that hypertension and diabetes occurred in the first year of treatment, respectively in 64.7% and 89% of the cases. Furthermore, 47% of infections also occurred within this period of time. On the other hand, aneurysms (40±34 months) and deaths (57±35 months) occurred after one year of treatment. Patients older than 75 of age tended to have earlier hypertension (10±19 versus 25±22 months; $p = 0.08$), chronic kidney failure (6±6 versus 46±20 months; $p = 0.09$) and heart failure (5±3 versus 43±36 months; $p = 0.08$) than those under 75 of age. Fractural osteoporosis also occurred significantly earlier in patients older than 75 yo (13±11 versus 41±22 months; $p = 0.04$).

Gender analysis

Concerning the sex ratio, there was no difference between male and female in the occurrence of SISE, except for peripheral arterial disease, which exclusively occurred in men (13.8%; $p = 0.02$). Body mass index (BMI) was higher in men (24.8±3.4 versus 23.4±4.1 kg/m²; $p = 0.03$), such as the initial CRP-level (163.5±101.3 versus 83.2±52 mg/L; $p = 0.001$). Conversely, age, number of relapses and cumulative dose of prednisone were not different between women and men.

Outcomes analysis according to GC burden and TCZ onset delay

A prolonged treatment (after 18 months) or major exposition to steroids were associated to the occurrence of some events. A steroid therapy prolonged after 18 months was associated with occurrence of an aneurysm (3/21 (14.3%) versus 0/56; $p = 0.01$). Data about the occurrence of outcomes according to the major exposition to steroids are summarized in **Figure 2**: a cumulative steroid dose of more than 10 grams was associated with a higher proportion of overall infections. These infections were often severe, as 57% required an hospitalisation. There was also a trend towards more heart failure (22.2 versus 6.7%; $p = 0.08$) or kidney failure (17.6% versus 3.5%; $p = 0.08$) in this group.

A baseline CRP level $> 100\text{mg/L}$ was associated with a higher cumulative steroid dose (6682 [7311-11160] versus 5670 grams [4650-8414]; $p = 0.001$).

When TCZ was used within the first 3 months (16 patients), the prednisone cumulative dose was lesser (4295 ± 1613 versus 9307 ± 3948 mg; $p < 0.01$), duration of steroid treatment was shorter (10 ± 3.7 versus 21.7 ± 12.2 months; $p < 0.01$), and the number of relapses by patient was lower (0.6 versus 1.5; $p < 0.001$).

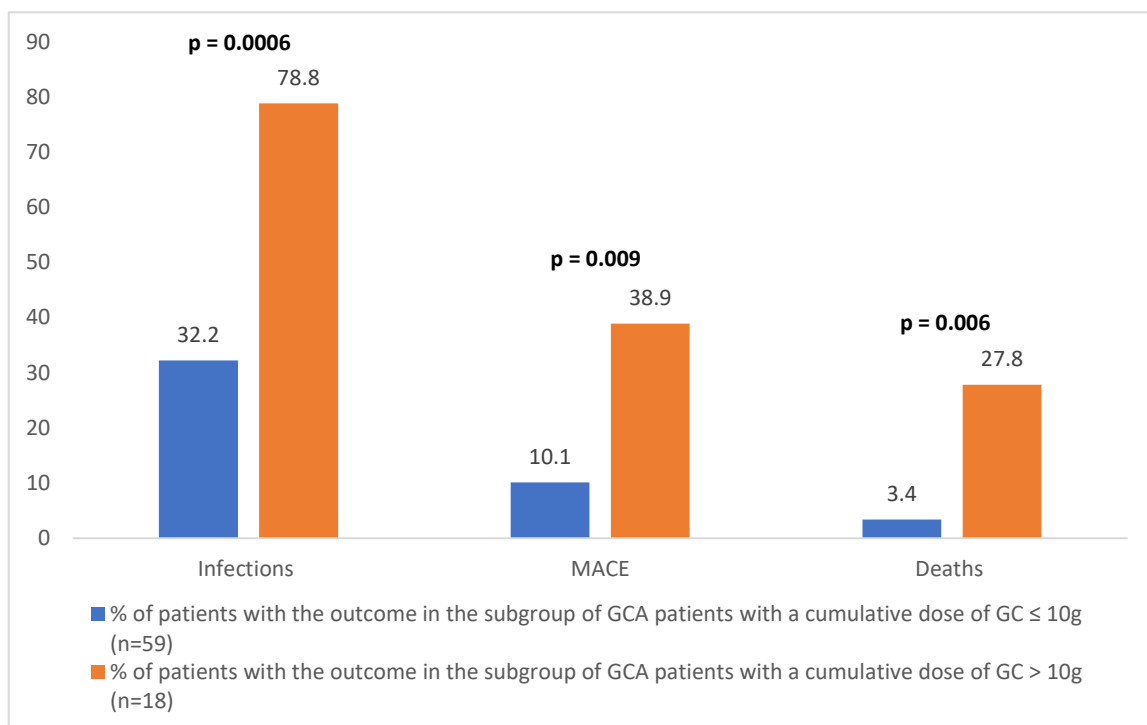


Figure 2: Cumulative dose and principal GC induced events

TCZ tolerance

In TCZ group, we observed 5 cases of lipid blood tests disorders (defined as LDL increase over 50% in comparison with first LDL dosage), 4 cases of non-severe hepatic cytolysis ($< 1,5N$) and 2 cases of neutropenia ($< 1G/L$). There was no digestive complication, hypersensitivity reaction or discontinuation of treatment because of side effects. A prolonged use of TCZ after 18 months, concerning 9 (22.5%) patients, was associated with more infections (66.6 versus 25.8%; $p = 0.04$) and liver disorders (33.3 versus 3.2%; $p = 0.02$) in comparison to 31 others patients with a shorter treatment duration.

Relapses

All patients were in complete remission at the first month after diagnosis, 96% in the third month and 84.6% after one year.

In the total study population, 48 (62.3%) patients experienced at least one relapse during the follow-up. Analysing the characteristics of first relapse, we noted that concomitant clinical and biological relapses were more frequent (66%), while isolated biological or clinical relapses concerned respectively 27.6% and 6.4% of patients.

No ophtalmic nor central nervous system event occurred during the follow-up period, even in relapsing patients.

Mean delay of first relapse was 11.4 ± 6.8 months. Mean steroid dosage at first relapse was 0.13 ± 0.15 mg/kg. Considering overall relapses (whatever the treatment received at the moment of the disease flare), there were more frequent in TCZ group (77.5 versus 45.9%; $p = 0.004$). Regarding relapses in TCZ group, 15 (37.5%) flares occurred with a mean delay of 14.4 ± 5.1 months after the beginning of treatment.

Comparison between relapsers and non relapsers (whatever the treatment received at the moment of the disease flare) is summarized in **Table 4**.

Relapsing patients had more frequently at baseline constitutional symptoms (81 versus 51%; $p = 0.006$), unfulfilled ACR criteria (25 versus 7%; $p = 0.04$) and GC treatment at 0.7 mg/kg rather than 1mg/kg (58.3 versus 27.6 %; $p = 0.01$). There was no difference considering GiACTA criteria ($p = 0.6$). CRP-level and positive TAB were not significantly associated with relapses. Relapsing patients had a higher GC treatment duration (25 ± 24 versus 14 ± 9 months; $p < 0.001$), cumulative steroid dose (7603 [5580-10690] versus 5745 [4575-7110] mg; $p = 0.007$) and were more likely to receive TCZ. However, within the group of relapsers, SISE didn't seem more frequent.

Table 4: Data about relapsers

Characteristics	Relapsers (n = 48)	Non relapsers (n = 29)	p-value
Age (mean \pm SD)	72.1 \pm 9.5	72.2 \pm 10.3	ns
Sexe (n, %)	32 (66.7%)	16 (55.2%)	ns
Constitutional signs (n, %)	39 (81%)	15 (51%)	0.006
Headache (n, %)	35 (72.9%)	26 (89.6%)	0.07
CRP-level (mean \pm SD) (mg/L)	108 \pm 68	113 \pm 103	ns
Positive TAB (n, %)	20 (66.7%)	14 (70%)	ns
ACR criteria (n, %)	36 (75%)	27 (93%)	0.04
GiACTA criteria (n, %)	34 (70.8%)	22 (75.8%)	ns
Pulse of methylprednisolone (n, %)	5 (10.4%)	6 (20.7%)	ns
Initial GC dosage 0.7mg/kg (n, %)	28 (58.3%)	8 (27.6%)	0.02
TCZ use (n, %)	31 (64.6%)	9 (31%)	0.004
TCZ for GC dependence	24/31 (77.4%)	3/9 (33.3%)	0.008
MACE (n, %)	9 (18.7%)	4 (13.8%)	ns
Infections (n, %)	23 (47.9%)	10 (34.5%)	ns
Deaths (n, %)	5 (10.4%)	2 (6.9%)	ns
GC duration (mean \pm SD) (months)	25 \pm 24	14 \pm 9	< 0.001
Cumulative dose (median [IQR]) (mg)	7603 [5580-10690]	5745 [4575-7110]	0.007

DISCUSSION

SISE prevalence in GCA “real-life” patients

In our monocentric study of GCA patients with 50 \pm 30 months of mean follow-up, we observed 57 (75%) patients with at least one event of SISE. SISE have been largely described in previous studies, but their real incidence is difficult to assess. *Proven et al.* in 2003 reported an incidence of 86% of SISE in their study involving 120 patients from Minnesota (36). In GiACTA study, 92% of patients in the placebo group (involving 51 patients) with a 52 weeks steroids-taper treatment strategy reported at least one adverse event. Severe infections were reported in 12% of patients in this group. Even if the use of TCZ weekly was associated with a greater steroid-sparing effect (1862 versus 3818 mg; $p < 0.001$), it was not clear if SISE were significantly decreased (12).

In our study, 43% of patients reported at least one infection. Previous studies noted that GCA patients had a higher risk of severe infections than general population: HR 1.85 (CI 95% [1.57-2.18], $p > 0.001$) in *Mohammad et al.* study involving 768 GCA patients in Southern Sweden (89). In our study, the impact of vaccination on infections occurrence is hard to debate, because there was a lack of data. Eventually, it is hard to compare the SISE prevalence in previous studies because of the heterogeneity of the studied population, the type of SISE collected, and the different durations of follow-up (12 months in GiACTA (12), and 50 \pm 30 months in median in our study).

The delay of onset of SISE is informing. Indeed, in our study, we recorded that diabetes and hypertension occurred earlier after GCA diagnosis in comparison with the others SISE: the pathophysiological mechanisms leading to diabetes and hypertension may be accelerated after GC onset, compared to other SISE. Our observation is consistent with literature: in a nested case-control analysis, the rapid occurrence of diabetes, glaucoma and infections was explained by high average daily GC dose (90). The risk of cardiovascular events seems to decrease in the follow-up of GCA patients: HR 4.92 (95% CI [2,59-9,34] at 1-month versus 1.70 (95% CI [1,51-1,91]) at 4-years follow-up in an UK study involving 3408 GCA patients (46). These findings are in line with the traditional treatment strategy involving high dose of GC at the beginning of GCA treatment and thus leading to a higher rate of complication within this period.

Concerning the death rate, we recorded 9.1% deaths during the study period. As reported in previous studies, overall rate of death seems to be similar in GCA and general population (85). However, literature data report that GCA patients may be more concerned by circulatory diseases than cancer (50), and that infections would be a major cause of death in the first year of treatment (46). Our population size and follow-up were not designed to study these aspects.

SISE associated factors

The main historical factor associated with SISE onset is GC use and its cumulative dose. We found here that a cumulative steroid dose > 10 g was associated with a higher proportion of infections, MACE and death. Consistently, in *Broder et al.* study involving 2497 american patients, each 1g increase in GC exposure increased by 3% the HR for first adverse event (HR 1.03, CI 95%: 1.02-1.05; $p < 0.001$) (91). In the study of *Kyle et al.*, the cumulative dose of GC was 70% higher in patients showing SISE (92). Cumulative steroid dose seems to be higher in “real-life” than in protocolised prospective studies. In our cohort, cumulative dose of GC was higher than GiACTA trial (median 6588 versus 1862mg in TCZ groups and 7110 versus 3818 mg in GC groups). Nevertheless, in GiACTA trial, there was a short prednisone-tapering protocol. In addition, in *Petri et al.* study, 33.4% of 3074 patients had a cumulative dose ≥ 10 grams (38), which is consistent with our figures (23.4%).

Even if the burden of GC cumulative dose seems to remain a keyplayer in SISE occurrences, the impact of age has also been reported. *Calderon-Goercke et al.*, in their study involving 134 GCA patients from Spain (93), hypothesized that the observed difference in serious infection occurrence between GCA and RA patients was related to a greater GC cumulative dose, and to

age, rather than linked to TCZ use. The key role of age on adverse events occurrence has already been underlined by previous studies (*Gale et al. (94).* and *Loricera et al. (95)*). In a recent french study involving 206 GCA patients, authors noted that patients with ≥ 2 adverses events were older (78 versus 72 yo; OR = 1.32, 95% CI:1.07-1.6), had more diabetes (OR = 5.28, 95% CI :1.99-14.04) or cardiovascular event (OR = 2.89, 95% CI:1.21-6.8), a longer disease treatment (35 versus 22 months; OR = 1.43, 95% CI: 1.15-1.79) and experienced more relapses (65 versus 43%; OR = 2.52, 95% CI:1.27-4.98) (96). We could not confirm the influence of age in our study but there was a trend in earlier onset of hypertension, kidney failure, or heart failure in patient over 75 of age.

Moreover, we could compare our results with the observed outcomes of another ongoing study in our department, involving patients treated for chronic or recurrent non-infectious uveitis (CNIU) (*Myriam Fantone et al.*). We observed a significant difference in occurrence of MACE (21.6% in GCA versus 5% in CNIU; $p = 0.02$), deaths (13.5% versus 0; $p = 0.007$) and hospitalized infections (18.9% versus 5.1%; $p = 0.04$). However, the mean cumulative steroid dose was not different between the two populations (8.7 ± 5 grams in GCA versus 13.9 ± 18.6 in CNIU; $p = 0.08$), but patients were younger in CNIU study (48.8 ± 15.7 versus 72.5 ± 10 years old; $p < 0.001$). These results highlight the impact of patients' age more than the steroid dose in SISE occurrences.

Concerning the impact of TCZ use, we found no significant difference in SISE occurrence between patients treated by TCZ combined with GC and patients treated with GC only (integrating the fact that there was no difference in GC cumulative dose between these 2 groups). We did not observe any difference in the number of infections between TCZ and GC groups. Long-term treatment with TCZ was analysed in a monocentric study where 19 patients were treated > 1 year: the occurrence of infections was not increased by a prolonged use of TCZ (68). Larger studies, such as GiACTA, did not conclude in the potential role of TCZ on SISE sparing effect (12). Anyway, the results from clinical trials such as GiACTA could not be transitioned to "real-life" population: indeed, *Calderon-Goercke et al.* compared 134 "real-life" patients treated by TCZ with GiACTA patients. Considering the overall population, they noted that in clinical practice patients were older (73 versus 69 yo), with longer disease duration and more refractory GCA than newly diagnosed disease. Comparing "real-life" patients and these of TCZ weekly group, they noted more adverse events that required TCZ withdrawal (12.7% versus 6%), serious infections (11.9% versus 7%) and serious adverse events (29.1% versus 21.1%) (97).

The potential protecting effects of TCZ on SISE in GCA patients has thus to be studied in longitudinal larger cohort integrating “real-life” patients. Anyway, our study adds on to literature with no alarming results concerning potential higher rate of those events within TCZ group.

Disease’s relapses

Our study was not designed to assess the comparative efficacy effect of TCZ on GCA, but to assess the SISE occurrence in a “real-life” population of GCA. So we cannot compare our results to those of GiACTA trial, where patients treated by subcutaneous TCZ weekly obtained a greater sustained remission (56%) than patients with a 52-weeks GC tapering (18%) (12).

In our study, 48 (62.3%) patients experienced at least one biological and/or clinical relapse. Literature data report 40 to 68% of relapse (54). We assume our figures are explained by the fact that biological relapses were included in our study, and that the follow-up was prolonged. There were more flares within TCZ group (as expected, since it is one of the indications of such treatment). Moreover, in our study, 15 (37.5%) flares occurred with a mean delay of 14.4 ± 5.1 months after the beginning of TCZ. In GiACTA part two, 58% of patients experienced a relapse after TCZ or GC discontinuation during the period of follow-up (66). Thus, disease flares do not seem rare despite the use of TCZ.

TCZ place in GCA treatment strategy?

Although GC are the cornerstone of GCA management, the recent demonstration of the efficacy and safety of TCZ raises the question of its place in the therapeutic approach of GCA “real-life patients” (98), especially concerning its potential ability to prevent SISE. Recently, the American College of Rheumatology and Vasculitis Foundation published a guideline for the management of large-vessels vasculitis (99): the use of TCZ combined with GC for newly diagnosed GCA is conditionally recommended with a “low to high” level of evidence. However, in the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2018 recommendations, the use of TCZ is suggested only in selected patients, with a refractory or relapsing disease, or in case of an increase risk of SISE or complications (100). Revised 2019 french national recommendations share the same point of view (35).

Concerning efficacy, as discussed earlier, even if GiACTA trial suggests greater sustained results of TCZ versus 52-weeks GC tapering, our “real life” patients and GC tapering strategy are not always consistent with those protocolized studies (97).

Concerning tolerance, in our study, prolonged use of TCZ was correlated to infections and hepatic cytolysis, in accordance with results of a previous study in our department (88). In the study cited above with patients older than 80 yo treated by TCZ, 33% of participants experienced adverse events, severe in 19% of cases, which is closer to GiACTA trial (15%) (101). Anyway, TCZ overall tolerance profile seems to be good despite the expected increase in LDL plasmatic level (75). TCZ is now known to have a large metabolic effect. Indeed, decreasing lipoprotein A levels and serum amyloid A-high density lipoprotein, he could theoretically slow down atherosclerotic inflammatory process (22). Furthermore, down regulation of IL-6 diminishes osteoclastic bone destruction (22). Blunting the activation of NLRP3 inflammasome via IL-17 inhibition, TCZ also decreases insuline resistance (82). TCZ could therefore have a vascular and metabolic protective role in addition to its steroid sparing effect, both potentially contributing to lower the cardiovascular risk.

Concerning SISE sparing effect of TCZ, our study confirms literature data with no additional benefit of TCZ use. It could have this sparing effect on SISE if GC cumulative dose was really decreased in TCZ group (which is not the case today, following TCZ prescription recommendations).

So pulling together our data and published works, we suggest that TCZ should be used precocely to prevent SISE in selected situations, with specific GC tapering strategies, or in specific treatment combination. A new strategy using immunosuppressive drugs with GC ab initio or very early in GCA patients was tested, but only the occurrence of diabetes was prevented by TCZ use (7 versus 23.5%; $p < 0.01$) in this serie of GCA patients patients treated with TCZ ($n = 165$) (102). In *Samson et al.* study in 2018, TCZ was used as an add-on therapy to GC during the first three months followed by a GC monotherapy. Despite a good tolerance with only 3 serious adverse events, relapse-free survival was only 45% at 52-weeks. In this study, in TCZ group, biological (11 versus 1) and cardiovascular disorders (4 versus 1) were more frequent while rheumatic disorders (5 versus 7) and infections (3 versus 12) were lower in comparison with prednisone group. To note about cardiovascular disorders, hypertension, atrial fibrillation and syncope were observed in TCZ group while a sudden death happened in prednisone group (60). A combination therapy with methotrexate and TCZ versus TCZ monotherapy associated to GC could be associated with a prolonged remission at 12-months (58% versus 51%; $p = 0.04$). The safety profile was good in this spanish study, but TCZ was discontinued in combined therapy and TCZ monotherapy respectively in 15.9% and 7.7% (103). In a italian study involving 15 patients with a 18-monts follow-up, TCZ

with a 2 months GC tapering permitted a disease remission in 66.7% with only 2 reported urinary tract infections and 2 cases of dyslipidemia requiring specific treatment (104).

Hence, it has been suggested that a rapid steroid-tapering followed by a prolonged low-dose regimen could prevent disease flares without increasing SISE. In SEMIRA study in RA, patients were randomly assigned either to continue prednisone 5mg/d for 24 weeks or to taper prednisone reaching 0 mg/d at week 16. All patients received TCZ. A prolonged use of steroids was associated with disease control (DAS28-ESR difference 0.61; $p < 0.001$), a lower disease activity without flare, and less adrenal insufficiency. Side effects appeared to be less frequent in continued prednisone group (105). This observation in RA patients is in accordance with what we observed in our patients: in the group of patients treated within the 3 months after diagnosis by TCZ, we observed a lower prednisone cumulative dose and less relapses by patient. Since a higher GC cumulative dose is associated with increased infections and MACE, we assume that a good control of the disease (sometimes allowed by TCZ early use) may also impact the onset of side effects.

In order to select patients that would better benefit from this early treatment scheme by TCZ, the different patterns of the disease have to be discussed. In accordance with literature, we observed in our study 2 patterns of patients: (i) a “cranial form” (or « historic form ») with headache, scalp tenderness and fulfilled ACR criteria; (ii) and a “systemic form” (or large-vessel vasculitis –LVV form) with constitutional signs, PMR and coughing. In previous studies, LVV form involved younger female patients, with a longer diagnostic delay, and more relapses (4.9 versus 3.0/10 person-years; $p < 0.001$) (100)(106)(107). Moreover, the cumulative dose of GC would be different between the 2 groups: in *Muratore et al.* study, the 120 patients with LVV form showed an increased cumulative dose of GC in comparison with the 212 cranial forms (11.4 and 9.1 grams respectively, i.e. < 10 g ($p < 0.001$)) (106). In our study, these patients with a “systemic form” tended to have more relapses. Pulling together our results and literature data, we guess that “systemic form” would be more at risk of relapse, higher cumulative dose of GC, and could benefit from an early treatment by TCZ.

Up to our knowledge, no study was performed in France in order to balance the overall benefit of TCZ use (on efficacy and SISE sparing effect) in GCA patients with its cost.

Strengths and limits

Since we performed a monocentric retrospective study, in our medical team involving 4 senior doctors, we can assume that global treatment strategy, GC tapering, and SISE prevention and management were homogenous within all our study population, all over this 10-year period. The

data collection was exhaustive, completed by phone calls, and thus there were few missing data concerning major outcomes. In comparison with literature data, it was a “real-life” study, including a wide spectrum of patients, with a long-lasting follow-up, allowing long-exposure SISE (osteoporosis, cataract, atherosclerosis...) to happen.

The limitations mainly concern ambulatory events (non severe infections) that could have been miscollected. We did not record neuropsychiatric side effects or less severe SISE such as dyspepsia, myopathy or skin lesions, as reported in some others studies (38). Regarding the population size and the low number of events, we could not perform comparative incidence study for SISE, neither large multivariate analysis on potential predictive factors for SISE occurrence.

CONCLUSION

Our study shows that, in “real-life” situation of GCA patients, SISE remain frequent. However, following the actual recommendations of TCZ prescription, we found no difference in SISE occurrence according to the TCZ use. However, SISE occurrence (including overall infections) and death were associated to a higher cumulative dose of GC (> 10g). Even if TCZ seems safe, we suggest that TCZ utility in SISE sparing would be in selected patients (systemic form, in patients > 75 of age), associated to a rapid tapering of GC treatment.

Further studies evaluating those type of treatment strategy in “real life” patients, with a prolonged follow-up, and integrating the cost of each strategy, could be useful to better tailor the treatment strategy of GCA patients.

3) Commentaire

L'efficacité du TCZ, en tant qu'épargneur cortisonique, démontrée dans les études de Villiger et Stone, et la iatrogénie induite par la corticothérapie sont à l'origine de ce projet. Cette étude avait pour objectif d'observer l'influence du TCZ sur la survenue des ECI chez des patients atteints d'une ACG suivi dans notre service au CHU de Nîmes.

83 dossiers étaient étudiés dont 6 ont été exclus pour un total de 77 patients. Notre population était proche de celle décrite dans la littérature avec un âge moyen de $72,2 \pm 9,8$ ans et une prédominance de patients de sexe féminin (62,3%).

Les signes cliniques initiaux étaient principalement les céphalées (79,2%) et les signes généraux (70,1%) tandis que des signes rhumatologiques étaient objectivés chez $\frac{1}{4}$ des patients. Quand la biopsie d'artère temporale était réalisée, elle était contributive dans 68% des cas. 81,8% et 72,7% des patients répondaient respectivement aux critères ACR et GiACTA. Les patients du groupe TCZ répondaient plus souvent aux critères GiACTA (82,5% versus 62,1 ; $p = 0,04$). Quatre (5%) patients ne répondaient ni aux critères ACR ni aux critères GiACTA.

Sur le plan thérapeutique, l'utilisation des corticoïdes était systématique. Le recours au bolus était relativement marginal (14.3%). La durée et la dose cumulée étaient respectivement de 16 [12-20] mois et 6900 [4950-9105] mg. Le recours au TCZ était justifié majoritairement par la cortico-dépendance dans environ $\frac{2}{3}$ des cas, débuté dans un délai moyen de 9.5 ± 14.5 mois. Les mesures associées (prescription d'aspirine, prévention de l'ostéoporose et mise à jour du calendrier vaccinal) étaient prescrites de manière variable. Pour les vaccinations, elles étaient possiblement sous-estimées du fait d'un biais de non transmission de l'information ou par la réalisation des vaccins par le médecin traitant.

Cinquante sept (75%) patients étaient concernés par la survenue d'au moins un ECI (incidence moyenne de 1,4 événement par patient). Les principaux ECI étaient les infections (42,9%), l'hypertension (22,1%), le diabète (11,7%) et l'ostéoporose (11,7%) tandis que les complications ischémiques étaient rares. Treize (16,9%) patients étaient concernés par le critère composite MACE. La mortalité était quant à elle relativement faible (7 patients, 9,1%), et l'âge moyen des patients décédés était de $81,8 \pm 7,6$ ans.

Bien que le TCZ ait un rôle d'épargne cortisonique bien démontré dans la littérature et objectivé dans notre étude, lorsqu'utilisé précocément, ceci ne semble pas influencer directement

la fréquence de survenue des ECI ou leur délai de survenue. En effet, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes de traitement. Nous avons cependant objectivé une sur-incidence des ECI si la dose cumulée de corticoïdes était supérieure à 10 grammes. Celle-ci semble corrélée à la survenue des infections ($p = 0,0006$), du critère composite MACE ($p = 0,009$) et des décès ($p = 0,006$).

La baisse de la dose cumulée et de la durée d'utilisation des GC pourrait donc indirectement influencer la survenue des effets secondaires.

Les infections constituaient la complication la plus fréquente. Bien que majoritairement gérées en ambulatoire, le recours à une hospitalisation n'était pas rare (19,3% en hospitalisation conventionnelle et 3,5% en réanimation). Ces infections étaient de natures diverses (Table 5). Les événements cardiovasculaires étaient moins fréquents et de survenue plus tardive. Les facteurs de risque cardiovasculaire habituels semblent avoir un poids non négligeable et doivent être pris en considération dans la réflexion thérapeutique.

En comparant le groupe traité par GC avec une autre cohorte de patients atteints d'uvéïte également traités par GC par voie systémique, une différence significative entre la survenue des MACE, des infections et de la mortalité était observée. Les patients atteints d'uvéïte étaient significativement plus jeunes alors qu'ils avaient tendance à avoir une dose cumulée de GC supérieure (non significatif). L'âge semble donc être un des principaux déterminants des ECVM et des infections.

Le profil de tolérance du TCZ est rassurant comme cela est bien démontré dans la littérature notamment sur le plan cardiovasculaire malgré l'augmentation du taux de LDL.

Les effets pléiotropes de l'IL6 font de cette antagoniste une alternative de choix dans le contrôle de processus inflammatoire et métabolique. Une utilisation prolongée semble cependant en majorer les effets adverses sans cependant induire l'arrêt prématuré du traitement. Malgré tout, la tolérance moindre de la corticothérapie et la sécurité démontrée de cette molécule dans la population gériatrique en fait une alternative de choix.

Les rechutes étaient fréquentes, concernant 62,3% des patients, et survenaient généralement à de faibles posologies de GC (0,13mg/kg) et dans un délai moyen de $11,4 \pm 6,8$ mois. Même après le recours au TCZ, les rechutes n'étaient pas rares (35%). Son rôle suspensif permet cependant de décroître rapidement la corticothérapie. Sa place dans l'arbre décisionnel thérapeutique est à

reconsidérer. Il serait intéressant de comparer, dans une étude randomisée contrôlée prospective, la survenue des événements chez des patients recevant du TCZ en première intention ou des GC selon le protocole classique. Pour les 16 patients concernés dans notre étude, nous n'avons pas objectivé de différence significative mais avec de nombreux facteurs confondants notamment l'absence de standardisation et un suivi sur une période non prolongée (pour les événements cardiovasculaires). Il est par contre pertinent de souligner la moindre survenue de rechutes en cas d'introduction précoce du TCZ. Cette information semble importante si l'on prend en compte que la mortalité et l'absence de rémission à 1 an de traitement sont corrélées.

De surcroît, l'existence de phénotypes distincts d'ACG pourrait influencer la conduite à tenir thérapeutique. La forme dite « systémique » touchant des sujets plus jeunes, avec une présentation différente (signes généraux plus que céphaliques, important syndrome inflammatoire) et des rechutes plus fréquentes pourrait nécessiter un recours plus précoce au TCZ afin de prévenir les ECI tout en contrôlant l'inflammation systémique.

Le TCZ est donc une molécule sûre dont l'efficacité en épargne cortisonique est bien démontrée. Son rôle dans la prévention des ECI est encore à déterminer.

4) Bibliographie

1. Harky A, Fok M, Balmforth D, Bashir M. Pathogenesis of large vessel vasculitis: Implications for disease classification and future therapies. *Vasc Med Lond Engl*. 2019;24(1):79-88.
2. Masson C. La Maladie de Horton. *Hegel*. 2012;N° 2(2):30-42.
3. Gilmour JR. Giant-cell chronic arteritis. *J Pathol Bacteriol*. 1941;53(2):263-77.
4. Paulley JW, Hughes JP. Giant-cell arteritis, or arteritis of the aged. *Br Med J*. 26 nov 1960;2(5212):1562-7.
5. Marie I. [Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: diagnostic criteria]. *Rev Med Interne*. juill 2013;34(7):403-11.
6. Blockmans D, Maes A, Stroobants S, Nuyts J, Bormans G, Knockaert D, et al. New arguments for a vasculitic nature of polymyalgia rheumatica using positron emission tomography. *Rheumatol Oxf Engl*. mai 1999;38(5):444-7.
7. Palmowski A, Buttgereit F. Reducing the Toxicity of Long-Term Glucocorticoid Treatment in Large Vessel Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 12 oct 2020;22(12):85.
8. Roberts J, Clifford A. Update on the management of giant cell arteritis. *Ther Adv Chronic Dis*. avr 2017;8(4-5):69-79.
9. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. juin 2020;16(6):335-45.
10. Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM, Adler S, Wermelinger F, Villiger PM. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13156.
11. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 7 mai 2016;387(10031):1921-7.
12. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 27 juill 2017;377(4):317-28.
13. Guillet H, Saraux A, Mouthon L, Régent A. [Management of patients with a suspicion of giant cell arteritis: Survey among general practitioners and specialists]. *Rev Med Interne*. sept 2021;42(9):600-7.
14. Schmidt J, Duhaut P. Atteinte aortique dans la maladie de Horton. *Rev Médecine Interne*. 1 avr 2016;37(4):239-44.
15. Samson M, Audia S, Martin L, Bonnotte B. Physiopathologie des artérites à cellules géantes. *Rev Rhum Monogr*. 1 juin 2017;84(3):215-22.
16. Terrades-Garcia N, Cid MC. Pathogenesis of giant-cell arteritis: how targeted therapies are influencing our understanding of the mechanisms involved. *Rheumatology*. 1 févr 2018;57(suppl_2):ii51-62.
17. Buttgereit F, Matteson EL, Dejaco C, Dasgupta B. Prevention of glucocorticoid morbidity in giant cell arteritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 févr 2018;57(suppl_2):ii11-21.

18. Simon S, Ninan J, Hissaria P. Diagnosis and management of giant cell arteritis: Major review. *Clin Experiment Ophthalmol.* mars 2021;49(2):169-85.
19. Fardet L. [Glucocorticoid-induced adverse events in patients with giant cell arteritis or polymyalgia rheumatica]. *Rev Med Interne.* juill 2013;34(7):438-43.
20. Bastin M, Andreelli F. Diabète et corticoïdes : nouveautés et aspects pratiques. *Rev Médecine Interne.* 1 sept 2020;41(9):607-16.
21. Hoefsloot S, Urbanski G, Lacout C, Bouvard B, Lavigne C. [Which adjuvant measures should be associated with long-term oral corticosteroid therapy in inflammatory diseases? A summary of existing French recommendations]. *Rev Med Interne.* sept 2021;42(9):616-24.
22. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity.* 16 avr 2019;50(4):1007-23.
23. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccines Immunother.* 02 2017;13(9):1972-88.
24. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 4 sept 2014;6(10):a016295.
25. Bidot DS. Une urgence ophtalmologique à ne pas manquer. 2014;8:6.
26. Salaffi F, Manganelli P, Biondi L, Blasetti P, Cervini C. [Edema of the face as the initial sign of Horton disease. Apropos of 2 cases]. *Ann Med Interne (Paris).* 1997;148(8):578-9.
27. Raffray L, Bronnimann D, Duffau P, Mercie P, Longy-Boursier M. Démence curable : penser à la maladie de Horton ! *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2013;34:A135.
28. Lorthioir A, Marie I, Tetart F, Bernet J, Lévesque H. [Mesenteric artery involvement in giant cell arteritis: two cases and literature review]. *Rev Med Interne.* déc 2008;29(12):1007-12.
29. Camellino D, Matteson EL, Buttgereit F, Dejaco C. Monitoring and long-term management of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Nat Rev Rheumatol.* sept 2020;16(9):481-95.
30. Dua AB, Husainat NM, Kalot MA, Byram K, Springer JM, James KE, et al. Giant Cell Arteritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Test Accuracy and Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheumatol.* juill 2021;3(7):429-41.
31. Prieto-González S, Depetris M, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellata M, et al. Positron emission tomography assessment of large vessel inflammation in patients with newly diagnosed, biopsy-proven giant cell arteritis: a prospective, case-control study. *Ann Rheum Dis.* juill 2014;73(7):1388-92.
32. Quinn KA, Ahlman MA, Malayeri AA, Marko J, Civelek AC, Rosenblum JS, et al. Comparison of magnetic resonance angiography and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in large-vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* août 2018;77(8):1165-71.
33. Mahr A, Paccalin M, Hachulla E, Idier I, Devauchelle-Pensec V. Artérite à Cellules Géantes (Horton) en France en 2018 : étude ARTEMIS. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2019;40:A53-4.
34. de Boysson H, Liozon E, Espitia O, Daumas A, Vautier M, Lambert M, et al. Different patterns and specific outcomes of large-vessel involvements in giant cell arteritis. *J Autoimmun.* 1 sept 2019;103:102283.

35. 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 Médecine Interne*. 1 mars 2016;37(3):154-65.
36. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum*. 15 oct 2003;49(5):703-8.
37. STANBURY R, GRAHAM E. Systemic corticosteroid therapy—side effects and their management. *Br J Ophthalmol*. juin 1998;82(6):704-8.
38. 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*. mars 2015;67(3):390-5.
39. Durand M, Thomas SL. Incidence of infections in patients with giant cell arteritis: a cohort study. *Arthritis Care Res*. avr 2012;64(4):581-8.
40. Gale S, Wilson JC, Chia J, Trinh H, Tuckwell K, Collinson N, et al. Risk Associated with Cumulative Oral Glucocorticoid Use in Patients with Giant Cell Arteritis in Real-World Databases from the USA and UK. *Rheumatol Ther*. déc 2018;5(2):327-40.
41. Schmidt J, Duhaut P, Le Page L, Smail A, Salle V, Bosshard S, et al. Effets secondaires des corticoïdes : le point de vue des patients, étude prospective multicentrique GRACG. *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2009;30:S337.
42. Arena C, Morin A-S, Blanchon T, Hanslik T, Cabane J, Dupuy A, et al. Impact of glucocorticoid-induced adverse events on adherence in patients receiving long-term systemic glucocorticoid therapy. *Br J Dermatol*. oct 2010;163(4):832-7.
43. Udayakumar PD, Chandran AK, Crowson CS, Warrington KJ, Matteson EL. Cardiovascular risk and acute coronary syndrome in giant cell arteritis: a population-based retrospective cohort study. *Arthritis Care Res*. mars 2015;67(3):396-402.
44. Kobayashi D, Suyama Y, Osugi Y, Arioka H, Takahashi O, Kuriyama N. Incidence of cardiovascular events in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis amongst an Asian population: Propensity score matched cohort study. *Int J Rheum Dis*. juin 2018;21(6):1314-21.
45. Le Page L, Duhaut P, Seydoux D, Bosshard S, Ecochard R, Abbas F, et al. [Incidence of cardiovascular events in giant cell arteritis: preliminary results of a prospective double cohort study (GRACG)]. *Rev Med Interne*. févr 2006;27(2):98-105.
46. Tomasson G, Peloquin C, Mohammad A, Love TJ, Zhang Y, Choi HK, et al. Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 21 janv 2014;160(2):73-80.
47. Richter JG, Sander O, Schneider M. Causes of Cardiovascular Ischemic Events in Giant Cell Arteritis. *J Rheumatol*. 1 déc 2016;43(12):2092-3.
48. Cid MC, Hernández-Rodríguez J, Esteban M-J, Cebrián M, Gho YS, Font C, et al. Tissue and Serum Angiogenic Activity Is Associated With Low Prevalence of Ischemic Complications in Patients With Giant-Cell Arteritis. *Circulation*. 24 sept 2002;106(13):1664-71.
49. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts ACG, Leufkens HGM, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart Br Card Soc*. août 2004;90(8):859-65.

50. Brekke LK, Fevang B-TS, Diamantopoulos AP, Assmus J, Esperø E, Gjesdal CG. Survival and death causes of patients with giant cell arteritis in Western Norway 1972-2012: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 25 2019;21(1):154.
51. Chazal T, Lhote R, Rey G, Haroche J, Eb M, Amoura Z, et al. Giant-cell arteritis-related mortality in France: A multiple-cause-of-death analysis. *Autoimmun Rev.* déc 2018;17(12):1219-24.
52. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Gabriel SE, et al. Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Ann Rheum Dis.* déc 2013;72(12):1989-94.
53. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, et al. Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. *Medicine (Baltimore).* juill 2014;93(5):194-201.
54. Labarca C, Koster MJ, Crowson CS, Makol A, Ytterberg SR, Matteson EL, et al. Predictors of relapse and treatment outcomes in biopsy-proven giant cell arteritis: a retrospective cohort study. *Rheumatol Oxf Engl.* févr 2016;55(2):347-56.
55. Kermani TA, Schäfer VS, Crowson CS, Hunder GG, Gabriel SE, Ytterberg SR, et al. Malignancy risk in patients with giant cell arteritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res.* févr 2010;62(2):149-54.
56. Roupie AL, de Boysson H, Thietart S, Carrat F, Segulier J, Terriou L, et al. Giant-cell arteritis associated with myelodysplastic syndrome: French multicenter case control study and literature review. *Autoimmun Rev.* févr 2020;19(2):102446.
57. Neshet G, Neshet R, Mates M, Sonnenblick M, Breuer GS. Giant cell arteritis: intensity of the initial systemic inflammatory response and the course of the disease. *Clin Exp Rheumatol.* juin 2008;26(3 Suppl 49):S30-34.
58. Mori S, Koga Y. Glucocorticoid-resistant polymyalgia rheumatica: pretreatment characteristics and tocilizumab therapy. *Clin Rheumatol.* mai 2016;35(5):1367-75.
59. Koster MJ, Warrington KJ. Giant cell arteritis: pathogenic mechanisms and new potential therapeutic targets. *BMC Rheumatol.* 2017;1:2.
60. Samson M, Devilliers H, Ly KH, Maurier F, Bienvenu B, Terrier B, et al. Tocilizumab as an add-on therapy to glucocorticoids during the first 3 months of treatment of Giant cell arteritis: A prospective study. *Eur J Intern Med.* nov 2018;57:96-104.
61. Artérite à Cellules Géantes (Horton). Haute Autorité de Santé.
62. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:57-70.
63. Lally L, Forbess L, Hatzis C, Spiera R. Brief Report: A Prospective Open-Label Phase IIa Trial of Tocilizumab in the Treatment of Polymyalgia Rheumatica. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* oct 2016;68(10):2550-4.
64. Izumi K, Kuda H, Ushikubo M, Kuwana M, Takeuchi T, Oshima H. Tocilizumab is effective against polymyalgia rheumatica: experience in 13 intractable cases. *RMD Open.* 1 nov 2015;1(1):e000162.

65. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, Arvikar S, Khosroshahi A, Keroack B, et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res.* nov 2012;64(11):1720-9.
66. Stone JH, Han J, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, Cid MC, et al. Long-term effect of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: open-label extension phase of the Giant Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial. *Lancet Rheumatol.* 1 mai 2021;3(5):e328-36.
67. Mainbourg S, Tabary A, Cucherat M, Gueyffier F, Grenet G, Durieu I, et al. Maintien de la rémission dans l'artérite à cellules géantes : comparaison indirecte des agents épargnant la corticothérapie par une revue systématique et une méta-analyse en réseau. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2020;41:A20-1.
68. Regola F, Cerudelli E, Bosio G, Andreoli L, Tincani A, Franceschini F, et al. Long-term treatment with tocilizumab in giant cell arteritis: efficacy and safety in a monocentric cohort of patients. *Rheumatol Adv Pract.* 2020;4(2):rkaa017.
69. Evans J, Steel L, Borg F, Dasgupta B. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in giant cell arteritis and large vessel vasculitis. *RMD Open.* 2016;2(1):e000137.
70. Pardeo M, Wang J, Ruperto N, Alexeeva E, Chasnyk V, Schneider R, et al. Neutropenia During Tocilizumab Treatment Is Not Associated with Infection Risk in Systemic or Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* sept 2019;46(9):1117-26.
71. George MJ, Kleveland O, Garcia-Hernandez J, Palmén J, Lovering R, Wiseth R, et al. Novel Insights Into the Effects of Interleukin 6 Antagonism in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Employing the SOMAscan Proteomics Platform. *J Am Heart Assoc.* 16 juin 2020;9(12):e015628.
72. Favalli EG. Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 1 sept 2020;7(3):473-516.
73. Mori S, Yoshitama T, Hidaka T, Sakai F, Hasegawa M, Hashiba Y, et al. Comparative risk of hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients: A multicenter retrospective cohort study in Japan. *PloS One.* 2017;12(6):e0179179.
74. Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A, Tuckwell K, Klearman M, Pulley J, et al. Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* oct 2016;75(10):1806-12.
75. Castagné B, Viprey M, Martin J, Schott A-M, Cucherat M, Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE.* 1 août 2019;14(8):e0220178.
76. Greco D, Gualtierotti R, Agosti P, Adorni MP, Ingegnoli F, Rota M, et al. Anti-atherogenic Modification of Serum Lipoprotein Function in Patients with Rheumatoid Arthritis after Tocilizumab Treatment, a Pilot Study. *J Clin Med.* 8 juill 2020;9(7):E2157.
77. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, Musselman D, Giles JT, Bathon JM, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* févr 2015;67(2):372-80.
78. Singh S, Fumery M, Singh AG, Singh N, Prokop LJ, Dulai PS, et al. Comparative Risk of Cardiovascular Events With Biologic and Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* avr 2020;72(4):561-76.

79. Abu-Shakra M, Zisman D, Balbir-Gurman A, Amital H, Levy Y, Langevitz P, et al. Effect of Tocilizumab on Fatigue and Bone Mineral Density in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Isr Med Assoc J IMAJ*. avr 2018;20(4):239-44.
80. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, Rubbert-Roth A, Hahn M, Krone W, et al. Effects of Inhibition of Interleukin-6 Signalling on Insulin Sensitivity and Lipoprotein (A) Levels in Human Subjects with Rheumatoid Diseases. *PLoS ONE*. 13 déc 2010;5(12):e14328.
81. Ogata A, Morishima A, Hirano T, Hishitani Y, Hagihara K, Shima Y, et al. Improvement of HbA1c during treatment with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. juin 2011;70(6):1164-5.
82. Wu R, Liu X, Yin J, Wu H, Cai X, Wang N, et al. IL-6 receptor blockade ameliorates diabetic nephropathy via inhibiting inflammasome in mice. *Metabolism*. juin 2018;83:18-24.
83. Strand V, Dimonaco S, Tuckwell K, Klearman M, Collinson N, Stone JH. Health-related quality of life in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in a phase 3 randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 20 févr 2019;21(1):64.
84. De Smit E, O'Sullivan E, Mackey DA, Hewitt AW. Giant cell arteritis: ophthalmic manifestations of a systemic disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. déc 2016;254(12):2291-306.
85. Gonzalez Chiappe S, Aouba A, Eb M, Rey G, Mahr A, Bienvenu B. Mortalité associée à l'artérite à cellules géantes (Horton) en France pour la période 1980–2011 : analyse de la base de données CépIDC. *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2015;36:A50-1.
86. Unizony SH, Dasgupta B, Fischeleva E, Rowell L, Schett G, Spiera R, et al. Design of the tocilizumab in giant cell arteritis trial. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:912562.
87. Ehlers L, Askling J, Bijlsma HW, Cid MC, Cutolo M, Dasgupta B, et al. 2018 EULAR recommendations for a core data set to support observational research and clinical care in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. sept 2019;78(9):1160-6.
88. Broner J, Arnaud E. [Efficacy and tolerance of tocilizumab for corticosteroid sparing in giant cell arteritis and aortitis: Experience of Nimes University Hospital about eleven patients]. *Rev Med Interne*. févr 2018;39(2):78-83.
89. Mohammad AJ, Englund M, Turesson C, Tomasson G, Merkel PA. Rate of Comorbidities in Giant Cell Arteritis: A Population-based Study. *J Rheumatol*. janv 2017;44(1):84-90.
90. Wilson JC, Sarsour K, Collinson N, Tuckwell K, Musselman D, Klearman M, et al. Serious adverse effects associated with glucocorticoid therapy in patients with giant cell arteritis (GCA): A nested case-control analysis. *Semin Arthritis Rheum*. juin 2017;46(6):819-27.
91. Broder MS, Sarsour K, Chang E, Collinson N, Tuckwell K, Napalkov P, et al. Corticosteroid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: A claims-based analysis. *Semin Arthritis Rheum*. oct 2016;46(2):246-52.
92. Kyle V, Hazleman BL. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. II. Relation between steroid dose and steroid associated side effects. *Ann Rheum Dis*. août 1989;48(8):662-6.
93. Calderón-Goercke M, Loricera J, Aldasoro V, Castañeda S, Villa I, Humbría A, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis. Observational, open-label multicenter study of 134 patients in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum*. août 2019;49(1):126-35.

94. Gale S, Trinh H, Tuckwell K, Collinson N, Stone JH, Sarsour K, et al. Adverse Events in Giant Cell Arteritis and Rheumatoid Arthritis Patient Populations: Analyses of Tocilizumab Clinical Trials and Claims Data. *Rheumatol Ther.* mars 2019;6(1):77-88.
95. Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Castañeda S, Mera A, Pérez-Pampín E, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum.* juin 2015;44(6):717-23.
96. Perrineau S, Ghesquière T, Charles P, Paule R, Samson M, Gayraud M, et al. A French cohort of patients with giant cell arteritis: glucocorticoid treatment and its associated side effects. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2021;39 Suppl 129(2):155-60.
97. Calderón-Goercke M, Castañeda S, Aldasoro V, Villa I, Prieto-Peña D, Atienza-Mateo B, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: differences between the GiACTA trial and a multicentre series of patients from the clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2020;38 Suppl 124(2):112-9.
98. Samson M, Bonnotte B. [Does tocilizumab mean the end of glucocorticoids in giant cell arteritis?]. *Rev Med Interne.* févr 2018;39(2):75-7.
99. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* août 2021;73(8):1349-65.
100. Monti S, Águeda AF, Luqmani RA, Buttgereit F, Cid M, Dejaco C, et al. Systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis: focus on giant cell arteritis. *RMD Open.* 2019;5(2):e001003.
101. de Boysson H, Le Besnerais M, Blaison F, Daumas A, Jarrot P-A, Perrin F, et al. Assessment of the efficacy and safety of tocilizumab in patients over 80 years old with giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther.* 19 mai 2021;23(1):143.
102. Quartuccio L, Isola M, Bruno D, Treppo E, Gigante L, Angelotti F, et al. Treatment strategy introducing immunosuppressive drugs with glucocorticoids ab initio or very early in giant cell arteritis: A multicenter retrospective controlled study. *J Transl Autoimmun.* 2020;3:100072.
103. Calderón-Goercke M, Castañeda S, Aldasoro V, Villa I, Moriano C, Romero-Yuste S, et al. Tocilizumab in refractory giant cell arteritis. Monotherapy versus combined therapy with conventional immunosuppressive drugs. Observational multicenter study of 134 patients. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2021;51(2):387-94.
104. Nannini C, Niccoli L, Sestini S, Laghai I, Coppola A, Cantini F. Remission maintenance after tocilizumab dose-tapering and interruption in patients with giant cell arteritis: an open-label, 18-month, prospective, pilot study. *Ann Rheum Dis.* oct 2019;78(10):1444-6.
105. Burmester GR, Buttgereit F, Bernasconi C, Álvaro-Gracia JM, Castro N, Dougados M, et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 25 juill 2020;396(10246):267-76.
106. Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, Green AB, Salvarani C, Matteson EL, et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatol Oxf Engl.* mars 2015;54(3):463-70.
107. de Boysson H, Liozon E, Ly KH, Dumont A, Delmas C, Aouba A. The different clinical patterns of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2019;37 Suppl 117(2):57-60.

5) Serment d'Hippocrate

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

- *Respectueux(se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

Résumé

INTRODUCTION L'artérite à cellules géantes (ACG) est une vascularite des gros vaisseaux affectant les patients de plus de 50 ans. La corticothérapie en est le traitement de référence mais les rechutes concernent environ 50% des patients au cours du suivi. Le recours prolongé aux corticoïdes est à l'origine d'une morbidité significative. L'efficacité du tocilizumab en épargne cortisonique a été récemment démontrée. Son effet sur la diminution des événements cortico-induits (ECI) reste à préciser.

METHODES Etude observationnelle rétrospective monocentrique incluant les patients consécutivement traités pour une ACG dans le service de médecine interne du CHU de Nîmes entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2020.

RESULTATS 77 patients étaient inclus dont 48 (62,3%) femmes. L'âge médian était de 72 [64-79] ans et le suivi moyen de 50±30 mois. Parmi ces patients, 37 (48%) étaient traités par cortisone (GC) et 40 (52%) par GC puis tocilizumab (TCZ). Au total, 57 (75%) patients rapportaient au moins un ECI : 33 (43%) infections, 13 (16,9%) événements cardiovasculaires (MACEs), 7 (9,1%) décès. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes GC et TCZ. Néanmoins, les patients traités par plus de 10 grammes cumulés de prednisone avaient plus d'ECI. L'utilisation du tocilizumab dans les 3 premiers mois de traitement était associée à une diminution de la dose cumulée de prednisone ($p < 0.01$), de la durée de traitement par GC ($p < 0,01$) et du nombre total de rechutes par patient (0,6 vs 1,5 ; $p < 0,001$).

CONCLUSIONS Dans notre étude, l'utilisation du tocilizumab n'était pas associée à une diminution de la survenue d'ECI. Néanmoins, sa prescription en accord avec les recommandations actuelles ne permettait pas une diminution de la dose cumulée de GC administrée. Une stratégie d'épargne tenant compte du phénotype d'ACG et des comorbidités du patient pourrait réduire la survenue d'ECI.

MOTS CLES : Artérite à cellules géantes, vascularite des gros vaisseaux, corticothérapie, épargne cortisonique, événements cortico-induits, événements cardiovasculaires majeurs, infections, tocilizumab.