



HAL
open science

Association of serum calprotectin level with disease activity in giant cell arteritis

Antoine Saut

► **To cite this version:**

Antoine Saut. Association of serum calprotectin level with disease activity in giant cell arteritis. Human health and pathology. 2023. dumas-04525242

HAL Id: dumas-04525242

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04525242>

Submitted on 28 Mar 2024

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2023

ASSOCIATION ENTRE LE TAUX DE CALPROTECTINE SÉRIQUE ET L'ACTIVITÉ DE L'ARTÉRITE À CELLULES GÉANTES

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : MÉDECINE INTERNE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Par M. Antoine SAUT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le 22/09/2023

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Pr Laurence BOUILLET

Membres :

M. le Pr Athan BAILLET (directeur de thèse)

Mme le Dr Marie-Hélène PACLET

M. le Dr Alexis BOCQUET

Mme le Dr Aude BELBEZIER

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	Urologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LÉTOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LÉVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAÎTRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAQUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire

Table des matières

Abréviations	8
Résumé.....	9
I. Introduction.....	10
II. Article original	18
<i>Abstract.....</i>	<i>18</i>
<i>Introduction.....</i>	<i>19</i>
<i>Methods.....</i>	<i>22</i>
<i>Results.....</i>	<i>25</i>
<i>Discussion.....</i>	<i>30</i>
<i>Conclusion.....</i>	<i>33</i>
III. Conclusion :	34
Bibliographie	35

Abréviations

- ACG : Artérite à Cellules Géantes
- AION : Anterior Ischemic Optic Neuropathy
- ANCA : Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
- BAT : Biopsie d'Artère Temporale
- CRAO : Central Retinal Artery Occlusion
- CRP : C-Reactive Protein
- ESR : Erythrocyte Sedimentation Rate
- EULAR : European Alliance of Associations for Rheumatology
- GCA : Giant Cell Arteritis
- IL-6 : Interleukine 6
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- RIC : Rhumatisme Inflammatoire Chronique
- ROC : Receiver Operating Characteristic
- TNF alpha : Tumor Necrosis Factor alpha
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
- VS : Vitesse de Sédimentation

Résumé

Introduction : L'artérite à cellules géantes (ACG) est une vascularite aux complications sévères pouvant engager le pronostic vital. Sa prise en charge a récemment été améliorée par les biothérapies anti-interleukine-6 (IL-6), ayant aussi pour effet de négativer les marqueurs classiquement utilisés pour détecter l'activité de la maladie, comme la protéine C-réactive (CRP). La calprotectine, une alarmine sécrétée par les polynucléaires neutrophiles, semble intervenir dans la pathogénie de l'ACG. Non influencée par les anti-IL-6, elle permet déjà de suivre l'activité de certaines pathologies inflammatoires. L'objectif de cette étude est de déterminer si le taux de calprotectine sérique est associé à l'activité de l'ACG.

Méthodes : Le taux de calprotectine sérique a été mesuré tous les 3 mois durant 1 an dans une cohorte de 22 patients atteints d'ACG recrutés au Centre Hospitalo-Universitaire Grenoble-Alpes (CHUGA), parallèlement à une évaluation clinique afin de déterminer le statut actif ou non de la maladie. Au total, 68 échantillons ont pu être analysés afin de comparer le taux sérique de calprotectine entre les 22 prélèvements en phase active et les 46 en phase inactive.

Résultats : Le taux de calprotectine sérique est significativement plus élevé en cas d'ACG active (médiane 4.09, écart interquartile (EIQ) 2.62–5.62 mg/l) par rapport à la phase inactive (2.33, EIQ 1.60–3.55 mg/l, $p = 0.006$). Le taux de calprotectine est de plus corrélé au taux de CRP, d'IL-6 et de Sérum Amyloïde A, mais n'est pas plus discriminant que la CRP pour détecter l'activité de la maladie. Son taux au diagnostic n'est pas non plus associé à la survenue d'une rechute durant la première année.

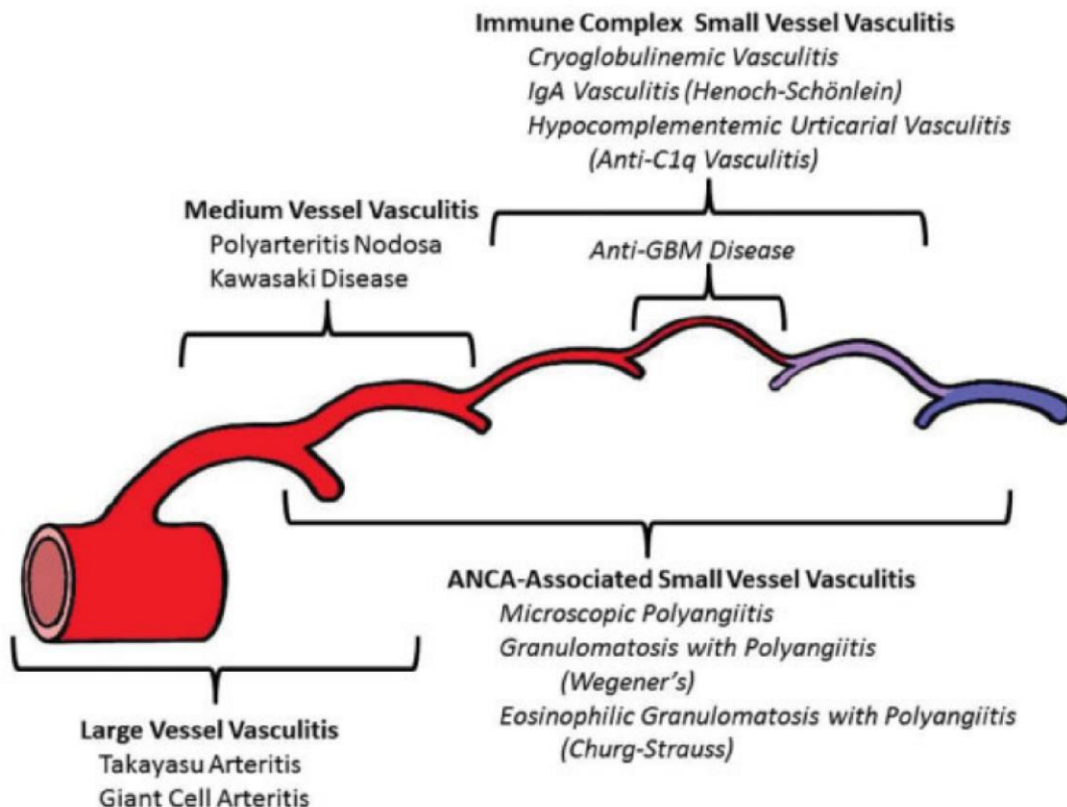
Conclusion : le taux de calprotectine sérique est associé à l'activité de l'ACG. Ce marqueur reste fiable même chez les patients sous anti-IL-6, soulignant son utilité pour le suivi de la maladie. Des études de plus grande ampleur sont désormais nécessaires pour confirmer ces résultats.

I. Introduction

1. Epidémiologie

Les vascularites sont un groupe de maladies caractérisées par une atteinte des vaisseaux sanguins, dont la paroi subit une inflammation entraînant leur rétrécissement voire leur obstruction, occasionnant ainsi des dégâts tissulaires aux organes affectés. Elles sont habituellement classées selon la taille des vaisseaux qu'elles atteignent (**Figure 1**). L'artérite à cellules géantes (ACG) est la plus commune des vascularites des gros vaisseaux, touchant l'aorte et ses principales branches de division. Elle concerne principalement les sujets de plus de 50 ans avec un âge moyen au diagnostic de 77 ans, atteint plus de femmes que d'hommes, et a dans cette classe d'âge une incidence de 7-10/100 000 personnes par an en France (1).

Figure 1. Classification des vascularites : nomenclature de Chapel Hill (2)



2. Sémiologie clinique

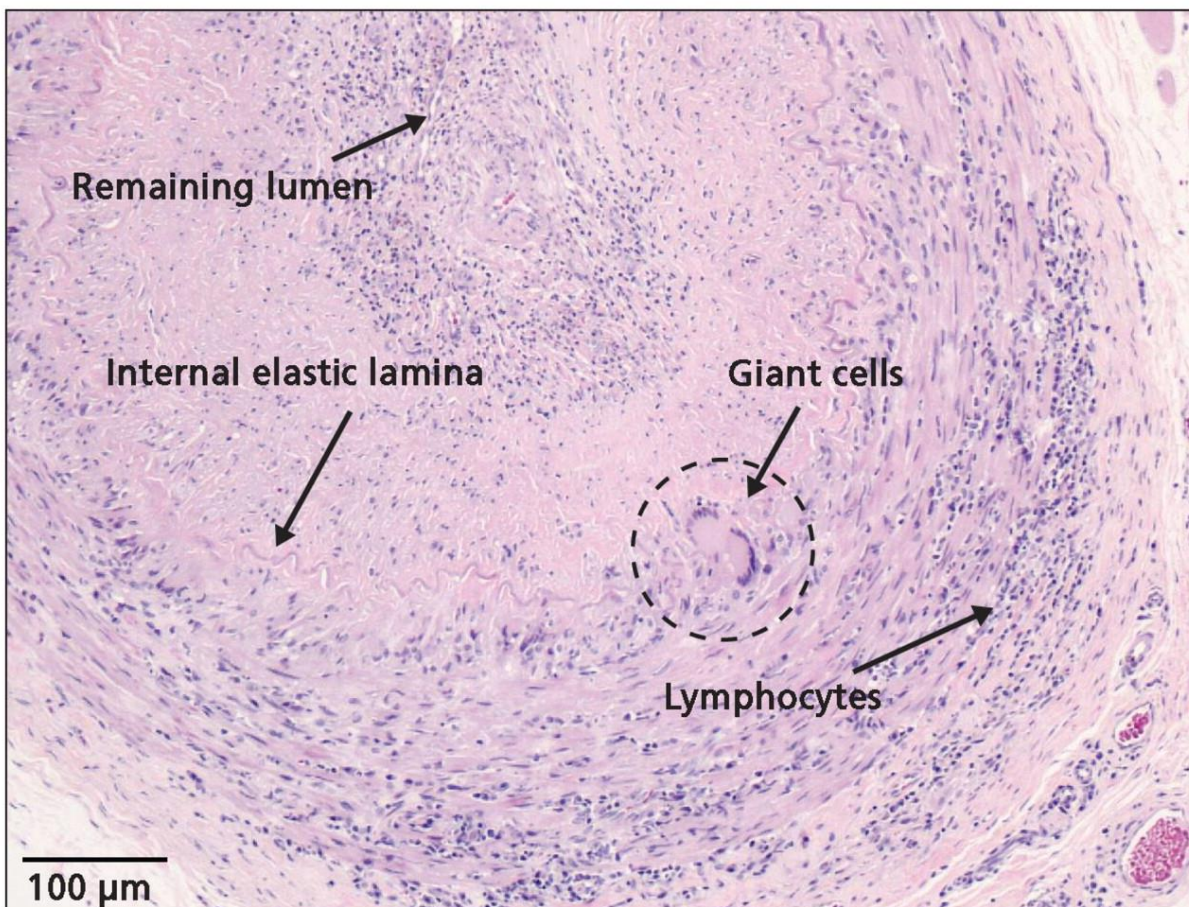
Les principaux symptômes de l'ACG résultent de l'atteinte de la carotide externe, qui se traduit cliniquement par des céphalées d'horaire inflammatoire, volontiers temporales, une modification du pouls temporal (diminution, abolition ou au contraire induration), une hyperesthésie douloureuse du cuir chevelu et une claudication de la mâchoire signifiant une ischémie lors de la mastication. La maladie engendre une inflammation systémique provoquant des symptômes généraux et aspécifiques tels qu'une fatigue intense et un amaigrissement ; et chez près de 50% des patients peut s'accompagner d'une pseudo-polyarthrite rhizomélique, rhumatisme inflammatoire chronique touchant les ceintures (3). Le pronostic vital peut être engagé en raison de l'atteinte aortique, avec possiblement une aortite, des anévrismes et un risque de rupture, mais aussi en cas d'accident vasculaire cérébral. Le pronostic fonctionnel est quant à lui principalement dépendant de l'atteinte ophtalmologique de la maladie, avec un risque de cécité selon plusieurs mécanismes. L'atteinte des artères ciliaires postérieures peut en effet provoquer une neuropathie optique ischémique antérieure aiguë, tandis que l'inflammation vasculaire peut entraîner une occlusion de l'artère centrale de la rétine.

3. Diagnostic

Afin de prévenir ces complications, il est donc essentiel de pouvoir diagnostiquer et traiter les patients de manière rapide et adaptée. Le diagnostic est retenu sur un faisceau d'arguments au sein duquel un poids important est accordé à la mise en évidence d'une inflammation temporale (4). Classiquement, cela est permis par la réalisation d'une biopsie d'artère temporale (BAT), montrant en cas de positivité une atteinte segmentaire et focale, un infiltrat inflammatoire fait de cellules géantes

multinucléées avec présence de granulomes et une destruction de la limitante élastique interne (**Figure 2**). Plus récemment, l'échographie doppler des artères temporales a été validée pour rechercher le très spécifique signe du halo, reflet de l'inflammation artérielle (5). La mise en évidence d'une inflammation systémique est de plus primordiale, et les marqueurs habituellement utilisés pour cela sont la protéine C-réactive (CRP), et la vitesse de sédimentation (VS). Ces marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation permettent ensuite de suivre l'activité de la maladie conjointement aux signes cliniques et plaintes des patients. En effet, bien que le traitement puisse permettre d'atteindre une rémission, près de 50% des patients connaîtront au moins un épisode de rechute au cours de leur maladie (6).

Figure 2. Biopsie d'artère temporale dans une ACG, coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (7)



4. Thérapeutiques et suivi

Il est ainsi capital de pouvoir détecter ces rechutes afin d'adapter au mieux le traitement, qui repose principalement sur la corticothérapie dont l'efficacité prouvée reste grevée par de nombreuses complications et effets indésirables sur le long terme. Afin de pallier ce risque mais aussi devant certaines formes cortico-résistantes, l'utilisation des biothérapies dirigées contre l'interleukine 6 (IL-6) a connu un essor important ces dernières années (8). Cette cytokine pro-inflammatoire semble jouer un rôle important dans la physiopathologie de l'ACG, en induisant une réponse immunitaire inadaptée, en stimulant la production d'autres cytokines inflammatoires et en altérant les cellules endothéliales (9). Le Tocilizumab, un anticorps monoclonal se liant de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6, a ainsi grandement amélioré la prise en charge des patients atteints d'ACG (10). Cependant, de par son mécanisme d'action, ce traitement négative artificiellement les marqueurs inflammatoires dépendants de l'IL-6, rendant ainsi ininterprétable la CRP et la VS. De fait, suivre l'activité de la maladie de ces patients présente des difficultés importantes, certains signes cliniques d'ACG étant peu spécifiques et pouvant ainsi entraîner une escalade thérapeutique lourde de conséquences, ou au contraire faire méconnaître une authentique rechute.

5. Biomarqueurs étudiés

Ainsi, il s'avère aujourd'hui indispensable de disposer de nouveaux marqueurs inflammatoires fiables permettant de s'affranchir du biais induit par les anti IL-6 (11). De nombreuses études ont donc été réalisées à la recherche d'un marqueur robuste, sans qu'une alternative solide à la CRP et à la VS n'ait pu à ce jour s'imposer. La concentration sérique du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (en anglais

vascular endothelial growth factor (VEGF)) permet de prédire la positivité de la BAT, mais n'est pas efficace pour différencier les cas atteints d'ACG de contrôles sains (12). L'IL-6 est bien sûr associée à l'activité de l'ACG, mais est comme précédemment décrit influencée par le Tocilizumab et la corticothérapie (13–15). Le niveau de sérum amyloïde A (SAA) semble significativement plus élevé durant les phases d'activité de la maladie, mais ces résultats n'ont pas encore été validés à grande échelle ni ses performances comparées à celles des marqueurs traditionnels (16,17). Une étude récente a quant à elle montré que l'ostéopontine serait d'une part associée à l'activité de la maladie quel que soit son traitement, et d'autre part prédictive de rechute, mais ces résultats restent là aussi à confirmer sur des effectifs plus importants (18).

6. La calprotectine, nouveau marqueur inflammatoire

La calprotectine, un hétérodimère de deux protéines se liant au calcium (S100A8 et S100A9), a montré des résultats prometteurs dans l'ACG, permettant de discriminer des patients de sujets sains (19,20). Cette alarmine représente 40% des protéines cytosoliques des polynucléaires neutrophiles, et 2 à 4% de celles des monocytes (21,22). Lorsqu'elle est libérée, la calprotectine active directement les cellules endothéliales, et induit une sécrétion de cytokines inflammatoires telles que le TNF alpha et l'interleukine 1 (23). Elle se fixe de plus sur le récepteur Toll like 4 (TLR-4) et le Récepteur des Produits Avancés de Glycation (Receptor of Advanced Glycation End Products (RAGE)), activant ainsi l'immunité innée (22) (**Figure 3**). La calprotectine peut moduler l'activité de la métalloprotéase MMP9 (23) et pourrait ainsi jouer un rôle important dans la physiopathologie de l'ACG, dans laquelle les monocytes et macrophages ont montré une production aberrante de cette protéase au niveau des lésions vasculitiques (24). De plus, la calprotectine a été observée en

quantité abondante dans l'adventice et la media des artères temporales de patients atteints d'ACG, comparativement à des sujets sains (20). Enfin, les gènes codant pour la calprotectine apparaissent surexprimés dans les artères temporales de ces patients (25).

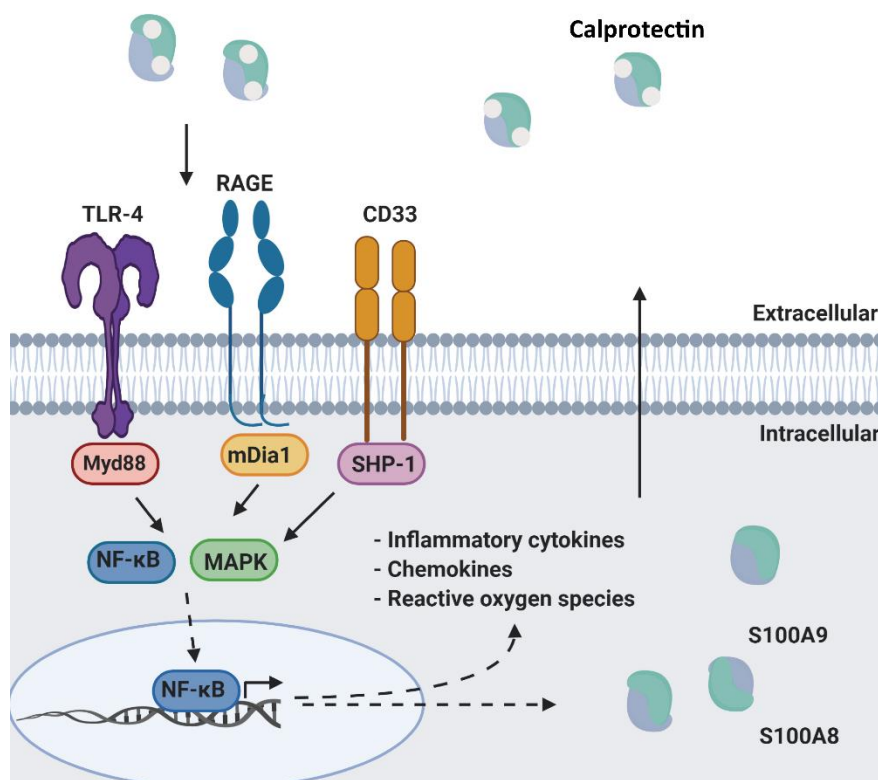
Ce marqueur a déjà été éprouvé dans diverses pathologies inflammatoires. Dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la calprotectine fécale est intégrée à la pratique courante car corrélée à l'activité de la maladie. Dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC), son élévation semble refléter une inflammation locale plus que systémique, contrairement aux marqueurs de phase aiguë traditionnels (26). Dans la polyarthrite rhumatoïde, la calprotectine sérique détecte l'activité de la maladie plus efficacement que la CRP et la VS (27,28), tandis que son niveau dans le liquide synovial est associé à la destruction de l'articulation concernée, reflétant ainsi son expression localisée (23). Elle est de plus corrélée avec les scores d'activités de cette pathologie (**Tableau 1**). Chez ces patients, la calprotectine sérique ne semble pas négativée par le Tocilizumab, contrairement aux marqueurs classiques (27). De même, la calprotectine est associée aux signes inflammatoires en Imagerie par Résonance Magnétique dans les spondylarthrites axiales (29). Dans les vascularites à ANCA, elle détecte l'activité de la maladie (30) et pourrait même en prédire les rechutes (31,32). Enfin, bien que sa concentration semble négativement corrélée à la posologie de prednisolone, la calprotectine reste bien mesurable sous corticothérapie (33).

Tableau 1. La calprotectine sérique est corrélée avec les scores d'activité dans la polyarthrite rhumatoïde (d'après Romand X. et al, Joint Bone Spine 2019 (22))

Études	CRP	VS	DAS28	NAG	Milieu d'analyse	Test ; Niveau de calprotectine moyen
Hammer HB <i>et al.</i> 2010 (34)	0.59	0.67	N/E	N/E	EDTA plasma	ELISA personnel [67] ; Médiane 2.2, EI (1.1–4.2) mg/l
Hammer HB <i>et al.</i> 2007 (35)	0.57	0.50	0.55	0.49	EDTA plasma	ELISA personnel [67] ; Médiane 1.8, (0.3–8.7) mg/l
Andres Cerezo L <i>et al.</i> 2011 (36)	0.44	N/E	0.50	0.44	Sérum	BÜHLMANN LABORATORIES AG, SUISSE Moyenne±ET 5.99±0.88 mg/L et 1.92± 1.16 mg/L respectivement avant et après le traitement
Jonsson MK <i>et al.</i> 2017 (37)	0.66	0.50	N/E	N/E	EDTA plasma	CALPROLAB, NORVEGE ; Médiane 1.05, EI (0.57, 2.24) mg/L
Hurnakova J <i>et al.</i> 2017 (38)	0.56	0.38	0.35	N/E	Sérum	BÜHLMANN LABORATORIES AG, SUISSE Médiane (étendue) 2.9 (0.8-3.4) et 1.7 (0.4-3.4) µg/mL
Nordal HH <i>et al.</i> 2017 (39)	N/E	N/E	0.49	0.47	EDTA plasma	CALPRO AS, NORVEGE ; Médiane 1.15, EI (0.70–1.95) mg/L

CRP : protéine C-réactive, VS : vitesse de sédimentation, DAS28: Disease Activity Score de 28 articulations, NAG : nombre d'articulations gonflées, EDTA : EthylèneDiamineTétraAcétique, N/E : non évalué, ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, EI : Ecart Interquartile = 25,75 percentile, ET : Ecart Type.

Figure 3. Calprotectine et immunité innée (40)



MAPK: Mitogen-activated protein kinases, mDia1: mouse Diaphanous-related formin-1, Myd88: myeloid differentiation primary response 88, NF-κB: nuclear factor-kappa B, RAGE: receptor for advanced glycation end-products, S100A8: calgranulin A, S100A9: calgranulin B, SHP-1: Src homology region 2 domain-containing phosphatase-1, TLR4: Toll Like Receptor 4

7. Objectif de l'étude

Ces propriétés ainsi que son utilisation dans d'autres pathologies inflammatoires font donc de la calprotectine un marqueur prometteur pour suivre l'activité de l'ACG. Dans une étude récente, elle apparaît comme plus élevée chez les patients en phase active par rapport à ceux en rémission, sans pour autant surpasser à ce jour les propriétés métriques de la CRP et de la VS (25). Dans cette étude, nous visons donc à confirmer ces résultats afin d'évaluer la calprotectine sérique comme marqueur d'activité de l'ACG dans une cohorte locale.

II. Article original

Abstract

Introduction: Giant cell arteritis (GCA) is a vasculitis with severe, life-threatening complications. Its management has recently been improved by anti-interleukin-6 (IL-6) biotherapies, which however negate classically used markers detecting disease activity, such as C-reactive protein (CRP). Calprotectin, an alarmin secreted by neutrophils, appears to be involved in the pathogenesis of GCA. Unaffected by anti-IL-6, it is already used to monitor activity in some inflammatory diseases. The aim of this study is to determine if serum calprotectin levels are associated with GCA activity.

Methods: Serum calprotectin levels were measured every 3 months for 1 year in a cohort of 22 GCA patients recruited from the Centre Hospitalo-Universitaire Grenoble-Alpes (CHUGA), alongside a clinical evaluation to determine disease status. A total of 68 samples were analyzed to compare serum calprotectin levels between 22 active and 46 inactive samples.

Results: Serum calprotectin levels were significantly higher in active GCA (median 4.09, interquartile range (IQR) 2.62-5.62 mg/l) than in inactive phase (2.33, IQR 1.60-3.55 mg/l, $p = 0.006$). Calprotectin levels also correlated with CRP, IL-6 and Serum Amyloid A levels, but did not outperform CRP to detect disease activity. Its level at diagnosis was not associated with relapse during the first year either.

Conclusion: serum calprotectin levels are associated with GCA activity. This marker stays reliable even in patients undergoing anti-IL-6 therapy, making it a useful tool for clinicians to monitor patients. Larger studies are now needed to confirm these results.

Introduction

Giant cell arteritis (GCA) is a serious and potentially life-threatening condition, with an estimated incidence of around 10 cases per 100 000 individuals over the age of 50 in France (1). GCA is the most common form of vasculitis in adults and is primarily characterized by inflammation of large vessels including temporal arteries. If untreated GCA leads to permanent vision loss, stroke and even death. Other complications include cranial ischemic manifestations such as jaw claudication, scalp tenderness, and headache. Chronic inflammation in GCA is associated with an increased risk of cardiovascular events, and to systemic symptoms like fatigue, weight loss and fever that may also impact the quality of life of affected subjects. Close monitoring of patients is necessary to screen, prevent and/or treat these complications.

To do so and follow disease activity, traditional acute phase reactants such as CRP and ESR are commonly used, but can easily be influenced by other active conditions. On the contrary, up to 16% of patients may even present normal CRP and ESR at diagnosis in GCA (19). Synthesized in liver, these markers reflect a systemic inflammation and vary quickly, limiting their use to short term evaluation. Indeed, there is currently no reliable biomarker to predict disease course (41). Such markers would not only permit a closer monitoring of at-risk patients to prevent life-threatening symptoms or vision loss, it would also be helpful in glucocorticoid sparing therapy. Moreover, the recent incorporation in clinical practice of Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, has hindered the use of traditional markers whose regulation rely on IL-6 pathway (8,41).

Therefore, new biomarkers have been tested in GCA to discriminate cases from healthy controls. VEGF concentration has been shown to predict biopsy positivity, but is not effective in differentiating clinical cases of GCA from controls (12). IL-6 was described to be associated with GCA activity, but is of course highly influenced by Tocilizumab and even steroids (13–15). Serum Amyloid A (SAA) levels seem to be significantly higher in active disease compared with inactive disease, but its performances have not been compared to traditional markers yet (16,17). One recent study also found serum osteopontin to be linked to disease activity regardless of therapy and predictive of relapse, but these results are yet to be confirmed in larger cohorts (18). Therefore, there is as of now a real need for a reliable biomarker to assess disease activity (11).

Calprotectin, a heterodimer of two calcium-binding proteins of the S100 family, S100A8 and S100A9, has shown promising results in assessing disease state. Also described as myeloid related protein MRP-8 and MRP-14, or calgranulin A and B (27,42), this alarmin represents 40% of cytosolic proteins in neutrophils, and 2-4% in monocytes (21,22). When released, calprotectin directly activates endothelial cells, and induces Th1 type cytokine secretion such as TNF and IL-1 (23). It also triggers Toll like receptor 4 (TLR-4) and Receptor of Advanced Glycation Endproducts (RAGE), thus activating the innate immunity pathway (22). This complex exhibits potent pro-inflammatory effects, and its level primarily reflects ongoing inflammation at local sites rather than a generalized systemic inflammatory response (26). Moreover, calprotectin can modulate metalloprotease MMP9 activity (23) and might therefore play an important role in GCA pathophysiology, as monocytes and macrophages have shown an aberrant production of this protease in vasculitis lesions (24). Comparing temporal

arteries from GCA patients to control ones, abundant presence of calprotectin was observed in the adventitia and media layers of affected vessels (20) while gene expression analysis revealed a notable upregulation in the expression of calprotectin genes (25).

This marker has already proved useful in other inflammatory conditions. For instance, the use of faecal calprotectin in inflammatory bowel diseases has been integrated in clinical practice for some time as it correlates with disease activity (43). In inflammatory rheumatisms, serum calprotectin could be used as a monitoring tool: in rheumatoid arthritis, it has been showed to detect activity more accurately than CRP or ESR (27,28), while its level in synovial liquid was found to be associated with articular destruction, reflecting its locally-released character (23). Moreover, its level does not seem to be suppressed by Tocilizumab therapy in these patients, as opposed to ESR and CRP (27). Likewise, calprotectin was associated with inflammatory parameters and Magnetic Resonance Imaging inflammation in early axial spondyloarthritis (29). Recent studies also showed that calprotectin is associated to disease activity in ANCA associated vasculitis (30) and may even predict relapse in these diseases (31,32). Finally, although it seems to negatively correlate with prednisolone dosage, calprotectin stays measurable during glucocorticoid therapy (33).

In GCA, calprotectin seems to discriminate efficiently affected patients from healthy controls (19,20) and may also be significantly higher in active compared to inactive disease, while not outperforming ESR and CRP as of now (25). With this study, we aim to confirm these findings by evaluating calprotectin as a marker of disease activity in a local cohort of GCA patients.

Methods

Cohort details

This retrospective and monocentric study is based on the local cohort BioACG, which recruited GCA patients between October 2015 and January 2018 in internal medicine, ophthalmology and neurology wards of the Grenoble Alpes University Hospital. Patients included presented active disease, may it be at diagnosis or during relapse. Diagnosis had to follow the 1990 American College of Rheumatology classification, with at least 3 criteria among: age of at least 50, decreased temporal artery pulse or temporal artery tenderness, elevated ESR above 50mm/h, new onset of localized headache, biopsy sample including an artery showing necrotizing arteritis, characterized by a predominance of mononuclear cell infiltrates or a granulomatous process with multinucleated giant cells. In case of negative biopsy, diagnosis had to be confirmed by an independent committee. GCA was considered active if patients presented with GCA-related symptoms and elevated acute phase reactants, in line with latest EULAR recommendation (4). Patients were excluded if undergoing chronic dialysis, benefiting from corticosteroid therapy for more than 8 days (with the exception of low dose for polymyalgia rheumatica), or suffering from another condition leading to chronic inflammation (solid neoplasia, chronic inflammatory disease or infection). They were then followed for 1 year each, with clinical examination and predefined blood samples at inclusion (M0) and every 3 months (M3, M6, M9 and M12).

Outcome measures

Canonical demographic and disease-related outcomes measures were recorded at baseline. Unless specified otherwise for secondary objectives, disease activity was defined as GCA-related symptoms with elevated acute phase reactants, in line with latest EULAR recommendation (4). Relapse was defined as recurrence of active disease after a period of absence of all clinical signs and symptoms attributable to active GCA and normalisation of acute phase reactants.

Objectives:

Primary objective was to determine if calprotectin level was associated with disease activity, by comparing sera drawn during active disease to inactive ones. To get rid of the probable correlation between calprotectin and CRP levels, we performed a secondary analysis with a broader definition of disease activity, as any symptoms attributed to GCA regardless of inflammatory markers.

Secondary objectives were (i) the comparison of calprotectin and canonical inflammation biomarkers, (ii) the assessment of calprotectin relationship with specific symptoms of GCA, and (iii) the evaluation of calprotectin as a marker of relapse.

Thus, we tested for correlation between calprotectin and CRP, ESR, IL-6 and SAA at all time points, and compared ROC curves of calprotectin and CRP.

Secondly, considering the known utility of calprotectin in rheumatologic diseases, we looked for an association between calprotectin level and the presence of arthralgia at baseline. Likewise, given the high incidence of ocular complications in our cohort, we compared baseline calprotectin in patients with and without ocular complications,

defined as one of the following: Anterior Ischemic Optic Neuropathy (AION), Central Retinal Artery Occlusion (CRAO) or diplopia.

Finally, we compared calprotectin at diagnosis in patients later relapsing (n=5) to those not relapsing (n=12).

Serum analysis

Samples were stored at -80C° until analysis. Calprotectin serum level was measured by immunoturbidimetric assay with BÜHLMANN sCAL® turbo kits on an Optilite automat (The Binding Site).

Statistical analysis

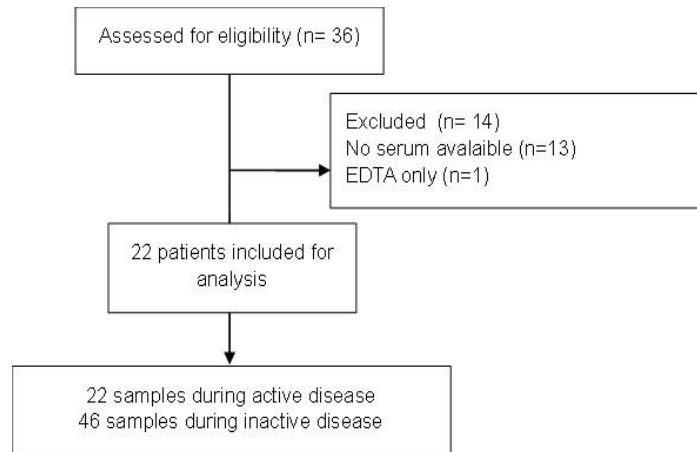
Mann-Whitney U test was used to compare 2 groups when a non-parametric test of significance was appropriate, depending on Shapiro test. If distribution was normal, Student-t test was used.

Correlation was assessed using non-parametric Spearman rank correlation analysis. Risk of relapse was compared between groups using Kaplan-Meier survival analysis with log rank test. All statistics were performed using Jamovi 2.3.21. All tests were considered significant when $p < 0.05$.

Results

A total of 68 samples were analyzed, of which 22 were drawn during active disease (at diagnosis for 14 samples, during relapse for 8) (**Figure 4**).

Figure 4. Study flowchart



EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acid

All patients were treated by corticosteroids, 3 received Tocilizumab (4 samples in inactive group, 1 in active group). Baseline characteristics are described in **Table 2**.

Table 2. Baseline characteristics of included patients

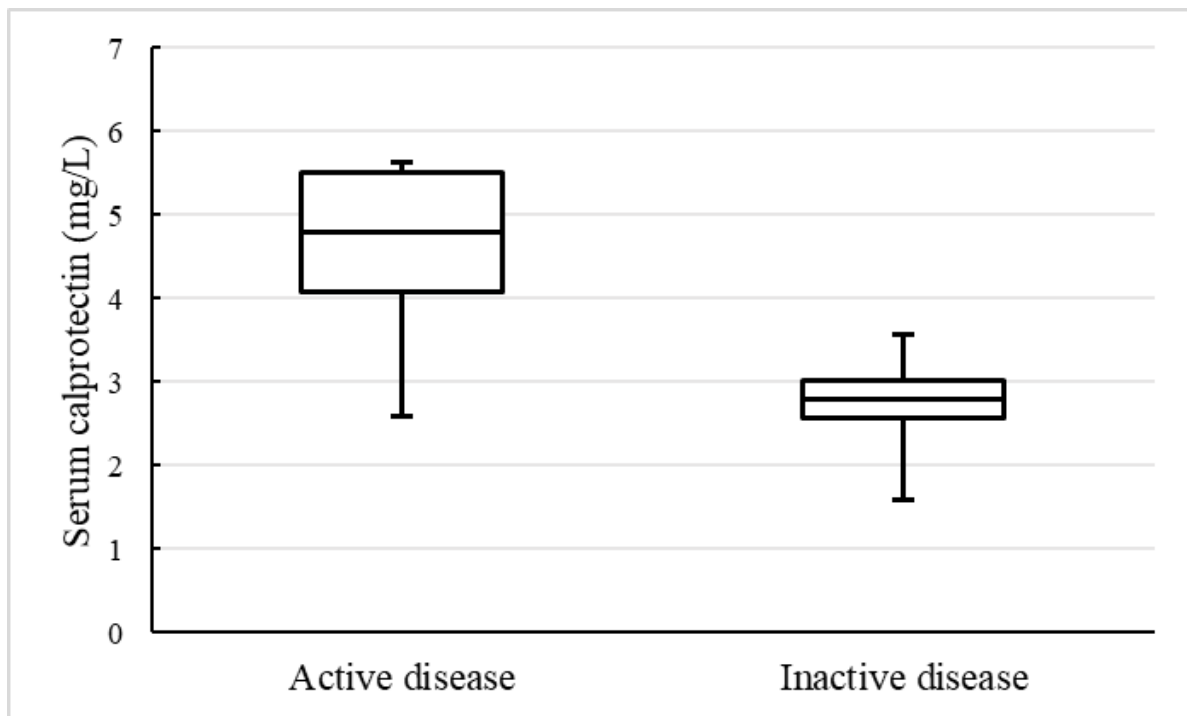
Variables	Data No	(%)
Age median (range)	77.5	(58 – 93)
Women	16	(73)
Fever	4	(18)
Headache	14	(64)
Asthenia	17	(77)
Arthralgia	14	(64)
Ocular symptoms ¹	13	(59)
Jaw claudication	8	(36)
Cough	4	(18)
Dysphagia	2	(9)
Scalp tenderness	9	(41)
Stroke	1	(5)
Positivity of temporal biopsy	10	(45)
Included at diagnosis	17	(77)
Relapse during first year	5	(29)

¹Anterior Ischemic Optic Neuropathy, Central Retinal Artery Occlusion, amaurosis, visual loss, diplopia

Calprotectin level according to clinical status

Calprotectin levels were significantly higher in active disease (median 4.09, interquartile range (IQR) 2.62–5.62 mg/l) compared with patients with inactive disease (2.33, IQR 1.60–3.55 mg/l, $p = 0.006$) (**Figure 5**). If disease activity was defined as GCA related symptoms only, regardless of acute phase reactants, difference was still significant ($p = 0.019$).

Figure 5. Serum calprotectin level according to clinical status.

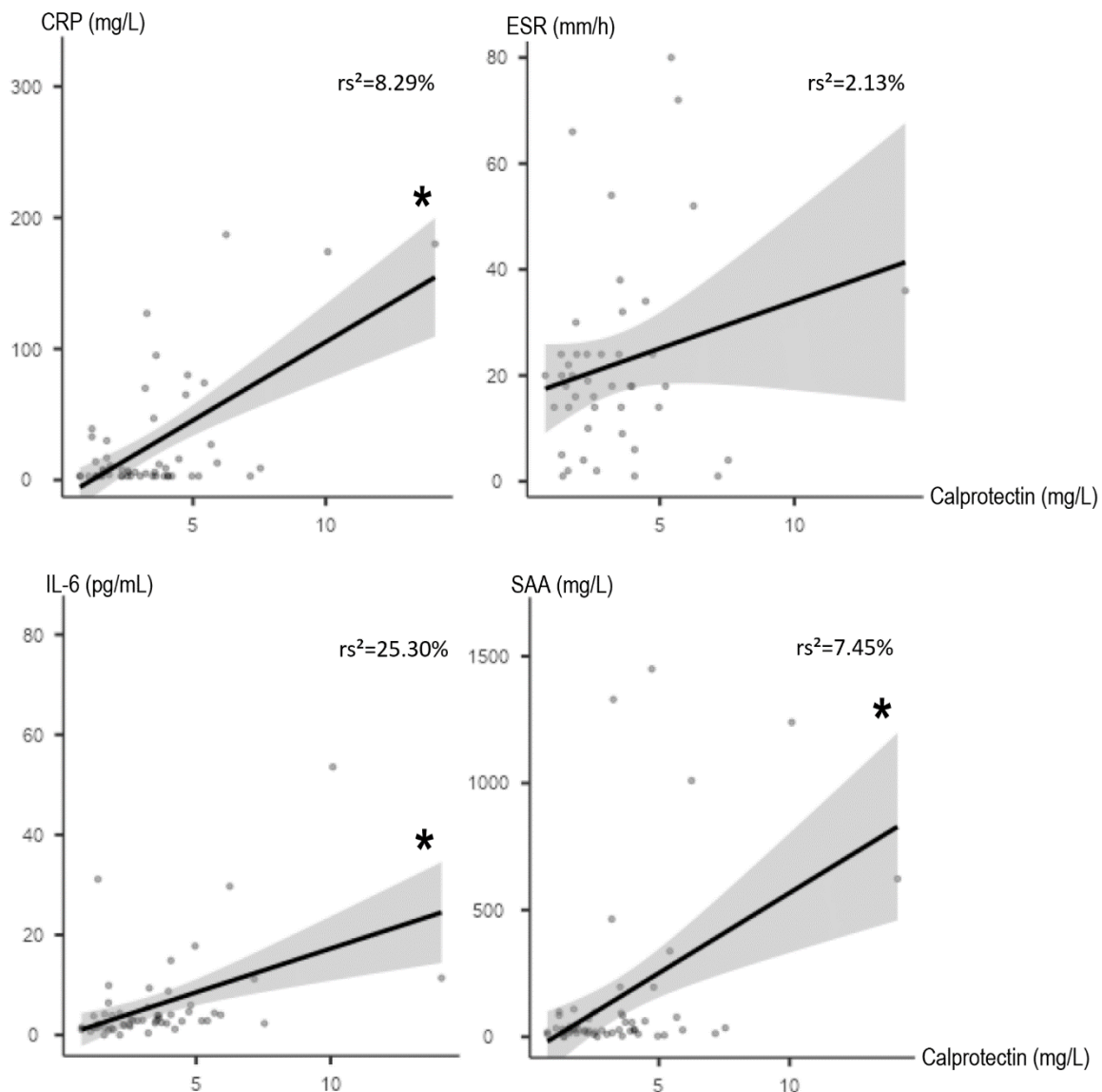


Box plot of 68 calprotectin levels of GCA on the basis of clinical status (active disease: 22; inactive disease: 46). Box represents mean \pm Standard Error of the Mean, whiskers are interquartile range.

Correlation between calprotectin and canonical inflammation biomarkers

Calprotectin was positively correlated with CRP at all time points with a Spearman's Rho of 0.288 ($p = 0.017$), with IL-6 (Rho = 0.503, $p < 0.001$) and with SAA (Rho = 0.273, $p = 0.020$) (**Figure 6**). Rho correlation coefficients indicated a significant but moderate association. There was no significant correlation between calprotectin and ESR ($p = 0.172$).

Figure 6. Correlations between calprotectin and canonical inflammation biomarkers



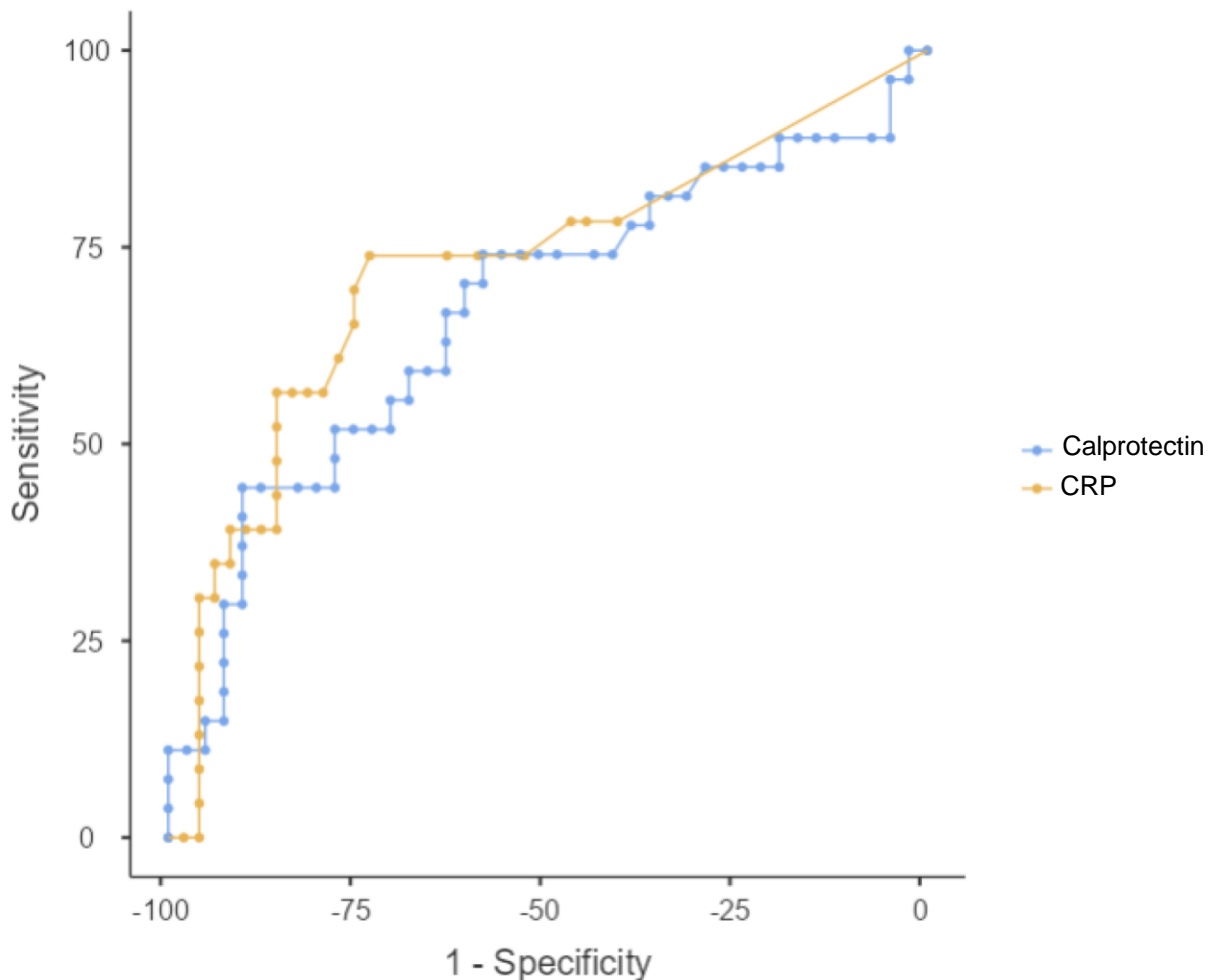
* Log-rank test significant for positive correlation
rs²: Spearman's determination coefficient

ROC curves

When disease activity was defined as GCA related-symptoms only regardless of inflammatory markers, calprotectin ROC curve exhibited an area under the curve of 0.669 to assess disease activity (**Figure 7**). In comparison, CRP presented an area under the curve of 0.720. The two curves did not differ significantly, with a p value of 0.202 for DeLong test.

A cutpoint of 2.57mg/L gave calprotectin a sensitivity of 74.07% with a specificity of 56.10% to detect disease activity (Youden's index 0.302). For maximal specificity, a cutpoint of 4.47mg/L gave calprotectin a sensitivity of 44.44% with a specificity of 90.24% to detect disease activity (Youden's index 0.347).

Figure 7. ROC curves of calprotectin and CRP for assessing disease activity



Relationship with clinical symptoms

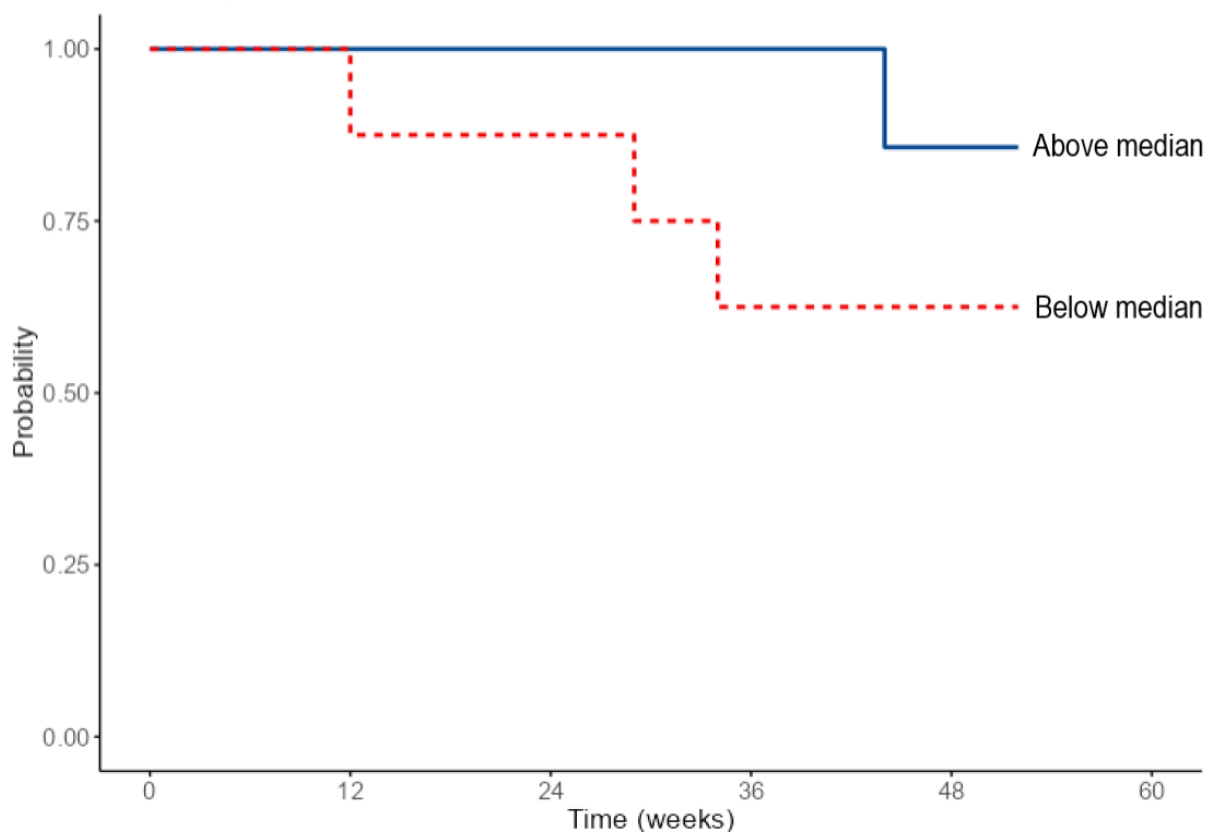
Calprotectin level was not associated with the presence of arthralgia ($p = 0.210$), nor with ocular complications (Anterior Ischemic Optic Neuropathy, Central Retinal Artery Occlusion, amaurosis, visual loss, diplopia) ($p = 0.564$).

Risk of relapse

Calprotectin level at diagnosis was not associated with relapse during the first year of disease course ($p = 0.529$).

When dividing patients into two groups relative to median calprotectin at diagnosis, we observed a non-significant tendency regarding the risk of relapse during the first year (Figure 8). Patients with a below-median level of calprotectin seemed to present a greater risk of relapse during first year than patients with an above-median level (log-rank $p = 0.27$).

Figure 8. Kaplan-Meier curves for risk of relapse during first year depending on calprotectin level at diagnosis



Discussion

In this study, calprotectin was associated to GCA activity, whether it was defined as clinical symptoms only or in combination with elevated acute phase reactants. These results are consistent with a 2018 study from Springer *et al.* which found an elevation of mean calprotectin level in active large vessel vasculitis compared to inactive disease (25). While its precise implication in pathogenesis remains to be unveiled, calprotectin was found abundant in the adventitia and media layers of temporal arteries of patients compared to controls (20), and gene expression analysis revealed a notable upregulation in this disease (44). It may thus reflect an ongoing local inflammation in GCA.

Calprotectin was positively correlated with CRP, a well-studied and traditionally used marker in GCA. For low values of CRP, we observed a wide array of calprotectin values, hinting at calprotectin potential to detect active disease with low to negative CRP, which should be explored in further larger studies. IL-6 and SAA were also positively correlated with calprotectin, reinforcing its value as a tool to detect activity as those markers have been showed to be associated with disease activity (16,45).

Surprisingly, calprotectin was not correlated with ESR in our study. We observed a large dispersion of ESR measurements in our cohort during active disease. While this marker is criticized by some authors as insensitive in GCA diagnosis (46), it is also known to be modified by lots of cofactors that may vary in our cohort, as weight, red cells blood count, renal function, heart failure or corticosteroids dosage. Our univariate analysis may thus be biased, explaining this result.

Regarding ROC curves, calprotectin does not seem as robust as CRP to assess disease activity. However, calprotectin has the advantage of not being negated by

Tocilizumab, unlike IL-6 and markers relying on its pathway as CRP (27). It thus appears as an interesting biomarker in patients undergoing anti-IL-6 therapy. Moreover, clinician was not blinded to CRP when assessing activity, thus presenting a risk of misclassification bias of symptoms that might have been otherwise considered not related to GCA. This result anyway emphasizes the place of calprotectin as a complement to other biomarkers, particularly when CRP is not interpretable, or when it is low despite a strong clinical suspicion of disease activity. In that regard, a low cut-off value for calprotectin may be of use, to give as much sensitivity as possible to this test. On the contrary, when clinical presentation seems doubtful with symptoms seemingly attributable to another etiology, a higher cut-off value may provide enough specificity to rule out differential diagnosis when positive. There is thus no perfect cut-off threshold, which might depend on clinical situations with a grey area for median values that should be explored in larger studies.

Considering clinical symptoms, our cohort did not exhibit difference in calprotectin level regarding arthralgia. While calprotectin in rheumatoid arthritis is associated with disease activity (27), physiopathology is different in GCA, in which ongoing inflammation in other sites (notably large vessels) may be responsible for most calprotectin elevation during active disease. Moreover, type of arthralgia was not detailed in our cohort, and we can hypothesize that focusing on shoulders and hips pain may give different results as calprotectin has been showed to be elevated in polymyalgia rheumatica (even in the absence of GCA) (33,47). Given the small size of our cohort, a simple lack of power may also be responsible for this result.

Likewise, ocular complications did not seem to be associated with calprotectin level, while it has been suggested to be associated with lower CRP, ESR and SAA levels (25). The broad definition of ocular complications used in our study, not differentiating diplopia, amaurosis, AION and CRAO, may explain these results.

When looking at risk of relapse, we observed a non-significant tendency for a higher risk of relapse in patients presenting with a below-median level of calprotectin at diagnosis. No marker has been showed to negatively correlate with risk of relapse in GCA so far, apart from Matrix Metalloproteinase 2, which is also decreased in active disease (17). Small sample size, with only 17 patients, rendered this analysis prone to type 1 error which may explain this difference. Further studies with more patients are needed to analyze calprotectin role in predicting relapse.

In that regard, some authors suggest that calprotectin, as an alarmin, may rise earlier than CRP before clinical activity (25). Our study was not designed to look for such ability, which would appear as a useful tool to clinician to monitor GCA patients.

This study presents several limitations. First, its size may have hindered some of our results with a lack of power. Secondly, our cohort monocentric and retrospective design limits its external validity, as patients' recruitment in internal medicine, ophthalmology and neurology wards only may induce a selection bias, GCA patients being also diagnosed in other wards like geriatric and vascular medicine. Finally, the short duration of follow-up prevented us from studying the link between calprotectin and relapse with enough events. However, our work also presents strengths, as it notably reflects real life practice with blood samples drawn and analyzed regardless of ongoing treatments or actives pathologies. This study is the second one to show an association

between calprotectin and GCA activity (25), and the first one to focus specifically on GCA. Our results are robust as they stay strongly significant with both definitions of activity, with and without an elevation of acute phase reactants, thus limiting a potential misclassification bias due to elevated CRP for our primary objective.

Conclusion

With the growing use of Tocilizumab in GCA, hindering the relevance of traditional biomarkers such as CRP or ESR, the need for a new biomarker becomes urgent to assist clinicians in the evaluation of GCA patients. In this study, we showed that calprotectin, an alarmin whose role in pathogeny becomes more and more apparent, may be of use to fulfill this role. While its clinimetrics parameters are in our study surpassed by those of CRP, it presents the main advantage to remain detectable in patients undergoing Tocilizumab therapy, and may also be useful when clinical suspicion is high despite a low to negative CRP. Larger studies are now needed to confirm these findings, and to explore calprotectin role as a potential marker of relapse.

III. Conclusion :

THÈSE SOUTENUE PAR : Antoine SAUT

TITRE :

Association entre le taux de calprotectine sérique et l'activité de l'artérite à cellules géantes

CONCLUSION :

L'artérite à cellules géantes (ACG) est la vascularite la plus fréquente chez l'adulte en France. Atteignant les gros vaisseaux, cette pathologie peut entraîner des complications sévères allant jusqu'à la cécité, voire engager le pronostic vital. Sa prise en charge a récemment été améliorée par l'utilisation de biothérapies ciblant l'interleukine 6 (IL-6), mais ces thérapeutiques rendent ininterprétables les marqueurs inflammatoires classiquement utilisés tels que la protéine C réactive (CRP).

La calprotectine, une alarmine présente majoritairement dans les polynucléaires neutrophiles et dont le rôle dans la pathogénie de l'ACG commence à être dévoilé, a montré son efficacité comme marqueur d'activité dans d'autres pathologies inflammatoires (vascularites à ANCA, rhumatismes inflammatoires chroniques).

Dans cette étude, la calprotectine sérique a été mesurée chez 22 patients atteints d'ACG et suivis pendant un an. Il a ainsi été recueilli 22 échantillons alors que la pathologie était active, et 46 en période inactive. Le taux sérique de calprotectine était significativement plus élevé dans le groupe actif avec une médiane de 4.09mg/L contre 2.33mg/L dans le groupe inactif ($p = 0.006$). La calprotectine était de plus corrélée à la CRP, à l'interleukine 6 et au sérum amyloïde A.

Nous avons ainsi montré que la calprotectine était un marqueur d'activité de l'ACG, présentant l'avantage de ne pas être négativée par les anti-IL-6. Des études de plus grande ampleur sont désormais nécessaires pour confirmer ces résultats, et explorer le rôle de la calprotectine comme potentiel marqueur de rechute.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 4/09/23

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Pr Olivier PALOMBI


Pr Olivier PALOMBI
Doyen de l'UFR de Médecine
Par délégation
du Président de l'UGA

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY


Professeur Laurence Bouillet
Médecine interne / Néphrologie clinique / GREAK
CHU de Grenoble Alpes
N° RPPS 10049336527
N° FINISS 380780080
Pr Laurence BOUILLET

Bibliographie

1. Mahr A, Belhassen M, Paccalin M, Devauchelle-Pensec V, Nolin M, Gandon S, et al. Characteristics and management of giant cell arteritis in France: a study based on national health insurance claims data. *Rheumatology*. 1 janv 2020;59(1):120-8.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. janv 2013;65(1):1-11.
3. Giant-Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. *N Engl J Med*. 23 oct 2014;371(17):1652-3.
4. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, De Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. janv 2020;79(1):19-30.
5. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. mai 2018;77(5):636-43.
6. Mainbourg S, Addario A, Samson M, Puéchal X, François M, Durupt S, et al. Prevalence of Giant Cell Arteritis Relapse in Patients Treated With Glucocorticoids: A Meta-Analysis. *Arthritis Care Res*. juin 2020;72(6):838-49.
7. Zwicker J, Atkins EJ, Lum C, Sharma M. An atypical presentation of giant cell arteritis. *Can Med Assoc J*. 22 mars 2011;183(5):E301-5.
8. 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.
9. 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.
10. Stone JH, Spotswood H, Unizony SH, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, et al. New-onset versus relapsing giant cell arteritis treated with tocilizumab: 3-year results from a randomized controlled trial and extension. *Rheumatology*. 6 juill 2022;61(7):2915-22.
11. Carvajal Alegria G, Nicolas M, Van Sleen Y. Biomarkers in the era of targeted therapy in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: is it possible to replace acute-phase reactants? *Front Immunol*. 15 juin 2023;14:1202160.
12. Goodfellow N, Morlet J, Singh S, Sabokbar A, Hutchings A, Sharma V, et al. Is vascular endothelial growth factor a useful biomarker in giant cell arteritis? *RMD Open*. mars 2017;3(1):e000353.
13. Bilici Salman R, Koca G, Gülbahar Ateş S, Yapar D, Babaoglu H, Satış H, et al. Diagnostic utility of serum biomarkers in large vessel vasculitis and their correlation with positron emission tomography. *Mod Rheumatol*. 20 août 2022;32(5):938-45.
14. Sammel AM, Xue M, Karsten E, Little CB, Smith S, Nguyen K, et al. Limited utility of novel serological biomarkers in patients newly suspected of having giant cell arteritis. *Int J Rheum Dis*. juin 2021;24(6):781-8.

15. van der Geest KSM, Abdulahad WH, Rutgers A, Horst G, Bijzet J, Arends S, et al. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology*. août 2015;54(8):1397-402.
16. Dartevel A, Toussaint B, Trocme C, Arnaud M, Simon N, Faure P, et al. Serum amyloid A as a marker of disease activity in Giant cell arteritis. *Autoimmun Rev*. janv 2020;19(1):102428.
17. Burja B, Feichtinger J, Lakota K, Thallinger GG, Sodin-Semrl S, Kuret T, et al. Utility of serological biomarkers for giant cell arteritis in a large cohort of treatment-naïve patients. *Clin Rheumatol*. févr 2019;38(2):317-29.
18. Prieto-González S, Terrades-García N, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Miyabe C, Alba MA, et al. Serum osteopontin: a biomarker of disease activity and predictor of relapsing course in patients with giant cell arteritis. Potential clinical usefulness in tocilizumab-treated patients. *RMD Open*. déc 2017;3(2):e000570.
19. van Sleen Y, Sandovici M, Abdulahad WH, Bijzet J, van der Geest KSM, Boots AMH, et al. Markers of angiogenesis and macrophage products for predicting disease course and monitoring vascular inflammation in giant cell arteritis. *Rheumatology*. 1 août 2019;58(8):1383-92.
20. Foell D, Hernández-Rodríguez J, Sánchez M, Vogl T, Cid MC, Roth J. Early recruitment of phagocytes contributes to the vascular inflammation of giant cell arteritis: Phagocytes in giant cell arteritis. *J Pathol*. nov 2004;204(3):311-6.
21. Romand X, Douillard C, Baillet A. Biomarkers for outcomes of spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. juill 2017;84(4):385-7.
22. Romand X, Bernardy C, Nguyen MVC, Courtier A, Trocme C, Clapasson M, et al. Systemic calprotectin and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. nov 2019;86(6):691-8.
23. Baillet A. Protéines S100A8, S100A9 et S100A12 : marqueurs inflammatoires ou acteurs physiopathologiques de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Médecine Interne*. juin 2010;31(6):458-61.
24. Akiyama M, Ohtsuki S, Berry GJ, Liang DH, Goronzy JJ, Weyand CM. Innate and Adaptive Immunity in Giant Cell Arteritis. *Front Immunol*. 25 févr 2021;11:621098.
25. Springer JM, Monach P, Cuthbertson D, Carette S, Khalidi NA, McAlear CA, et al. Serum S100 Proteins as a Marker of Disease Activity in Large Vessel Vasculitis: *JCR J Clin Rheumatol*. oct 2018;24(7):393-5.
26. Inciarte-Mundo J, Ruiz-Esquide V, Hernández MV, Cañete JD, Cabrera-Villalba SR, Ramirez J, et al. Calprotectin more accurately discriminates the disease status of rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab than acute phase reactants. *Rheumatology*. 4 août 2015;kev251.
27. Gernert M, Schmalzing M, Tony HP, Strunz PP, Schwaneck EC, Fröhlich M. Calprotectin (S100A8/S100A9) detects inflammatory activity in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Arthritis Res Ther*. 19 août 2022;24(1):200.
28. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmartí R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 3 nov 2022;13:1001025.
29. Romand X, Paclet MH, Courtier A, Nguyen MVC, Wendling D, Berenbaum F, et al. Serum calprotectin is increased in early axial spondyloarthritis with sacroiliitis and objective signs of inflammation: Results from the DESIR cohort. *Joint Bone Spine*. janv 2021;88(1):105068.
30. Pepper RJ, Hamour S, Chavele KM, Todd SK, Rasmussen N, Flint S, et al. Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney Int*. juin 2013;83(6):1150-8.

31. Pepper RJ, Draibe JB, Caplin B, Fervenza FC, Hoffman GS, Kallenberg CGM, et al. Association of Serum Calprotectin (S100A8/A9) Level With Disease Relapse in Proteinase 3–Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* janv 2017;69(1):185-93.
32. X. Romand, A. Courtier, M. V. C. Nguyen, M. H. Paclet, P. Gaudin, L. Guillevin, et al. OP0031 AN INCREASE IN SERUM CALPROTECTIN LEVEL IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIDES PATIENTS DURING MAINTENANCE THERAPY IS ASSOCIATED WITH MORE RELAPSE AND ACCELERATED RENAL FUNCTION DECLINE. *Ann Rheum Dis.* 1 juin 2020;79(Suppl 1):22.
33. Brun JG, Madland TM, Gran JT, Myklebust G. A longitudinal study of calprotectin in patients with polymyalgia rheumatica or temporal arteritis: relation to disease activity. *Scand J Rheumatol.* avr 2005;34(2):125-8.
34. Hammer HB, Ødegård S, Syversen SW, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* janv 2010;69(1):150-4.
35. Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* août 2007;66(8):1093-7.
36. Andrés Cerezo L, Mann H, Pecha O, Pleštilová L, Pavelka K, Vencovský J, et al. Decreases in serum levels of S100A8/9 (calprotectin) correlate with improvements in total swollen joint count in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 26 juill 2011;13(4):R122.
37. Jonsson MK, Sundlisæter NP, Nordal HH, Hammer HB, Aga AB, Olsen IC, et al. Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* déc 2017;76(12):2031-7.
38. Hurnakova J, Hulejova H, Zavada J, Hanova P, Komarc M, Mann H, et al. Relationship between serum calprotectin (S100A8/9) and clinical, laboratory and ultrasound parameters of disease activity in rheumatoid arthritis: A large cohort study. *PloS One.* 2017;12(8):e0183420.
39. Nordal HH, Brokstad KA, Solheim M, Halse AK, Kvien TK, Hammer HB. Calprotectin (S100A8/A9) has the strongest association with ultrasound-detected synovitis and predicts response to biologic treatment: results from a longitudinal study of patients with established rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 12 2017;19(1):3.
40. Garcia V, Perera YR, Chazin WJ. A Structural Perspective on Calprotectin as a Ligand of Receptors Mediating Inflammation and Potential Drug Target. *Biomolecules.* 30 mars 2022;12(4):519.
41. 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.* sept 2019;5(2):e001003.
42. Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in Inflammation. *Front Immunol.* 11 juin 2018;9:1298.
43. Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, Tilg H, Adolph TE. Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut.* oct 2021;70(10):1978-88.
44. Hajj-Ali RHT, Lee M, Li J, et al. Distinct patterns of gene expression in temporal artery biopsies associated with pathogenesis of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 54 2006;
45. Burja B, Kuret T, Sodin-Semrl S, Lakota K, Rotar Ž, Ješe R, et al. A concise review of significantly modified serological biomarkers in giant cell arteritis, as detected by different methods. *Autoimmun Rev.* févr 2018;17(2):188-94.

46. Schäfer VS, Brossart P, Warrington KJ, Kurts C, Sendtner GW, Aden CA. The role of autoimmunity and autoinflammation in giant cell arteritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev.* juin 2023;22(6):103328.
47. Michailidou D, Johansson L, Kuley R, Wang T, Hermanson P, Rantapää-Dahlqvist S, et al. Immune complex-mediated neutrophil activation in patients with polymyalgia rheumatica. *Rheumatology.* 23 déc 2022;keac722.

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”