



Les AVC révélant ou compliquant une artérite à cellules géantes à propos de quatre observations et revue de la littérature

Erwann Gardey

► To cite this version:

Erwann Gardey. Les AVC révélant ou compliquant une artérite à cellules géantes à propos de quatre observations et revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-00982369

HAL Id: dumas-00982369

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00982369>

Submitted on 23 Apr 2014

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.

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

N° 30

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Erwann GARDEY

Né le 19 Mai 1982 à Dax

Le 25 mars 2014

**LES AVC REVELANT OU COMPLIQUANT UNE ARTERITE A
CELLULES GEANTES A PROPOS DE QUATRE OBSERVATIONS ET
REVUE DE LA LITTERATURE**

Directeur de Thèse

Docteur Patrice DESBORDES

Jury

Monsieur le Professeur Igor SIBON,

Monsieur le Professeur Joël CONSTANS,

Monsieur le Professeur Patrick MERCIE,

Monsieur le Docteur Benoit GEDON,

Monsieur le Docteur Patrice DESBORDES,

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Igor SIBON

Professeur des universités, Praticien Hospitalier
Service de Neurologie Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury, soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect

Monsieur le Professeur Joël CONSTANS

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service de médecine interne et médecine vasculaire, Hôpital Saint André, Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de ce travail, veuillez recevoir toute ma sincère et respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Patrick MERCIE

Professeur des universités, Praticien Hospitalier
Chef de service de médecine interne et immunologie clinique, Hôpital Saint André, Bordeaux

Je suis très honoré de vous compter parmi mes juges, soyez assuré de tout mon respect et de ma gratitude.

Monsieur le Docteur Benoît GEDON

Médecin Généraliste, Maître de stage en médecine générale, Pontonx sur Adour

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, Merci de ce que vous m'avez apporté, merci de m'avoir permis de suivre vos patients et de m'améliorer.

Monsieur le Docteur Patrice DESBORDES

Praticien Hospitalier
Chef de service de Neurologie, Hôpital de Dax côte d'Argent

Merci d'avoir accepté de diriger mon travail et de m'avoir donné ce sujet. Un grand merci pour votre accueil dans votre service et votre enseignement. Vous avez été le premier à accepter que je prescrive en votre nom et à m'accorder votre confiance, je ne l'oublie pas.

Je remercie toutes les équipes hospitalières et les praticiens qui m'ont accueilli au cours de mon cursus, les équipes des services de neurologie et diabétologie de l'hôpital de Dax, les équipes de pneumologie et gastroentérologie de l'hôpital de Mont de Marsan, les équipes des urgences de l'hôpital Saint André, le Dr Chirumberro, les équipes de pédiatrie de l'hôpital de Bayonne et la gériatrie de l'hôpital de St Jean de Luz. Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné.

A Brigitte et Dominique, je ne vous oublie pas

Merci à mes grand parents Pierre, Renée, Jean et Jacqueline, pour leur soutien depuis toujours.

Merci à mes parents qui m'ont donné envie de faire ce métier et qui m'ont soutenu tout au long de mes apprentissages

Merci à mon frère Kevin.

Merci à mes cousins Laurent, Catherine, Nathalie, François, Delphine, Aurore et Xavier.

Merci à mon Oncle Jean Yves

Merci à mes amis de médecine : Jérôme, Lucile, Loïc, Antoine, Julien, Amandine, Allande, Ludovic, Anne So, François, Elodie, Kattel, Antton, Adrien, Arnaud, Fred, Cécile, Brac, Paul

Merci à mes amis d'enfance : Julien E., Pascale, Julien B.

Merci à ma relectrice émérite Amandine.

Merci à Melanie et Quiterie pour votre soutien et votre accompagnement constant et pour tout ce que vous m'apportez quotidiennement.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	6
1. PRESENTATION DES CAS CLINIQUES.....	7
CAS N°1.....	7
CAS N°2.....	11
CAS N°3.....	18
CAS N°4.....	22
2. LA MALADIE DE HORTON OU L'ARTERITE A CELLULES GEANTES.	26
2.1 HISTORIQUE	26
2.2 EPIDEMIOLOGIE	27
2.2.1 L'incidence de l'ACG	27
2.2.2 La prévalence	29
2.2.3 L'évolution de l'incidence : augmentation sur les dernières années ?	29
2.2.4 Evolution de l'incidence: Variations saisonnières?	30
2.3 CLASSIFICATION DES VASCULARITES :.....	30
2.4 CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	31
2.5 SIGNES CLINIQUES.....	33
2.6 SIGNES PARACLINIQUES	37
2.6.1 Les signes biologiques	37
2.6.2 VS et CRP	37
2.6.3 Les autres marqueurs de l'inflammation	37
2.6.4 La perturbation du bilan hépatique.....	38
2.6.5 Les anomalies des marqueurs biologiques du système immunitaire.....	38
2.7 IMAGERIE	38
2.7.1 L'échographie Doppler vasculaire	39
2.7.2 L'angioTDM	40
2.7.3 L'IRM et l'ARM	41
2.7.4 La TEP au 18 fluorodesoxyglucose (18-FDG) et le TEP scan.....	41
2.8 HISTOLOGIE	43
2.8.1 La taille du prélèvement.....	43
2.8.2 Les lésions histologiques.....	44
2.9 PHYSIOPATHOLOGIE	45
2.9.1 Le rôle de la génétique	45
2.9.2 L'activation du système immunitaire.....	46
2.9.3 Les lésions pariétales artérielles	49
2.9.4 Le rôle des cytokines.....	51
2.9.5 Les facteurs déclenchant de l'ACG.....	53

2.10 L'INFLUENCE DE LA MALADIE DE HORTON SUR LA MORTALITE.....	54
2.11 LE TRAITEMENT	56
2.11.1 La corticothérapie.....	56
2.11.2 Le méthotrexate.....	56
2.11.3 Le cyclophosphamide.....	57
2.11.4 L'azathioprine	57
2.11.5 Les biothérapies.....	57
2.11.6 Les IEC et ARA II.....	58
2.11.7 L'acide acétylsalicylique	59
2.11.8 Autre.....	59
3. LES AVC QUI COMPLIQUENT OU REVELENT UNE ACG?.....	60
3.1 LES PARTICULARITES EPIDEMIOLOGIQUES	60
3.1.1 La fréquence des AVC	60
3.1.2 La variation de la mortalité due aux AVC lorsqu'ils compliquent une ACG	62
3.2 LA TOPOGRAPHIE DE L'ATTEINTE AU NIVEAU DES ARTERES CEREBRALES	63
3.2.1 Rappel sur l'anatomie de la paroi artérielle.....	63
3.2.2 Le type d'atteinte artéritique au niveau des artères cérébrales.....	64
3.2.3 La topographie de l'atteinte artéritique au niveau des artères cérébrales.....	65
3.3 LES PARTICULARITES PHYSIOPATHOLOGIQUES	67
3.3.1 Différences par rapport à l'athérosclérose	68
3.3.2 Relation entre hyperplasie intinale et complications ischémiques.....	68
3.3.3 Délai de survenue des AVC par rapport à l'apparition de ACG	69
3.4 L'IDENTIFICATION DE FACTEUR DE RISQUES.....	70
3.4.1 Les complications ischémiques préalables.....	70
3.4.2 Les facteurs de risques cardiovasculaires.....	70
3.4.3 La prise antérieure d'antiagrégants plaquettaires et d'anticoagulants	71
3.4.4 Les autres facteurs de risque évoqués	72
3.4.5 Conclusion.....	72
3.5 LES ELEMENTS DIAGNOSTIQUES.....	72
3.5.1 La clinique de l'AVC	73
3.5.2 Le peu de signes généraux ou l'absence de fièvre	73
3.5.3 Les céphalées.....	73
3.5.4 Les éléments biologiques	74
3.5.5 Les autres paramètres considérés	74
3.5.6 Conclusion.....	75
3.5.7 L'imagerie	75

3.6 LE TRAITEMENT	79
3.6.1 La thrombolyse.....	79
3.6.2 La corticothérapie.....	79
3.6.3 Les antiagrégants plaquettaires	81
3.6.4 Les anticoagulants	83
3.6.5 L'Immunothérapie.....	84
3.6.6 L'angioplastie et la pose de stent	84
4. DISCUSSION	86
4.1 L'IMPUTABILITE DE L'AVC A L'ACG	88
4.1.1 Séquence temporelle entre l'apparition des signes cliniques, introduction du traitement par corticoïdes et survenue de l'AVC.	88
4.1.2 Diagnostics différentiels.....	88
4.1.3 Le type d'atteinte au niveau de l'artère conduisant à un AVC lorsqu'il complique une ACG.....	90
4.1.4 La visualisation de l'atteinte artéritique	90
4.1.5 Cas dans lequel le diagnostic d'ACG est méconnu ou inconnu.....	92
4.2 QUEL TRAITEMENT PROPOSER ?.....	94
4.3 QUEL SUIVI POUR CES PATIENTS ?	96
4.3.1 Le bilan d'extension de la vascularite	96
4.3.2 Le suivi à distance	97
CONCLUSION	101
BIBLIOGRAPHIE	103
ANNEXE	118

INTRODUCTION

L'artérite à cellules géantes (ACG) est la plus fréquente des vascularites chez les personnes âgées de plus de 50 ans en Europe. Son incidence est évaluée en France à environ 10/100 000 personnes âgées de plus de 50 ans.

Ses complications les plus connues et redoutées sont les atteintes visuelles pouvant conduire à une cécité monoculaire voire binoculaire.

Les AVC représentent une complication moins fréquente (2.5 à 7%) mais potentiellement grave et certainement sous-estimée de l'artérite à cellules géantes.

0,17% des AVC pourraient être du fait de cette pathologie. (1)

Nous présenterons quatre observations de patients ainsi qu'une revue de la littérature dans le but de répondre à plusieurs questions :

Quand évoquer cette étiologie devant un AVC chez un patient âgé ?

Comment affirmer le lien de causalité dans une tranche d'âge où une athérosclérose est souvent associée ?

Quelles sont les caractéristiques spécifiques de ces AVC tant dans leur présentation que dans leur traitement ?

Quelles techniques d'imagerie proposer dans cette situation ?

1. PRESENTATION DES CAS CLINIQUES

CAS N°1

Le 10 octobre 2005, M. P. 64 ans consulte son médecin traitant pour une sensation ébrieuse avec instabilité à la marche. Le médecin généraliste constate un déficit sensitif au niveau du membre inférieur et une ataxie et suspecte un AVC. Il adresse le patient en urgence à l'hôpital de Dax.

Ses antécédents principaux sont les suivants :

- Un diabète de type 2 diagnostiqué en 1998, traité par insuline depuis 2000.
- Une néphropathie diabétique.
- Un éthylisme chronique sevré.
- Une fibrillation auriculaire réduite en 2000.
- Une cardiopathie ischémique avec sur la coronarographie de février 2005 une sténose de la circonflexe à 50 et une lésion de la première postéro latérale moyennement serrée.

Son traitement comprend :

- LANTUS 16 UI le soir
- NOVORAPID 5UI- 7UI- 7 UI
- ATENOLOL 50 mg
- MOLSIDOMINE 2 mg matin midi et soir
- KARDEGIC 160 mg 1/j
- TAHOR 10 mg

Lors de la consultation aux urgences, le patient dit ressentir une asthénie depuis 6 jours. Depuis la veille, il décrit une instabilité à la marche et une déviation vers la gauche. Il se plaint également de céphalées occipitales.

A l'arrivée aux urgences, on retrouve les constantes suivantes:

- TA 150/70
- FC 51 bpm
- Température 36,6°C

L'examen retrouve une hypoesthésie de l'hémiface gauche et une hypoesthésie de l'hémicorps droit. Les réflexes cutanés plantaires sont en flexion.

Le patient présente une diplopie, une dysarthrie et un signe de Claude Bernard Horner au niveau de l'œil droit. Il n'existe pas de signe de syndrome cérébelleux ni de syndrome vestibulaire. Il est donc conclu à un syndrome alterne bulboprotubérantiel.

Par ailleurs à l'examen, les bruits du cœur sont réguliers avec un souffle systolique modéré. Il existe des varices au niveau du membre inférieur droit avec une dermite ocre.

L'auscultation pulmonaire est sans particularité.

Le bilan biologique initial retrouve :

- Une anémie normocytaire avec Hb = 10.9G/dl, VGM = 92.
- Leucocytes = 10 G/L (PNn = 7.85 G/L, la formule est sans anomalie par ailleurs).
- Plaquettes = 295 G/L.
- Le ionogramme est normal.
- Créatininémie = 58 μ mol/L (stable depuis 2003).
- HbA1C = 7.5%.
- Coagulation : TP = 84%, TCA = 38 sec pour un témoin à 31sec.

Il n'a pas été réalisé de VS ni de CRP.

L'ECG affiche un rythme sinusal régulier bradycarde (48 bpm). Aucune autre anomalie n'est détectée.

Une IRM cérébrale retrouve un très probable accident ischémique du tronc cérébral latéralisé à gauche ainsi qu'un autre accident ischémique probablement plus ancien dans le territoire sylvien superficiel gauche.

Image 1 : IRM coupe sagittale AVC au niveau du tronc cérébral

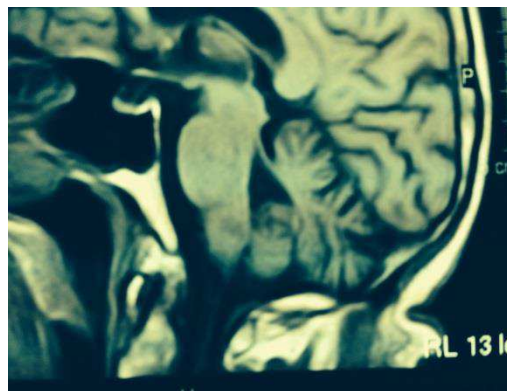
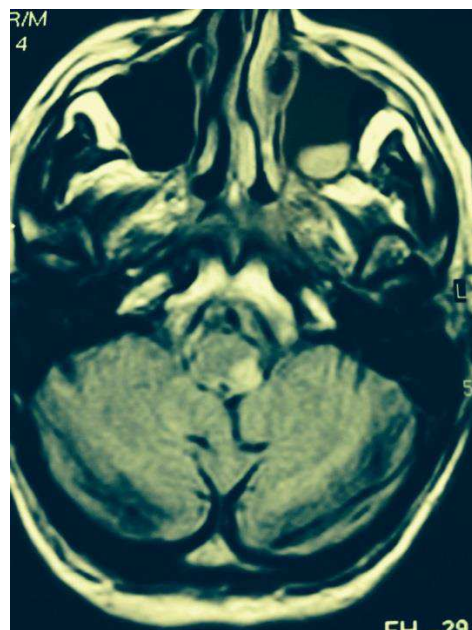


Image 2 : IRM coupe axiale : AVC du tronc cérébral à gauche



Le bilan étiologique de cet AVC ischémique comporte :

- Une échographie trans œsophagienne qui fait apparaître une insuffisance mitrale de grade II/IV. Aucune anomalie des ventricules et des oreillettes n'est observée.

Un anévrysme minime du septum inter auriculaire. (0.8 cm) ainsi qu'une aorte thoracique descendante athéromateuse sans ulcération ni élément mobile sont retrouvés.

- Un Echo Doppler des troncs supra aortiques (TSA) qui ne retrouve pas de sténose carotidienne significative, ni d'anomalie au niveau vertébral.

Un traitement IEC par TRIATEC 2.5 mg est ajouté au traitement du patient.

L'antiagrégation par KARDEGIC 160 mg est maintenue.

Suite à un épisode d'OAP, le traitement β bloquant est modifié : remplacement de l'ATENOLOL par du CARDENSIEL 1.25 mg, majoration du CORVASAL (4mg trois fois par jour) et introduction de FUROSEMIDE 80 mg/jour.

Au vu de la disparition de la diplopie, de l'amélioration de la dysarthrie et d'une instabilité moindre, le patient est transféré en soins de suites et de réadaptation (SSR).

Pendant l'hospitalisation, le bilan biologique révèle une CRP élevée à 83mg/L.

Sur un bilan réalisé en février de la même année, elle était normale, il n'existait pas non plus d'anémie ni d'augmentation des leucocytes et le fibrinogène était à 3.11 g/L.

Au cours de la rééducation M. P. récupère bien sur le plan neurologique. En effet après trois semaines, seul l'appui unipodal est non obtenu. Par contre le patient se plaint toujours de céphalées, d'une hypoesthésie à la chaleur.

Sur le plan biologique, le syndrome inflammatoire se confirme :

- une élévation de la VS à 105mm à la première heure
- une persistance de l'anémie : Hb 10.2 g/dl ; VGM 87 ; ferritinémie 800 ng/ml ; folates 220 ng/ml ; Vit B 12 : 839 pg/ml , fibrinogène : 6.74 g/L

L'électrophorèse des protéines retrouve une hypoalbuminémie modérée à 27 g/L avec une hypergammaglobulinémie polyclonale.

Le bilan hépatique est quasi normal (GGT 69 pour une normale à 62).

Devant ces éléments en faveur d'un syndrome inflammatoire chronique, l'avis d'un interniste est demandé.

La réalisation d'une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) permet d'identifier uniquement 2 petits kystes biliaires et un épaississement suspect de la paroi de l'aorte suspect d'artérite inflammatoire.

La consultation en médecine interne retrouve :

- une hépatosplénomégalie à 2 travers de doigts.
- un discret œdème de paupières.
- Un examen neurologique inchangé.

Une biopsie d'artère temporale est réalisée : il s'agit d'une artérite granulomateuse.

Le diagnostic d'ACG est posé avec suspicion d'implication de l'artérite dans l'AVC récent et l'aortite.

Un angioTDM est réalisé et révèle un épaississement pariétal circonférentiel de l'aorte thoracique et de l'aorte abdominale supra rénale, également présent au niveau de la portion proximale des troncs supra aortiques et au niveau de la portion proximale de l'artère mésentérique supérieure. Cet aspect est tout à fait évocateur d'artérite inflammatoire. La sténose est estimée à 70% au niveau de la portion proximale du tronc iliaque.

L'Echo Doppler TSA fait apparaître des plaques au niveau des deux carotides internes avec une sténose évaluée à environ 30%, une importante asymétrie des vertébrales avec aspect hypoplasique à droite. L'examen retient également un épaississement pariétal en V1 et V2 droit. Cet aspect peut être compatible avec l'artérite inflammatoire.

Le diagnostic d'ACG étendu à l'aorte et ses branches est posé.

Un traitement par prednisone 20 mg est débuté avec baisse par palier de 2.5 mg mensuel lorsque la normalisation du syndrome inflammatoire est obtenue. Ce traitement est introduit début janvier avec décroissance des corticoïdes au cours du mois d'octobre. Dans l'intervalle, le patient a présenté un déséquilibre de son diabète avec une HbA1C > 9%, une prise de poids importante de 17 Kgs, une diminution du syndrome inflammatoire. En décembre 2007, le patient ne prend plus que 5 mg de cortancyl. En juin 2008, le traitement par corticoïdes est arrêté.

Le patient n'a pas présenté de signe de récidence de son artérite depuis.

Ce patient a donc présenté un AVC compliquant une ACG non diagnostiquée initialement.

CAS N°2

Mme C. âgée de 73 ans consulte en médecine interne le 22 juillet 2010 pour un tableau douloureux diffus.

Elle est veuve et vit seule en totale autonomie. Son fils unique est décédé.

Les antécédents de la patiente sont :

- un tabagisme actif.
- une ostéoporose découverte 5 ans auparavant suite à une fracture de la malléole droite.

L'unique traitement de Mme C. est l'alendronate/colécalciférol.

Des douleurs articulaires d'horaire inflammatoire sont apparues deux mois auparavant au niveau des deux épaules et du rachis cervical puis au niveau de la ceinture pelvienne. Elle décrit également des céphalées temporales, une hyperesthésie du cuir chevelu et une claudication de la mâchoire à la mastication.

Il n'existe pas d'ischémie linguale ni de toux traînante. L'interrogatoire ne permet pas de détecter d'événement ophtalmologique récent.

A l'examen clinique on palpe des artères temporales battantes, pulsatiles mais indurées et nodulaires par endroits. L'artère linguale gauche est pulsatile tandis que l'artère droite n'est pas perçue.

La biologie montre un syndrome inflammatoire :

- CRP = 61 mg/L
- VS = 80 mm
- Pas de polynucléose au niveau de l'hémogramme.

Le diagnostic de maladie de Horton sans manifestation ophtalmique est posé.

La biopsie de l'artère temporale retrouve des lésions d'ACG.

Un traitement par CORTANCYL 20 mg par jour est débuté associé à un régime pauvre en sucre et sel.

Le 4 septembre 2010, soit 44 jours après l'initiation de la corticothérapie, Mme C consulte son médecin traitant pour des nausées avec vomissements ainsi que des vertiges au réveil. Devant une ataxie associée à un nystagmus gauche, le praticien adresse Mme C aux urgences.

A l'entrée, l'examen clinique ne retrouve pas de déficit sensitivomoteur mais une diplopie horizontale lors du regard vers la gauche. Il existe une ataxie majeure rendant la marche impossible. L'examen des autres paires crâniennes est sans anomalie. Les réflexes osteo-tendineux sont symétriques aux quatre membres. Les réflexes cutanés plantaires sont indifférents de manière bilatérale.

Il n'existe pas de dysrythmie, ni de souffle valvulaire, ni de souffle sur les trajets des gros vaisseaux.

La patiente se plaint de cervicalgies, de céphalées fronto-temporales et de photophobie.

La biologie retrouve :

- un ionogramme normal
- CRP = 9mg/L
- VS = 19 mm à la première heure
- un cycle glycémique normal
- un hémogramme sans anomalie
- pas de trouble de la coagulation
- Cholesterol total = 2.1 g/L; HDL = 0.74g/L; LDL calculé = 1.22g/L; Triglycérides = 0.71 g/L.

Le 4 septembre 2010, un TDM cérébral met en évidence un AVC ischémique cérébelleux gauche.

Le 9 septembre 2010, un échoDoppler TSA retrouve une thrombose des deux artères vertébrales.

L'artère carotide interne droite ne laisse pas apparaître de lésion pariétale en dehors d'une discrète plaque calcifiée ostiale non sténosante.

L'artère vertébrale gauche présente un petit épaissement de la paroi hypoéchogène non sténosante (1.5 mm d'épaisseur) ainsi qu'un petit épaissement ostial de la carotide interne hypoéchogène mesuré aux environs de 15-20% en réduction de diamètre qui pourrait être en rapport avec l'artériopathie inflammatoire.

Image 3 : Echographie épaissement pariétal au niveau de l'artère carotide interne gauche



Un angioTDM aortique ne retrouve pas d'anomalie au niveau de l'aorte.

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique et des troncs supra aortiques confirme la présence d'une lésion ischémique étendue dans le territoire vertébro basilaire gauche.

Au niveau des carotides, aucune sténose significative n'est observée. Il n'existe pas d'argument en faveur d'une dissection.

Par contre, une thrombose complète des artères vertébrales s'étend au tronc basilaire. Seule une discrète reperméabilisation très fine de la partie distale des artères vertébrales est visible.

Image 4 : IRM séquence en diffusion
AVC cérébelleux gauche

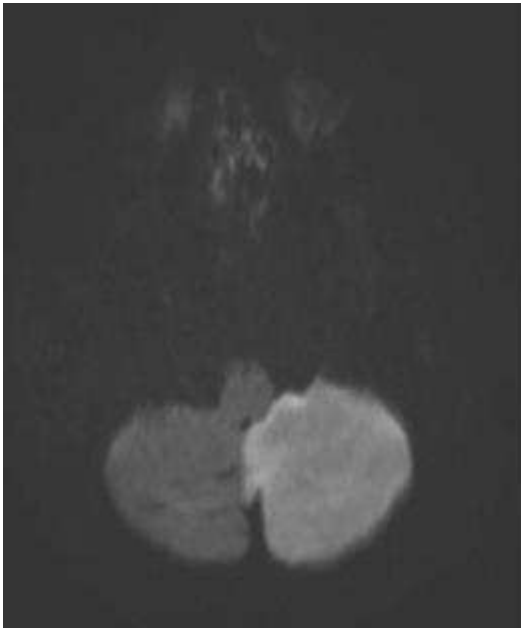


Image 5 : IRM séquence en ADC
AVC cérébelleux gauche

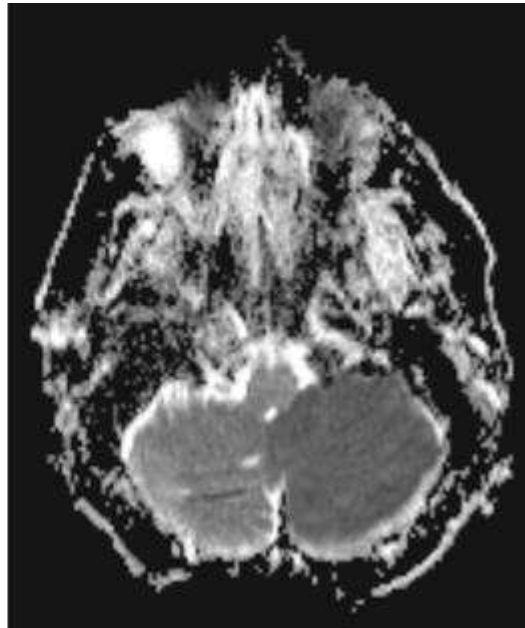


Image 6 : Angiographie par Résonance Magnétique (ARM) : artères vertébrales et tronc basilaire filiforme



Image 7 : ARM coupe axiale lumière des artères vertébrales très réduite

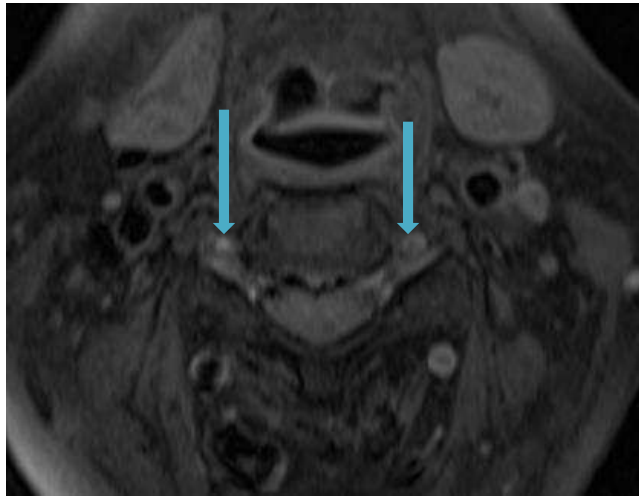


Image 8 : ARM artères vertébrales et tronc basilaire filiforme



Un traitement est initié :

- méthylprednisone 250 mg/ jour intraveineux (IV) pendant trois jours puis relais per os avec de la prednisone 60 mg/ jour.
- anticoagulation curative par Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pendant 15 jours puis relais par un traitement antiagrégant par clopidogrel 75mg/ jour.

Le traitement par alendronate/colécalciférol est arrêté. Seule une supplémentation en vitamine D et calcium par CALCIDOSE VITAMINE D3 est reprise.

L'état clinique de Mme C s'améliore avec une diminution des vertiges et une disparition des nausées. La kinésithérapie débutée 13 jours après l'accident permet une amélioration de la marche.

Le 16 septembre 2010, un echoDoppler des TSA de contrôle est effectué et montre un aspect hémodynamique d'occlusion complète de l'artère vertébrale droite et un début de reperméabilisation de l'artère vertébrale gauche.

Le 22 septembre 2010, Mme C. sort du service avec le traitement suivant :

- Prednisone 20mg : 3 fois / jour
- Calcium vitamine D 3 : 2 fois / jour
- Rabéprazole 20mg: 1 fois / jour
- Clopidogrel 75mg: 1 fois / jour
- Acétylleucine 500mg : 3 fois / jour

Elle tient debout seule et peut faire quelques pas. La marche restant cependant très instable, Mme C. est adressée en SSR.

Le 29 septembre 2010, durant son séjour au SSR, Mme C. présente vers 9h des céphalées avec cervicalgie, un déficit moteur de la main droite et une hypoesthésie du bras droit et de l'hémiface droite. A l'arrivée aux urgences, le déficit moteur et l'hypoesthésie ont régressé (soit une durée des troubles évaluée à 2h) mais il existe une dysarthrie accompagnée d'un discret manque du mot.

L'examen retrouve une dysarthrie, une dysmétrie au niveau du membre supérieur droit, un nystagmus horizontal rotatoire bilatéral. Il n'existe pas de déficit sensitivomoteur. Les réflexes ostéotendineux sont symétriques aux quatre membres et les cutanés plantaires sont indifférents.

L'IRM cérébrale met en évidence des séquelles de l'accident ischémique cérébelleux gauche ainsi qu'un nouvel accident ischémique cérébelleux droit dans le territoire de l'artère cérébelleuse supérieure. L'aspect pathologique des artères vertébrales et du tronc basilaire déjà observé précédemment persiste, cependant il est noté une thrombose de la portion terminale du tronc basilaire.

Image 9 : IRM séquence en diffusion AVC cérébelleux droit

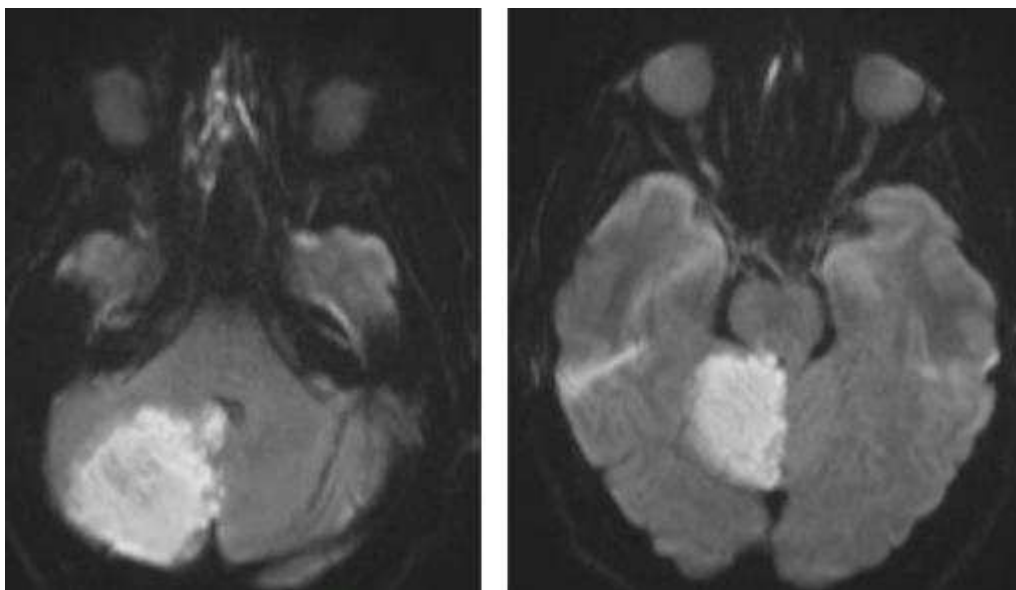


Image 10 : IRM T2 FLAIR : AVC ischémique cérébelleux droit.

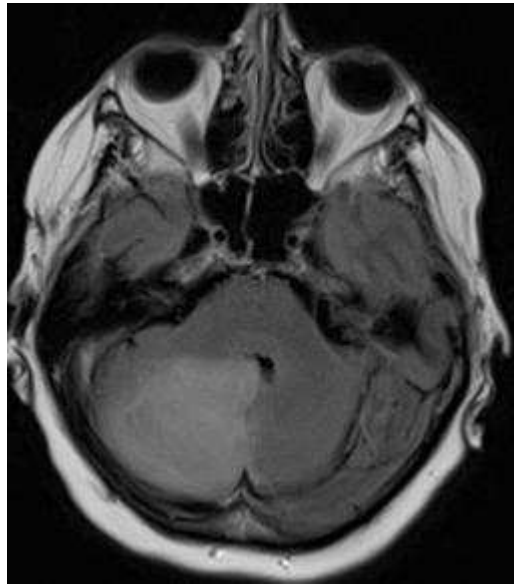
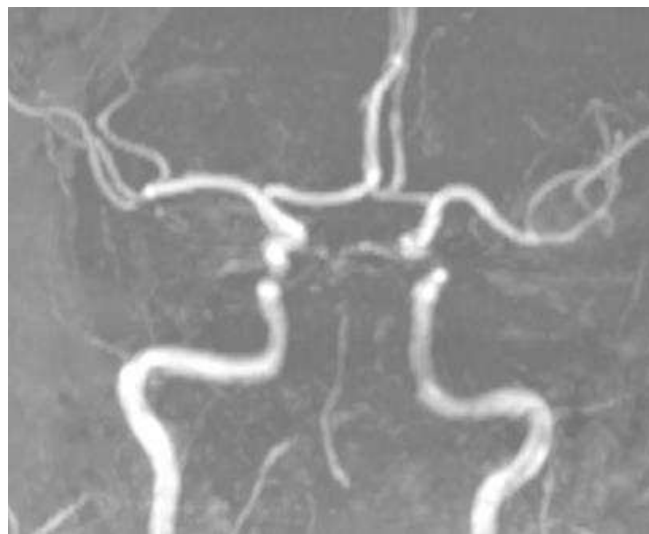


Image 11 : ARM : Artères vertébrales et tronc basilaire filiformes.



Le traitement est modifié avec remplacement du clopidogrel par acide acétylsalicylique et introduction d'un traitement anticoagulant par fluindione sous couverture d'HBPM. Les modalités de la corticothérapie ne sont pas modifiées.

Avec ce traitement, l'état clinique de Mme C. s'améliore avec récupération complète de la dysarthrie.

Le 7 octobre 2010, Mme C. regagne le SSR avec :

- Fluindione 20mg : 1 fois / jour
- Acide acétylsalicylique 75mg : 1 fois / jour
- Rabéprazole 20mg: 1 fois / jour
- Prednisone 20mg : 3 fois / jour
- Calcium vitamine D3 : 2 fois / jour

Deux mois après sa sortie, les troubles de la marche liés au 1^{er} AVC persistent, le syndrome inflammatoire en rapport avec l'ACG est contrôlé et la corticothérapie est en cours de décroissance. Après discussion en réunion pluri disciplinaire, le traitement anticoagulant est arrêté, seul le traitement antiagrégant par acide acétylsalicylique 75mg est maintenu.

Un angioTDM fait le 25 janvier 2011 retrouve une reperméabilisation de l'artère vertébrale gauche, mais restant visualisée comme très fine. Le flux de l'artère vertébrale droite n'est pas perçu complètement. Il est difficile de savoir s'il s'agit d'une thrombose complète ou si le tronc basilaire est perméable.

A la sortie de rééducation la patiente ne peut regagner son domicile et intègre un EHPAD. Elle a recouvré une autonomie partielle : elle marche seule avec un déambulateur. Une diplopie par parésie du VI gauche persiste ainsi qu'un syndrome cérébelleux cinétique droit. La décroissance de la corticothérapie se poursuit.

Ce cas clinique illustre une ACG compliquée 45 jours après l'initiation d'une corticothérapie à faible dose par un AVC grave vertébrobasilaire survenu en deux temps.

CAS N°3

Monsieur S, âgé de 66 ans, en congé éloigné de son domicile, ressent le 25 juillet 2013 à 3h une sensation de vision double et une instabilité. Devant la constatation d'une diplopie secondaire à une parésie du muscle adducteur droit de l'œil gauche et d'une ataxie et dans un contexte d'HTA aigu chez un patient non connu comme étant hypertendu, le praticien évoque un AVC.

Monsieur S n'a pas d'antécédent particulier en dehors d'un tabagisme actif évalué à 40 paquet-années. Il ne prend aucun traitement.

L'examen aux urgences du centre hospitalier de Dax retrouve :

- TA = 180/100 mmHg.
- Fréquence cardiaque = 98 bpm
- Saturation en air ambiant = 98%

Le patient est conscient et cohérent.

Il présente une diplopie verticale avec parésie du muscle adducteur droit de l'œil gauche et une instabilité à la marche.

L'examen des autres paires crâniennes est sans anomalie. Il n'existe pas de déficit sensitivomoteur. Les examens cardiovasculaire, pulmonaire et abdominal sont sans particularité.

Le bilan biologique révèle :

- Un syndrome inflammatoire CRP = 142 mg/L.
- Leucocytes = 10 000 / ml
- Bilan lipidique : HDL = 0,35g/L ; LDL = 1,49g/L ; Triglycérides = 0,92g/L.
- Hémoglobine glyquée = 4.6%
- Clairance de la créatinine > 90 ml/min par la formule de cockroft.

Le TDM cérébral sans injection de produit de contraste réalisé en urgence est normal.

Une IRM cérébrale, faite le même jour, retrouve en diffusion et de manière très discrète en T2 un hyper signal punctiforme sur la partie postérieure paramédiane gauche du tronc, à la limite supérieure du pont. Il existe en regard une chute du coefficient de diffusion apparente, le tout étant en faveur d'un petit foyer ischémique récent du tronc cérébral. Il n'est pas retrouvé d'occlusion visible sur les principales branches artérielles du polygone de Willis. Au niveau des troncs supra aortiques, il n'y a pas de signe de dissection ou d'occlusion. Les bifurcations carotidiennes apparaissent un peu athéromateuses mais sans sténoses notable.

Image 12 : IRM séquence en diffusion
lésions discrètes évocatrices d'AVC du tronc.

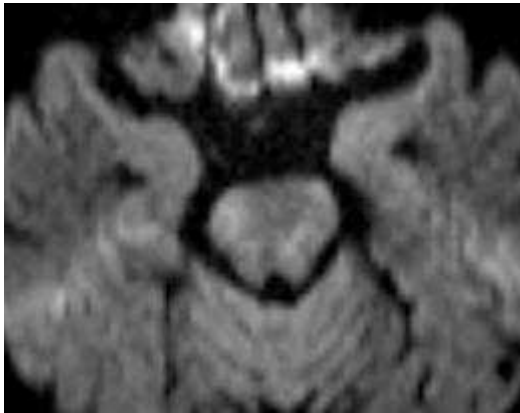


Image 13 : ARM : Pas de lésion visible



Le patient est hospitalisé en Unité Neurovasculaire (UNV) au CH Dax. Un traitement anti hypertenseur par perindopril 5 mg le matin est introduit ainsi qu'un traitement anti agrégant par acide acétylsalicylique 160 mg et une statine atorvastatine 80 mg. Devant les difficultés d'endormissement, un traitement hypnotique par zolpidem 10 mg est prescrit.

La surveillance scopique du patient lors de son séjour en UNV ne met pas en évidence d'anomalie du rythme cardiaque.

Une échographie cardiaque trans-oesophagienne ne retrouve pas d'élément évocateur de cardiopathie emboligène.

Un echoDoppler des TSA met en évidence une infiltration athéromateuse des bifurcations carotidiennes sans retentissement hémodynamique significatif ainsi qu'un index de résistance symétrique au niveau des territoires vertébraux.

Un anévrisme de l'aorte abdominale sous rénale mesuré à 50 mm de diamètre antéro postérieur est découvert. Fusiforme, il s'étend aux axes iliaques. Les mesures ne sont pas précises. Il existe un pourtour péri anévrysmal hypoechogène.

Devant la découverte de cet anévrysme, un TDM est demandé. Il précise un anévrysme fusiforme du segment V aortique, de 5 cm de grand axe, circulant à plein canal. Le collet supérieur, sis juste en aval de l'ostium de l'artère mésentérique inférieure, perméable, se situe 5 cm en dessous des ostia des artères rénales droite et gauche et le collet inférieur englobe la bifurcation iliaque.

L'anévrysme est entouré d'une gangue centimétrique à limites floues, assez dense (38 UH), qui doit faire écarter l'éventualité d'une instabilité anévrysmale avant de retenir une fibrose rétropéritonéale (attraction et la médialisation des uretères, sans syndrome obstructif urinaire d'amont).

La surcharge athéromateuse a des contours irréguliers, sans franche ulcération, sur la portion proximale du segment V, non ectasique (25mm).

Les segments aortiques IV, III, II, I, 0 sont de calibre normal. Il n'existe pas de surcharge athéromateuse marquée.

Aucun épanchement intra-péritonéal ou pleuropéricardique n'est visible.

Image 14 : AngioTDM Anévrysme de l'aorte abdominale avec péricéphaortite.



Devant cet aspect de péricéphaortite, l'hypothèse d'une vascularite est très probable.

Une biopsie d'artère temporale est effectuée devant une péricéphaortite chez un patient ayant une CRP élevée et victime d'un AVC au niveau du territoire vertébral. Elle confirme une ACG.

Un traitement par prednisolone 1mg/kg/j soit 80 mg/ jour le matin et ésoméprazole 20 mg/ jour est débutée le 2 août 2013.

Le patient évolue favorablement avec régression de l'instabilité. Il persiste une discrète gêne lors des changements de position, mais la marche est quasi-normale sans aide. La parésie du III gauche évolue favorablement mais la diplopie nécessite toujours le port d'un cache oculaire.

Le patient regagne son domicile.

Au mois de novembre 2013, le patient est revu. La corticothérapie est en cours de décroissance à 40 mg/ jour de prednisolone.

Sur le plan neurologique, la récupération se poursuit avec une disparition de la diplopie. Des sensations d'instabilité intermittentes sont décrites.

Une prise de poids de 15 kg est survenue depuis la sortie d'hospitalisation. Les conseils hygiéno-diététiques concernant la corticothérapie sont renouvelés. Un bilan dentaire est conseillé avant d'envisager une perfusion d'acide zolédronique.

La décroissance de la corticothérapie préconisée est une diminution de 10 mg de Cortancyl tous les 15 jours jusqu'à 20mg puis une diminution de 2.5mg par mois jusqu'à 10 mg puis une diminution de 1 mg par mois jusqu'à l'arrêt.

Ce cas illustre un AVC du tronc cérébral révélant une ACG compliquée de péricéphaortite.

Image 15 : Compte rendu de la biopsie de l'artère temporale

BIOPSIE BILATERALE D'ARTERE TEMPORALE

Les 2 segments artériels communiqués séparément et topographiés droit et gauche ont été examinés chacun sur 3 plans de coupe macroscopique débités sur 12 niveaux de coupes sériées. Histologiquement, le segment artériel gauche se caractérise par la présence, au niveau de l'intima, de la média et à un moindre degré de l'adventice, de petits foyers inflammatoires mononucléés lympho-histiocytaires s'accompagnant d'une fragmentation de la limitante élastique interne et de la limitante élastique externe. Il n'a pas été visualisé de cellule géante. La lumière artérielle reste de calibre subnormal.

Le prélèvement artériel droit est de structure histologique subnormale sans lésion inflammatoire.

CONCLUSION : discrets remaniements inflammatoires multifocaux, panpariétaux, avec fragmentation de la limitante élastique interne sans cellule géante visible, en faveur d'une MALADIE DE HORTON EVOLUTIVE.
Absence de signe histologique de malignité

Le 09/08/2013

CAS N°4

M. L., âgé de 75 ans, est adressé en urgence à l'hôpital de Libourne par son médecin traitant le 11 décembre 2010. Il présente depuis la veille une instabilité à la marche, des vertiges et des vomissements.

Ses antécédents sont les suivants :

- une HTA
- une bronchopathie chronique obstructive
- une prothèse totale de hanche droite
- un décollement de rétine au niveau de l'œil droit
- une chirurgie de la cataracte de l'œil droit
- une appendicectomie
- un tabagisme à 25 paquets/année sevré depuis 1 an au moment des événements.

Il prend un traitement par manidipine 10 mg et valsartan 160 mg.

Depuis environ trois mois le patient se plaint d'une asthénie et d'une hypersensibilité au niveau du cuir chevelu. Il évoque également trois épisodes de baisse d'acuité visuelle de type amaurose transitoire. Il décrit une claudication de la mâchoire.

Un bilan a été effectué :

- Syndrome inflammatoire biologique : VS = 87mm à la première heure ; CRP 124
- Leucocytes : $12\,080/\text{mm}^3$
- Hémoglobine 13g/100ml VGM 92
- Electrophorèse des protéines sériques : hyperalpha proteinémie (1 et2).

Un échoDoppler des vaisseaux du cou retrouve au niveau carotidien, une surcharge athéromateuse à prédominance droite sans signe de sténose. Une augmentation des index de résistance au niveau des artères vertébrales peut être compatible avec une insuffisance artérielle vertébrobasilaire.

Une IRM encéphalique montre la présence d'une petite lésion vide de signal au niveau frontal droit, pouvant correspondre à un artefact. Aucune autre anomalie n'est retrouvée par ailleurs.

Suspectant une ACG, son médecin traitant a prévu une consultation neurologique pour le 14 décembre 2010.

Le 10 décembre 2010, survient brutalement une sensation d'instabilité avec des vertiges et des vomissements qui motivent une consultation médicale le lendemain seulement. Devant une suspicion d'AVC, le patient est adressé aux urgences. L'examen retrouve un syndrome cérébelleux statique et cinétique droit avec signe de Romberg positif. Les examens cardio vasculaire, pulmonaire et abdominal sont sans anomalie.

Les pouls temporaux ne sont pas perçus, il n'existe pas de douleur ni de signe inflammatoire lors de l'examen. L'interrogatoire retrouve cependant des douleurs modérées au niveau des ceintures scapulaires et pelviennes évoluant depuis quelques mois.

Un bilan biologique laisse apparaître :

- Un syndrome inflammatoire important : VS = 77mm ; CRP = 90 mg/L
- Leucocyte = 14.6 G/L dont PNn = 11G/L
- Hb = 12.8g/100ml ; VGM = 91
- TP = 66% ; TCA = 1.

Un TDM cérébral, effectué en urgence, met en évidence des lésions cérébelleuses droites d'origine ischémique.

Dans ce contexte de maladie de Horton, un traitement est instauré immédiatement avec :

- Bolus de corticoïdes IV : méthylprednisone 1g/jour pdt 3 jours
- Antiagrégantplaquettaire : Acide acétylsalicylique 75 mg/jour
- Anticoagulation à dose préventive : enoxaparine 0.4ml/jour.

Le patient est transféré en médecine interne.

Un avis ophtalmologique retrouve une acuité visuelle de 6/10 à droite et de 8/10 à gauche, Parinaud 2 bilatéral. Un nystagmus rotatoire droit est observé. L'examen à la lampe à fente décrit une cataracte à gauche, un implant en place à droite (antécédent chirurgie de cataracte). Le fond d'œil est normal. Le champ visuel est normal. La tomographie par cohérence optique est sans anomalie. Il n'existe pas de neuropathie optique.

Le bilan étiologique est réalisé.

Un Holter ECG retrouve de brèves salves de tachycardie auriculaire.

L'échographie cardiaque ne présente aucune particularité.

L'échoDoppler des TSA décèle des lésions athéromateuses des axes carotidiens sans sténose hémodynamiquement significative. La vertébrale gauche est normale. La vertébrale droite est difficile à visualiser car calcifiée mais semble perméable. Il n'est pas noté d'épaississement de la paroi artérielle.

Le 13 décembre 2010, le patient présente une paralysie faciale d'allure centrale droite avec mono parésie du membre supérieur droit et dysarthrie.

Le bilan biologique à ce moment retrouve :

- Un ionogramme normal
- Créatininémie = 77 μ mol/L ; urée = 8mmol/L
- Glycémie = 6.3 mmol/L
- Bilan lipidique : Cholestérol total = 2,05 g/L ; Triglycérides = 0,79 g/L ; HDL cholestérol = 0,39 g/L ; LDL cholestérol : 1.51g/L
- Régression du syndrome inflammatoire VS = 53 mm à la première heure ; CRP = 18 mg/L; fibrinogène = 6.89 g/L
- Leucocytes = 17.8 G/L dont PNn = 15.1 G/L
- Bilan hépatique normal
- Electrophorèse des protéines : hyper alphaglobulinémie et hypoalbuminémie (Albumine = 26g/L) témoignant probablement de l'ancienneté du syndrome inflammatoire.
- Dosage pondéral des immunoglobulines normal.
- Haptoglobine élevée à 3.42g/L.

L'IRM met en évidence un AVC ischémique lacunaire de la région latérobulbaire droite, de l'ensemble de l'hémisphère cérébelleux droit inféromédian et de la région vermiocérébelleuse inféromédian. Il n'y a pas de remaniement hémorragique intraparenchymateux.

Sur la séquence axiale T2 en saturation de graisse, une occlusion complète de l'artère vertébrale droite jusque dans sa portion V4 endocrânienne sans signe de dissection est visualisée. Le tronc basilaire présente un aspect grêle de façon régulière avec une variante anatomique des deux vertébrales postérieures naissant de la face postérieure des carotides.

Une ARM confirme l'occlusion de l'artère vertébrale droite.

Il existe une sténose au niveau de l'ostium de l'artère vertébrale gauche avec un aspect irrégulier de sa portion V1. Une discrète surcharge d'allure athéromateuse dans sa portion V2, V3 et V4 est mise en évidence mais l'artère vertébrale gauche reste d'un calibre correct sans sténose majeure.

La confirmation d'un aspect très grêle du tronc basilaire sur tout son trajet vascularisé uniquement par l'axe vertébral gauche est à noter.

Il n'existe pas d'anomalie significative sur les axes carotidiens ni à l'étage cervical, ni à l'étage endocrânien.

Une biopsie d'artère temporale gauche permet d'obtenir un fragment de 11 mm.

Le résultat de l'anatomopathologie est un aspect d'ACG.

Le traitement par bolus de méthylprednisolone 1g/jour est à nouveau instauré pendant 3 jours puis relayé par prednisone 50mg/ jour per os. Le traitement par acide acétylsalicylique 75 mg est maintenu ainsi que le traitement par HBPM à dose préventive enoxaparine 0.4ml/jour.

Le patient quitte le service le 21 décembre pour un service de convalescence. La biologie au moment de la sortie est correcte avec une CRP à 16mg/ml en diminution.

Son traitement de sortie se compose des principes suivants :

- Tiotropium
- Zopiclone
- Valsartan 160mg
- Esomeprazole 20mg
- Tamsulosine LP 0.4mg
- Acide acétylsalicylique 75mg
- Calcium 500mg
- Lactulose
- Prednisone 50mg/jour pendant 10 jours, puis 40mg/jour pendant 10 jours, puis 30 mg/jour pendant 10 jours.
- Enoxaparine 0.4ml/jour.

Au cours de la convalescence, il n'est pas retrouvé de paralysie faciale. Les troubles de la marche s'améliorent avec une marche possible initialement avec 2 cannes puis une seule. Le patient regagne son domicile au bout de trois semaines.

Au cours du suivi, il n'apparaît pas de signe clinique de récurrence, mais la réascension de la CRP lors des passages de 30 mg à 20 mg et de 20 mg à 15mg de prednisone ont imposé le ralentissement la diminution.

Un TDM abdominal, réalisé 6 mois après l'hospitalisation dans le cadre d'épigastralgies, a mis en évidence une dilatation anévrysmale de l'aorte sous rénale associée à un thrombus sans anomalie au niveau de l'artère mésentérique ni des artères rénales. Cette découverte d'anévrysme n'a pas entraîné de modifications thérapeutiques.

Au bout de 18 mois, le sevrage total en corticoïdes est obtenu avec un test au synacthène normal au moment de l'arrêt.

Trois mois après l'arrêt de la corticothérapie, la CRP est à 6 mg/L et le patient ne présente aucun symptôme d'ACG. Une surveillance régulière clinique et biologique reste préconisée.

Ce cas illustre un AVC du territoire vertébro-basilaire compliquant une ACG dans un contexte de retard à l'initiation du traitement.

Image 16 : Compte rendu de biopsie de l'artère temporale

BIOPSIE D'ARTERE TEMPORALE

Renseignements cliniques :

Le fragment communiqué mesurait 11 mm. Il a été inclus en totalité en 4 niveaux de coupe macroscopique et de très nombreux de coupe microscopiquement sériés.

A l'examen microscopique, la paroi artérielle est totalement dissociée et partiellement détruite par une réaction inflammatoire prédominant au niveau de la média. Cette réaction inflammatoire est polymorphe avec présence de très nombreuses cellules géantes multinucléées. L'endothélium n'est pratiquement plus visible et le tissu sous endothélial est très épaissi, inflammatoire. La lumière est par endroit extrêmement réduite.

Conclusion : Aspect de maladie de Horton.

2. LA MALADIE DE HORTON OU L'ARTERITE A CELLULES GEANTES.

2.1 HISTORIQUE

Si l'artérite à cellules géantes a été définie récemment par l'association de signes cliniques, biologiques et histologiques caractéristiques, il est peu probable qu'il s'agisse d'une pathologie d'apparition récente.

Des témoignages bien plus anciens permettent de penser que cette entité existait et était même identifiée comme une maladie particulière.

Les plus anciens témoignages donnant des descriptions cliniques compatibles avec une artérite à cellules géantes sont des représentations artistiques.

Dans une tombe égyptienne, datant de l'époque araméenne, un harpiste aveugle est représenté avec des paupières gonflées et des artères temporales très visibles. Pour Appleboom, cette œuvre retrouvée dans le tombeau de Pa-Aton-Em-Heb datant de 1350 avant JC, est probablement une représentation d'un patient atteint par une ACG. (2,3)

Des artères temporales très individualisables visibles sur des tableaux du XV^{ème} siècle tels celui du peintre Jan van Eyck : « La Madone au chanoine van der Paele » datant de 1436 ou celui du peintre Piero di Cosimo : « Francesco Gamberti » datant de 1482 concordent également avec une représentation ancienne de l'ACG. (3)

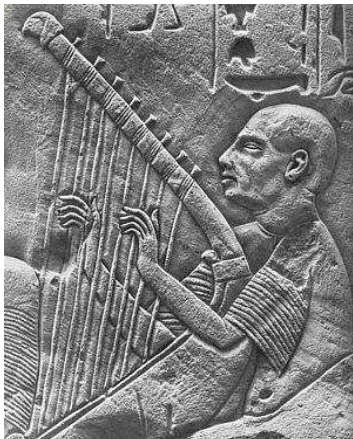


Image 17 :
Le harpiste aveugle

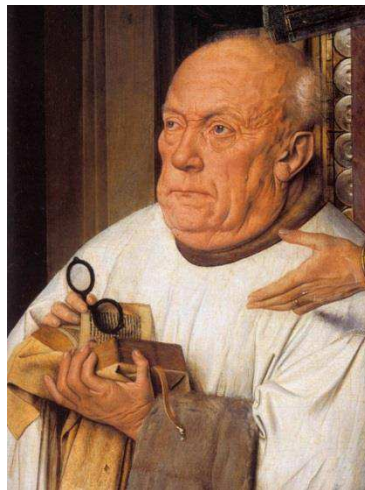


Image 18 : Détail du tableau
« La Madone au chanoine
Van Der Paele »



Image 19 :
« Francesco Gamberti »

Au X^{ème} siècle, à Bagdad, Ali Ibn Isa, ophtalmologiste, décrit dans son ouvrage le *Tadhkirat*, une technique chirurgicale d'exérèse de l'artère temporale.

Cette intervention aurait été entreprise pour soulager les troubles de la vision, les céphalées mais également la fièvre, l'inflammation des muscles temporaux ; troubles étant décrits comme pouvant conduire à la perte de vision et à l'apparition fréquente d'un chémosis. (3) Devant cette description, il est difficile de ne pas évoquer l'ACG dont l'analyse histologique n'a pourtant pas été rapportée.

En 1890, Hutchinson rapporte le cas d'un patient âgé d'environ 80 ans présentant une inflammation bilatérale des artères temporales. Il décrit ensuite une évolution vers l'atténuation puis la disparition du pouls de ces artères ainsi qu'une persistance de l'inflammation. Le médecin évoque alors « une artérite thrombotique liée à l'âge ». Il s'agit là de la première identification officielle de l'ACG en dépit du fait que le mécanisme de la pathologie soit erroné.(3)

En décembre 1932, Horton et son équipe publient les cas de deux patients vus à la clinique Mayo dans le comté de Rochester aux Etats Unis d'Amérique au printemps 1931. Les deux patients, une femme de 52 ans et un homme de 68 ans, présentent depuis 4 à 6 semaines une hyperthermie, une asthénie, une anémie, des douleurs et une tension en regard des artères temporales. Devant ces symptômes, une biopsie de la zone inflammatoire est réalisée et l'analyse histologique retrouve des lésions d'artérite et de périartérite décrites comme étant extrêmement chroniques.

Cette pathologie n'a jamais été décrite auparavant.

A la lumière du suivi des patients et de signes cliniques caractéristiques, une seconde publication est faite à propos des même cas en 1934. A ce moment-là, la claudication de la mâchoire et les douleurs au niveau du cuir chevelu sont décrites pour la première fois comme signes cliniques de l'ACG. (3)

L'ACG est donc définie comme une entité pathologique. Ses principaux signes cliniques et les lésions anatomopathologiques caractéristiques sont identifiés. Le nom de son premier descripteur lui sera donné. La maladie de Horton est désormais connue et identifiable.

2.2 EPIDEMIOLOGIE

2.2.1 L'incidence de l'ACG

Il existe une disparité des atteintes de l'ACG, vascularite la plus fréquente chez les personnes âgées de plus de 50 ans, entre les différentes parties du globe.

(L'âge de 50 ans est retenu car c'est l'âge retenu par les critères de classification les plus couramment utilisés. Les cas d'artérite à cellules géantes plus précoces sont exceptionnellement décrits).

Il semble qu'il y ait un gradient géographique nord sud dans la fréquence de l'atteinte avec une incidence plus élevée pour les pays du nord.

Selon les études, on peut identifier des zones géographiques différentes (Tableau I)

Des zones où l'incidence de la maladie est plutôt élevée (entre 18,8 et 76,6/100 000 habitants de plus de 50 ans) :

- Pays d'Europe du nord : Danemark (Incidence entre 20,4 et 76,6/100 000 habitants de plus de 50 ans selon les densités de population) ; Finlande (69,8/100 000 habitants de plus de 50 ans) ; Norvège, Islande, Suède
- Comté d'Olmstead (Minnesota - Etats Unis)

Des zones où l'incidence semble moins importante (entre 6,9 et 10,9/100 000 habitants de plus de 50 ans) :

- le sud de l'Europe : France (Loire atlantique 9,4 pour 100 000 habitants de plus de 50 ans (4), Dijon 10,9/100 000 habitants de plus de 50 ans (1), nord de l'Italie ; nord-ouest de l'Espagne.
- Saskatoon (Saskatchewan – Canada) : environ 9,4/100 000 (5) .

Et des zones où elle est faible (entre 1 et 1,58/ 100 000 habitants de plus de 50 ans) :

- Tennessee : 1,58/100 000 (6)
- Ecosse : 1,3/100 000 (7)
- Jérusalem 1/100 000 (8)
- Japon 1,47 pour 100 000 (9)

Tableau I : Incidence de l'artérite à cellules géantes selon les pays et selon les années

Lieu	Référence	Années de suivi	Incidence /10 ⁵ personnes âgées de plus de 50 ans
Norvège	(10)	1992-1996	32.8
Danemark	(11)	1982-1994	20.4
	(12)	1982-1985	76.6
Finlande	(13)	1984-1988	69.8
Islande	(14)	1984-1990	27
Suède	(15)	1976-1995	22.2
Comté d'Olmsted (Etats Unis)	(16)	1950-1999	18.8
France Loire atlantique	(4)	1970-1979	9.4
France Dijon	(1)	2001-2011	10.9
Italie (région Emilie)	(17)	1980-1988	6.9
Espagne (Nord ouest)	(18)	1981-2005	10.2
Canada (Saskatoon ville)	(5)	1998-2003	9.4
Tennessee (Etats Unis)	(6)	1971-1990	1.58
Ecosse	(7)	1964-1977	1.3
Jérusalem	(8)	1980-1991	1
Japon	(9)	1997	1.47

Et enfin des zones où l'incidence n'est pas connue mais des études visant à l'obtention d'une estimation ont été réalisées:

Deux études chinoises ayant étudiées les pathologies rhumatismales sur de large échantillon n'ont pas mis en évidence d'ACG (19–21). Une publication de Singapour fait tout de même état de sept cas de patients d'origine chinoise ayant une ACG avec biopsie d'artère temporale positive (22).

Dans les pays arabes, peu de données sont disponibles. L'incidence semble plutôt faible, une publication saoudienne faisant état de 7 biopsies positives sur 102 sur une période de 22 ans (23).

Des études retrouvent des incidences différentes pour des sujets d'origine ethnique différentes vivant au même endroit.

Ce phénomène pourrait également expliquer la très faible incidence de la maladie retrouvée dans l'étude épidémiologique portant sur le Tennessee ou les sujets d'origine africaine étaient nombreux.

Pour les populations asiatiques, une étude rétrospective, réalisée aux Etats Unis d'Amérique par l'université de Californie sur des sujets d'origine ethnique différente, retrouve une différence d'incidence significative selon l'origine ethnique et propose une estimation de l'incidence de 0,09 à 1,5 /100 000 (24).

Liu et al. rapportent une étude portant sur 121 biopsies d'artères temporales faites dans un centre hospitalier du comté de Los Angeles. 19 des 66 patient blanc (29%), 1 des 9 patients asiatiques et aucun des 40 patients d'origine hispanique ou des 6 patients d'origine Africaine ont eu des biopsies positives. Ces différences étaient statistiquement significatives lorsque l'on compare le nombre de biopsies positives chez les patients d'origine blanche et les patients d'origine hispanique. (25)

Le sex ratio identifié par ces études est globalement de deux hommes pour 5 femmes.

Le risque de développer une artérite à cellules géantes s'accroît avec l'âge, il est 20 fois plus important après 90 ans qu'entre 50 et 70 ans. (26)

2.2.2 La prévalence

Il existe peu de données concernant la prévalence de l'ACG.

La prévalence évaluée à partir de l'incidence dans le comté d'Olmstead dans le Minnesota est de 278/100 000 (21,16).

La prévalence estimée dans le nord de l'Allemagne est de 24/100 000, et de 30/100 000 dans le Sud de l'Allemagne (21).

Une étude récente réalisée en Tunisie estime la prévalence de l'ACG à 7/100 000 (27).

La prévalence la plus faible est rapportée au Japon avec un taux de 1,47/100 000 (9).

Les études réalisées étant peu nombreuses et de faible puissance statistique (échantillons de petite taille), les données quant à la prévalence restent peu fiables. (21)

2.2.3 L'évolution de l'incidence : augmentation sur les dernières années ?

Il a été constaté dans plusieurs études une augmentation de l'incidence de l'ACG au cours des années :

- Dans le comté d'Olmsted, Salvarani et al. (16) retrouvent sur leur suivi sur 30 ans une incidence de 6,7/100 000 entre 1950 et 1954 et un taux de 22,3 entre 1975 et 1979 pour ensuite se stabiliser autour du taux de 18,5 pour 100 000 personnes âgées de plus de 50 ans.
- En Suisse, une étude décrit un phénomène similaire avec une incidence de 16,8/100 000 entre 1973 et 1975 puis de 18,3/100 000 entre 1977 et 1986, et 22,2/100 000 entre 1976 et 1995. (26)
- Dans une étude sur le nord-ouest de l'Espagne, Gonzalez-Gay et al. retrouvent également une augmentation de l'incidence au cours du temps. Elle est de 3,18 pour 100 000 personnes âgées de plus de 50 ans entre 1981 et 1985, de 8,15/100 000 entre 1986 et 1990, 10,53/100 000 entre 1991 et 1995, 15,9/100 000 entre 1996 et 2000, 12,92/100 000 entre 2001 et 2005. Cette augmentation est statistiquement significative pour l'augmentation avant les années 2000 ($p=0,001$). Il apparaît également une diminution des complications de type ophtalmologiques statistiquement significative, pour l'auteur ceci n'est pas en rapport avec une prise en charge plus précoce des patients puisque le temps moyen entre l'apparition des signes cliniques et le traitement est le même quel que soit l'année considérée. (18)

Ces constatations ne seraient qu'un artéfact : l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués ne révélerait pas une augmentation réelle de l'incidence de la pathologie mais juste une prise en charge plus adéquate de la pathologie permettant de diminuer le nombre de cas non diagnostiqués jusque-là. Cette meilleure sensibilisation des praticiens à l'ACG permet de prendre en charge les patients atteints plus précocement et de réduire les complications. (26)

2.2.4 Evolution de l'incidence: Variations saisonnières?

Certaines études ont trouvé des pics d'incidence à des moments particuliers de l'année : la fin du printemps et le début de l'été dans une étude Israélienne (28).

D'autres études ont également montrés des phénomènes du même type. (29) (30) sans qu'ils y ait de concordance en terme de rythme saisonnier entre ces différentes constatations.

L'étude de Gonzalez-Gay et al. portant sur le nord-ouest espagnol ne retrouve pas de variation entre les saisons. (18)

L'hypothèse d'une cause infectieuse à ce phénomène a été avancée mais n'a pas pu être confirmée.

2.3 CLASSIFICATION DES VASCULARITES :

Plusieurs modèles de classification ont été proposés, prenant en compte des critères cliniques mais aussi histologiques.

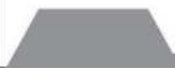
En 1990, l'American College of Rheumatology (ACR) a proposé une classification des vascularites. Les critères de classification de l'ACR sont encore utilisés pour établir le diagnostic d'ACG lorsqu'une vascularite est suspectée.

Actuellement la classification et la nomenclature retenue lors de la conférence de Chapell Hill en 1994 est la plus utilisée. (31)

Les vascularites primitives sont classifiées en fonction de la taille des vaisseaux qu'elles atteignent :

- Atteinte des gros vaisseaux : la maladie de Takayasu et l'artérite à cellules géantes.
- Atteinte des vaisseaux de moyen calibre : le syndrome de Kawasaki et la périartérite noueuse.
- Atteinte des petits vaisseaux : la granulomatose de Wegener, la polyangéite microscopique, le purpura d'Henoch Schonlein

Tableau II: Classification des artérites

	Aorta and large arteries	Medium arteries	Arterioles	Capillaries	Venules	Veins
Giant-cell arteritis Takayasu's arteritis						
Polyarteritis nodosa Kawasaki's disease						
Wegener's granulomatosis Churg-Strauss syndrome Microscopic polyangiitis						
Essential cryoglobulinemia Henoch-Schönlein purpura Cutaneous leukocytoclastic						
Behcet's disease						

2.4 CRITERES DIAGNOSTIQUES

Il n'y a pas de critère diagnostique standardisé permettant de poser un diagnostic de certitude d'ACG.

L'ACR propose en 1990 des critères de classification basés sur l'étude d'une population de 807 patients atteints d'artérite à cellules géantes. (32)

Il est à rappeler que les critères de classification d'ACG ont été définis en 1990 par l'ACR dans le but de d'identifier une ACG pour un patient dont le diagnostic de vascularite a déjà été posé. Or certains auteurs utilisent ces critères afin d'inclure dans leurs études des patients qu'ils pensent atteints d'ACG mais dont le diagnostic de vascularite manque au préalable. Il s'agit là bien de critères de classification n'ayant pas été validés dans un but diagnostique.

Tableau III : Les critères de classification définis par l'ACR

Au moins trois des 5 critères doivent être présents
- Age au début de la maladie d'au moins 50 ans
- Céphalées d'apparition récente
- Anomalie de l'artère temporale à la palpation (induration, ou diminution du pouls)
- Vitesse de sédimentation (VS) supérieure à 50 à la première heure.
- Biopsie d'artère temporale mettant en évidence une artérite à cellules géantes

Lorsque 3 critères au moins sont présents la sensibilité est de 93,5% et la spécificité de 91,2%. Aucun de ces critères n'est nécessaire et indispensable pour classer un patient comme ayant une ACG.

L'ACR a également proposé une autre version de ses critères de classification :

- Age de début de la maladie supérieur à 50 ans
- Céphalées d'apparition récente (ou céphalées d'un nouveau type si antécédents de céphalées)
- Anomalie clinique d'une artère temporale (induration à la palpation ; abolition du pouls) non lié à l'athérosclérose
- Hypersensibilité du cuir chevelu
- Claudication de la mâchoire à la déglutition
- Anomalies histologiques évocatrices lors de l'examen du prélèvement d'artère temporale.

Deux critères doivent être remplis. Leur sensibilité et spécificité sont évaluées respectivement à 95,3% et 90,7%. Mais ces critères ne permettent pas de faire la différence avec d'autres types de vascularite systémique nécrosante tels la poly angéite nécrosante par exemple. (33)

Des critères diagnostiques ont été proposés par le groupe qui a dirigé l'étude GRACG (groupe de recherche sur l'ACG).

Ils ont été utilisés par une équipe française qui a réalisé une étude multicentrique sur l'incidence des accidents cardio vasculaire au cours de la maladie de Horton.

Tableau IV: Les critères diagnostiques définis pour l'étude GRACG : (34)

Critères diagnostiques utilisés par le GRACG pour l'Artérite à cellules géantes
1. Age supérieur à 50 ans
2. VS supérieure à 40 mm à la première heure
3. Réponse clinique aux corticoïdes en 72h
4. Biopsie d'artères temporale positive
5. Artère temporale cliniquement anormale (inflammation, œdème, nodules rougeur)
6. Troubles visuels (cécité, diplopie), y compris ceux survenant durant la première semaine de traitement
7. Claudication de la mâchoire
8. Céphalée temporale, Céphalées, douleur faciale ou sensation d'œdème facial
9. Symptômes systémiques de type : fièvre supérieure à 38°, perte de poids supérieure à 10% du poids total, anorexie, malaise, asthénie

Pour être diagnostiqués atteints d'ACG, les patients devaient répondre aux critères 1 et 3. Ensuite les patients sont séparés en deux catégories :

- ACG à biopsie positive quand le critère 4 est également présent.
- ACG à biopsie négative si le critère 4 n'est pas rempli. Ils devaient dans ce cas remplir le critère 2, et deux autres critères parmi les critères 5 à 9.

Tous les patients inclus dans l'étude satisfaisaient aux critères ACR. (34)

Il n'y a pas d'évaluation de la spécificité et de la sensibilité de ces critères.

Actuellement, l'obtention d'une biopsie d'artère temporale positive avec des signes pathognomoniques d'ACG telle que la destruction de la limitante élastique interne est le gold standard pour poser un diagnostic.

Nous ne disposons pas d'attitude standardisée pour porter le diagnostic d'ACG. La biopsie d'artère temporale doit être réalisée de manière systématique mais l'obtention d'un prélèvement négatif n'exclue en rien le diagnostic d'ACG, en effet un patient répondant aux critères de classification de l'ACR peut être considéré comme atteint d'ACG par certains auteurs.

2.5 SIGNES CLINIQUES

L'ACG se présente de manière très variable.

La phase initiale de la pathologie est décrite comme étant parfois brutale et parfois progressive. (35)

Les signes cliniques classiquement retrouvés sont les suivants :

➤ Des signes généraux

Ils sont présents chez environ la moitié des patients :

- Asthénie fréquemment décrite.
- Hyperthermie, fréquente, présente chez plus de la moitié des patients, généralement autour de 38°C, pouvant atteindre 39°C voir 40°C chez 15% des patients ayant d'autres signes cliniques. (35,36)
- Amaigrissement, souvent secondaire à une anorexie, pouvant parfois atteindre 10% du poids du corps.

➤ Des signes rhumatologiques

Un tableau de pseudo polyarthrite rhizomélique est présent dans 40% des cas environ (37). Il se caractérise par des arthromyalgies inflammatoires bilatérales et le plus fréquemment symétriques ; rhizomélique (intéressant les épaules, le rachis cervical et/ou la racine des membres inférieurs) avec un enraidissement matinal prolongé (supérieur à 45 minutes).

Des troubles musculosquelettiques sont présents chez 23% des patients (37), des synovites, des gonflements au niveau des articulations et des œdèmes des mains et des pieds sont également décrits.

On retrouve aussi fréquemment une bursite sous acromio deltoïdienne bilatérale. Des ténosynovites sont présentes dans 5% des cas. (37).

➤ Des signes céphaliques

Des céphalées sont retrouvées dans environ 60% des cas ; elles sont décrites de manière variable : pulsatiles, lancinantes, permanente (avec parfois des paroxysmes). Elles sont typiquement temporale ou frontotemporale, unilatérale, à début brutal. Des céphalées diffuses sont tout de même parfois décrites.

Une claudication intermittente de la mâchoire est décrite chez environ la moitié des patients. (35)

Des claudications de la langue ou des muscles impliqués dans la déglutition peuvent être décrites. (35)

De cas rare de nécrose de la langue ou du cuir chevelu ont été observés.

Des hyperesthésies du cuir chevelu provoquées par la stimulation cutanée sont décrites sous le nom de signe du peigne.

Peuvent être observées des douleurs au niveau du trajet des artères temporales avec parfois un épaississement de ces dernières, une tension perceptible, la présence de nodules ou

plus rarement un érythème en regard du trajet des artères temporales. La perception du pouls peut être diminué ou aboli. On peut également retrouver des douleurs, un élargissement ou des tensions au niveau des artères occipitales, maxillaires ou faciales. (35)

➤ Des signes ophtalmologiques

Les pertes de vision partielle ou totale sont redoutées dans l'évolution de l'ACG. Elles peuvent être des manifestations précoces de la maladie et se manifestent chez 20% des patients.

Les manifestations peuvent être monoculaires dans un premiers temps. Le deuxième œil peut être atteint une à deux semaine après le premier en absence de traitement (35). Avant l'avènement de la corticothérapie, les atteintes oculaires concernaient 30 à 60% des patients (38).

Une amaurose transitoire est décrite en premier lieu chez 44% des patients présentant des complications ophtalmologiques. Une diplopie ou des hallucinations visuelles sont moins fréquemment rapportées. (35)

Ces anomalies sont dues à une ischémie du nerf optique : la neuropathie optique ischémique antérieure aigue (NOIAA) secondaire à l'atteinte artéritique de l'artère ophtalmique.

Il existe également des atteintes de l'artère ciliaire postérieure, et plus rarement, une atteinte des artéioles rétinienne.

Le diagnostic de NOIAA se fait par un examen du fond de l'œil qui met en évidence un œdème papillaire traduit par une légère pâleur rétinienne avec de petites hémorragies en flammèches au niveau de la papille. Ces perturbations suivent en général l'apparition des troubles visuels.

➤ Des signes neurologiques (39)

Des signes neurologiques sont décrits dans 30% des cas.

Des neuropathies peuvent affecter 14% des patients. Des mono ou poly neuropathies périphériques peuvent atteindre les membres supérieurs ou inférieurs.

Des accidents ischémiques transitoires voire des AVC sont moins fréquents ils compliquent probablement 2.5 à 7% des cas.

Des manifestations neuropsychiatriques ont également été décrites. (35)

➤ Des manifestations respiratoires et ORL

Il est probable que 9% des patients présentent des symptômes ORL ou respiratoire et que chez 4% des patients ces manifestations font partie de la présentation initiale de la pathologie. Des toux, enrouement et douleur pharyngées sont décrites. (40)

➤ Des atteintes aortiques

Elles sont également fréquentes.

Une étude évalue la présence d'aortite au TDM chez des patients atteints d'ACG et retrouve une atteinte chez 65% des 40 patients inclus concernant l'aorte descendante ou l'aorte thoracique dans la moitié des cas et l'aorte abdominale pour 47% des patients (41)

Pour les études concernant le TEP-scan, des atteintes aortiques sont retrouvées chez la moitié des patients au niveau thoracique et dans 22 à 54% des cas pour l'atteinte abdominale. (41)

Cette aortite apparaît comme étant asymptomatique dans 77% des cas dans une étude. Dans cette étude, lorsqu'elle était symptomatique, les signes décrits étaient des douleurs abdominales, des douleurs dorsales ou une dyspnée. (41)

Le risque relatif de développer une dissection ou un anévrisme au niveau de l'aorte thoracique apparaît 17.3 fois plus important chez les patients atteints d'ACG. Le risque relatif de développer un anévrisme de l'aorte abdominale est 2.4 fois plus important. Des cas de décès de patients suite à des ruptures d'anévrisme aortique ou consécutifs à des dissections de l'aorte sont rapportés. (41)

➤ Des atteintes des autres gros vaisseaux

Des atteintes artéritiques au niveau des artères de gros et moyen calibre des membres supérieurs et inférieurs sont également décrites (artères sous-clavières, tronc artériel brachio-céphalique, artères brachiales, artères iliaques ou fémorales). Ces atteintes lorsqu'elles sont symptomatiques se traduisent par des claudications au niveau des membres supérieurs ou inférieurs. (42)

Tableau V : Les signes cliniques principaux de l'ACG

Signes cliniques d'ACG	Fréquence (%)
Céphalée	60-70
Signes généraux	50
Claudication de mâchoire	50
PPR	40-50
Perte de vision partielle ou totale	15
Neuropathie	14
Claudication bras	4-15
Toux enrouement douleur pharyngée	9

2.6 SIGNES PARACLINIQUES

2.6.1 Les signes biologiques

Plusieurs perturbations biologiques ont été recensées au cours de l'ACG. Les plus caractéristiques sont les perturbations témoignant d'une inflammation.

2.6.2 VS et CRP

Une élévation de la VS au-delà de 40mm à la première heure est souvent constatée. Kermani et al. ont conduit une étude portant sur 764 patients ayant eu une détermination de la VS et de la CRP dans les 6 semaines précédant une biopsie d'artère temporale pour suspicion d'ACG. Les résultats des 177 patients à biopsie positive sont comparés à ceux des 587 ayant une biopsie négative.

Ils ont retrouvé :

- pour une valeur de la VS supérieure à 40 mm à la première heure, une sensibilité de 86,4%, une spécificité de 30,5%, une valeur prédictive négative de 88,6.
- Pour une valeur de la CRP >5mg/L, une sensibilité de 84,2%, une spécificité de 29,5% et une valeur prédictive négative de 86,1%
- Pour l'augmentation simultanée de la VS et de la CRP, une sensibilité de 80,8%, une spécificité de 41,2% et une valeur prédictive négative de 41,7%. (43)

Une négativité de la VS peut exister mais ne concerne que 4 à 10,8% des patients. (33)

Une normalisation rapide des valeurs de la VS et de la CRP après le début de la corticothérapie est attendue. (33)

2.6.3 Les autres marqueurs de l'inflammation

D'autres éléments biologiques témoignant d'une inflammation peuvent être retrouvés :

- Une anémie inflammatoire avec un taux d'hémoglobine situé en moyenne autour de 11g/dl
- Une thrombocytose
- Une hyper α 2globulinémie
- Une augmentation du fibrinogène avec une valeur moyenne de 6,5g/L. (33)

La fréquence de la modification de ces paramètres n'est pas déterminée.

L'étude du GRACG a montré que la procalcitonine n'augmente pas chez les patients atteints d'ACG. Elle a donc une bonne valeur prédictive négative. (33)

2.6.4 La perturbation du bilan hépatique

Le bilan hépatique peut être perturbé dans 20 à 30% des cas.

- Elévation des γ GT
- Elévation des phosphatases alcalines
- Cytolyse.

On ne connaît pas la cause de ces perturbations. Aucune atteinte hépatique n'est décrite dans l'ACG. (35)

2.6.5 Les anomalies des marqueurs biologiques du système immunitaire

Une positivité des Anticorps (Ac) anti-cardiolipine est notée dans 20 à 50% des cas. Cette élévation n'est pas associée à une augmentation des accidents ischémiques. (44,45)
Les anticorps anti β 2GP1 sont absents chez les patients atteints d'ACG. (46)

Il n'y a pas de description d'élévation d'anticorps anti-nucléaire, le facteur rhumatoïde est négatif. (35) Ces éléments peuvent permettre un diagnostic différentiel.

Une étude a montré la présence d'Ac dirigés contre une chaîne lourde de la ferritine chez 92% des patients atteints d'ACG non traités, chez 69% des patients atteints d'ACG présentant une rechute alors qu'ils étaient traités, et chez 13% des patients au stade de rémission. (47) Cette étude multicentrique en Europe compare un groupe de patients atteints d'ACG et un groupe témoin composé de donneurs de sang et de patients atteints de maladie auto-immune.

Une autre étude retrouve une positivité des Ac anti ferritine moins importante (72,5%) chez des patients atteints d'ACG avec biopsie d'artère temporale positive. Dans cette étude il n'y a pas de corrélation entre le risque de survenue de complication de l'artérite et la présence de ces Ac. (48)

Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser les applications possibles de cette découverte.

Une élévation de l'IL-6 est décrite chez les patients atteints d'ACG. Ce dosage n'est pas réalisé couramment par les laboratoires. (33)

2.7 IMAGERIE

Devant la nécessité de la réalisation quasi systématique d'une BAT pour confirmer le diagnostic d'ACG, des techniques d'imagerie non invasives ont été évaluées à savoir essentiellement l'échoDoppler et l'IRM.

2.7.1 L'échographie Doppler vasculaire

L'échoDoppler de l'artère temporale est étudié depuis plusieurs années.

Le signe échographique le plus spécifique d'une ACG est le signe du Halo. Il a été décrit pour la première fois par Schmidt et al. en 1997(43).

Le signe du Halo est un épaississement circulaire hypoéchogène périluminal apparaissant au niveau de la paroi artérielle, probablement en rapport avec l'œdème de paroi. Il est fréquemment visible en plusieurs endroits. L'épaississement pariétal constaté va de 0,3 à 1,6 mm. (49)

Schmidt et al. ont également décrit la présence de sténose ou d'occlusion au niveau de l'artère temporale. Elles sont plus fréquentes chez les sujets atteints d'ACG que chez les sujets sains. La présence de ces lésions est moins spécifique que le signe du halo. (49)

Le taux de concordance de ces signes entre deux échographistes est excellent : 100% pour le signe de Halo, 98% pour les sténoses et 96% pour les occlusions.

Une méta-analyse a été réalisée en 2006 sur l'évaluation de l'utilisation de l'échoDoppler à but diagnostique dans l'ACG. Cette méta analyse recoupe 23 études et concerne 2036 patients. Elle évalue la sensibilité du signe du Halo à 69% et sa spécificité à 82% par rapport à la biopsie d'artère temporale. Et trouve une sensibilité de 55% et une spécificité de 94% lorsque l'on compare l'échographie des artères temporales aux critères ACR. (50)

Les auteurs de cette méta-analyse pointent le fait que les études rassemblées sont très hétérogènes et de qualité moyenne.

Une évaluation combinée du signe du Halo et de la présence de sténose ou d'occlusion trouve une sensibilité de 95% et une spécificité de 85% comparé à une biopsie d'artère temporale positive. (33)

Le signe du Halo bilatéral a une spécificité évaluée à 100%, mais une sensibilité faible, estimée à 40% seulement. (51)

La méta-analyse montre que le signe du Halo disparaît en moyenne 16 jours après l'initiation de la corticothérapie. (50)

Une équipe de Rouen a récemment proposé une étude de la mesure de l'épaisseur intima-média (EIM) au niveau de l'artère temporale et le calcul du ratio de l'EIM temporal par rapport à l'EIM de la carotide interne. L'étude porte sur 34 patients dont 11 ont eu une BAT positive. Ils constatent que les valeurs d'EIM et le ratio sont plus élevés chez les patients ayant une BAT positive. Les différences sont statistiquement significatives.

Pour l'EIM, la valeur est de 0.2 mm en moyenne chez les patients ayant une BAT négative contre 0.7 mm chez les patient ayant une BAT positive ($p < 0.0001$).

Pour le ratio entre l'EIM temporal et l'EIM carotidien, on note une valeur moyenne de 0.25 chez les patients ayant une BAT négative et 1.5 chez les patients ayant une BAT positive ($p < 0.0001$).

Pour une valeur seuil de l'EIM temporal de 0.6mm, l'évaluation de la sensibilité est de 81.8%, la spécificité et de 100%, la valeur prédictive positive est de 100% et la valeur prédictive négative est de 92%.

Pour une valeur du ratio seuil à 1, on remarque une sensibilité de 90.9%, une spécificité de 100%, une valeur prédictive positive de 100%, une valeur prédictive négative de 95.8%.

Les auteurs recommandent de valider ces résultats avec de plus larges séries et dans l'hypothèse où les résultats se confirment d'établir un algorithme incluant le signe du Halo. (52)

Actuellement la place de l'échoDoppler dans le diagnostic de l'ACG est à développer. La biopsie d'artère temporale reste le gold standard diagnostic mais les avancées en termes de recherche de signes échographiques ou d'association de signes échographiques sont encourageantes.

La formation des échographistes (53) et la recherche d'éléments permettant d'augmenter la performance de cet examen est nécessaire.

L'écho Doppler a également une place dans le dépistage des atteintes aortiques d'ACG et dans le diagnostic des atteintes extra temporales.

Sa performance semble comparable à celle de l'angiographie dans la mise en évidence des atteintes au niveau des troncs supra-aortiques, des artères vertébrales, carotides, axillaires, brachiales et sous-clavières. (42)

L'Echographie couplé au Doppler permet de visualiser, en plus des sténoses à l'origine de la symptomatologie, la paroi vasculaire et surtout de mettre en évidence des signes spécifiques d'artérite tel le signe du halo.

L'échoDoppler a l'avantage également par rapport aux autres techniques d'imagerie de pouvoir évaluer de la cinétique du flux sanguin et donc le retentissement des lésions.

Image 20 : Exemple de signe du Halo échographique (33)



2.7.2 L'angioTDM

L'angioTDM est utilisé dans le diagnostic et le suivi des aortites et des atteintes des vaisseaux des membres.

Les lésions sont visualisées sous la forme d'épaississement de la paroi artérielle circonférentiel homogène d'au moins 3mm d'épaisseur. (33)

Image 21 : Anévrisme aortique abdominal et péri aortite visualisée par TDM (patient 3)



2.7.3 L'IRM et l'ARM

L'ARM peut être utilisée pour rechercher une atteinte au niveau de l'aorte et des gros vaisseaux des membres supérieurs et inférieurs dans les mêmes indications que l'angioTDM.

Des techniques d'IRM haute résolution avec des appareils à 1.5 mais aussi plus puissants à 3 Tesla ont été développées. Cette technique permet d'augmenter la résolution des images et l'étude de la paroi artérielle lorsque le calibre des artères diminue. (33)
Les lésions sont visualisées sous la forme d'un épaissement de la paroi de l'artère prenant le contraste sur les séquences en T1 associé à un œdème en T2. (33)

Bley et al. (54) ont étudié l'intérêt de l'IRM haute résolution pour détecter une atteinte artéritique au niveau des artères temporales et occipitales. Ils ont considéré un groupe de 64 patients parmi lesquels 27 étaient diagnostiqués atteints d'ACG selon des critères de classification de l'ACR ou avec une biopsie d'artère temporale positive. Selon cette étude, un épaissement mural supérieur à 0.6mm et un rehaussement du mur artériel notable sont des signes IRM d'ACG. La sensibilité de l'IRM a été évaluée à 80,6% et sa spécificité à 97%, sa valeur prédictive positive à 96.2% et sa valeur prédictive négative à 84.2%. Dans cette étude, la sensibilité et la spécificité de la biopsie d'artère temporale étaient de 77.8% et 100% respectivement.

Après instauration d'une corticothérapie, le signal IRM décroît rapidement en moins de quinze jours et disparaît totalement au bout d'environ 2 mois et demi. (55)

2.7.4 La TEP au 18 fluorodesoxyglucose (18-FDG) et le TEP scan

Le TEP scan est utilisé depuis de nombreuses années en oncologie. Il permet de détecter les cellules ayant un métabolisme important et surexprimant les transporteurs du glucose et les enzymes glycolytiques. Ces cellules captent le 18-FDG qui est non scindable

par les enzymes glycolytiques. Il s'accumule donc dans les cellules et émet des positrons qui sont captés par l'appareil d'imagerie.

La première description de l'utilisation du TEP scan dans les vascularites a été décrite par Blockmans en 1999. (56)

Depuis plusieurs études évaluent les résultats de cet examen chez les patients atteints d'ACG.

Une méta-analyse a été publiée en 2011. (57) Elle regroupe 6 études qui incluent 101 patients atteints de vascularites (81 ACG, 10 maladie de Takayasu et 10 PPR). Les patients ayant une PPR pouvant être des patients atteints d'ACG non diagnostiqués, ils ont été inclus. Une évaluation semi-quantitative ou quantitative de l'intensité du signal permet de discriminer les lésions artérielles des lésions d'athérosclérose.

La sensibilité de la TEP au FDG est évaluée à 80% (IC 95% : 63-91%), sa spécificité à 89% (IC 95% : 78-94%) comparativement aux critères de classification de l'ACR.

Les auteurs pointent une absence d'uniformisation des critères de positivité de l'examen entre les différentes études. Certaines s'appuient sur des critères visuels en comparant l'intensité du signal par rapport à celui du foie, d'autres se reposent sur une évaluation quantitative du signal.

L'utilisation du TEP scan est préconisée dans les cas où la biopsie d'artère temporale est négative ou lorsque l'on est confronté à des symptômes atypiques.

Après l'initiation de la corticothérapie, la positivité de la TEP au 18 FDG est diminuée. (58)

L'intérêt de coupler la TEP au FDG au TDM doit être précisé en comparant cet examen aux résultats échographiques et de l'IRM. (58)

La TEP au FDG ou le TEP scan ne donnent pas d'informations sur une atteinte au niveau de l'artère temporale, le diamètre de cette artère étant trop faible et sa situation trop proche de l'encéphale, physiologiquement déjà fortement marqué par le 18-FDG. (33)

Actuellement il n'est pas établi que le TEP scan puisse se substituer à la réalisation d'une biopsie d'artère temporale. La réalisation d'un TEP scan systématique chez les patients atteints d'ACG n'est pas indiquée. La méconnaissance d'atteinte extra temporale non symptomatique en dehors de lésions aortique n'a pas de conséquence sur la mortalité. Au niveau aortique, cet examen ne permet pas d'identifier les lésions amenées à se compliquer. (59)

Image 22 : TEP couplée au TDM (59)

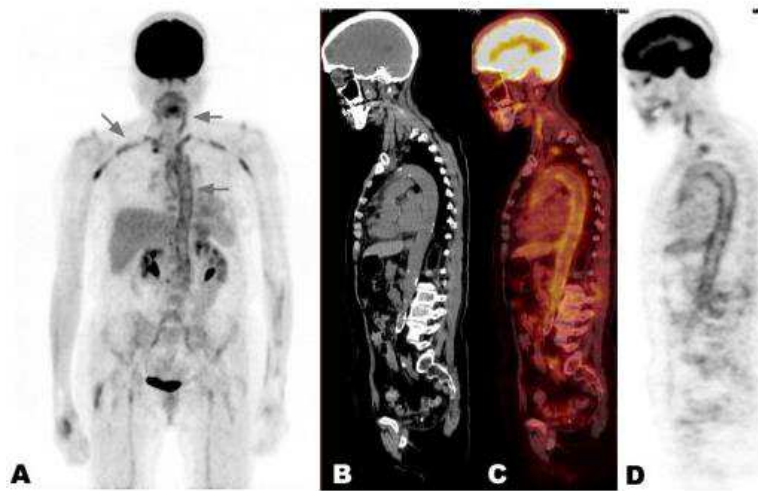


Fig. 2.
Aspect typique d'aortite et d'atteinte inflammatoire proximale des gros troncs supra-aortiques au cours de la maladie de Horton. Il s'agit d'une patiente de 72 ans, avec PPR et artérite temporale à biopsie d'artère temporale bilatérale négative, traitée depuis 49 mois, avec résistante cortisonique marquée. A : coupe frontale (TEP seule) ; B, C, D : coupes sagittales (TDM seule, fusion TDM + TEP, TEP seule).

2.8 HISTOLOGIE

L'ACG entraîne une atteinte segmentaire et focale au niveau de la paroi des artères de moyen et gros calibre, lésant fréquemment les branches de l'artère carotide externe dont l'artère temporale.

L'artère temporale, facile d'accès, est la cible chirurgicale privilégiée pour la réalisation d'une biopsie de la paroi artérielle et la mise en évidence d'une atteinte histologique.

Le fait que l'atteinte artéritique soit segmentaire et focale explique en partie la négativité des BAT (jusqu'à 25% des cas) lorsque la biopsie est unilatérale. La réalisation de biopsies bilatérales augmente d'environ 13% le taux de positivité. (33)

Une étude a évalué la sensibilité d'une biopsie d'artère temporale positive à 87.1% (IC 95% : 81.8 – 91.7%). (60)

La biopsie d'artère temporale positive du fait de sa spécificité de 100% est le Gold standard pour poser le diagnostic d'ACG.

2.8.1 La taille du prélèvement

La BAT est un acte invasif. Le caractère segmentaire et focal des lésions amènerait à effectuer des biopsies de plus grande taille afin d'accroître le taux de positivité (une BAT positive étant le gold standard). Cependant, il apparait que des prélèvements inférieurs à 2-3 cm soient suffisants.

L'étude de Saedon et al. (61) ne retrouve pas de différence de positivité entre les prélèvements de taille différente.

L'étude de Breueur and al. montre qu'une biopsie doit être supérieure à 5mm. (62) Dans cette étude, 305 biopsies d'artères temporales issues de 173 patients ont été analysées. En se focalisant sur l'interprétation des résultats des biopsies positives et négatives parmi les patients atteints d'ACG, les biopsies sont plus fréquemment positives lorsque le prélèvement est plus long. Le taux de biopsies positives lorsque le prélèvement est de 5mm ou moins n'est que de 19% alors que ce taux est compris entre 71 et 79% pour les biopsies comprises entre 6 et 20mm ($p=0,008$). Il atteint 89% pour les biopsies supérieures à 20mm. Les différences observées pour les tailles de prélèvement supérieur à 5 mm ne sont pas significatives. (62) Sachant que les prélèvements peuvent se contracter après fixation, les tailles de biopsies retenues par l'étude sont les tailles des prélèvements après fixation.

L'étude de Mahr et al. portant sur 1520 biopsies retient également le seuil de 5mm post fixation comme marquant la taille en dessous de laquelle la chance d'obtenir une positivité décroît fortement. (63)

Dans l'étude de Ypsilantis et al. regroupant 966 biopsies un seuil de longueur post fixation de 7mm est retenu. Les biopsies sont plus fréquemment positives lorsque le prélèvement chirurgical mesure en moyenne 1,2 cm que lorsqu'il mesure 1 cm ($p=0,001$). (64)

Il semble opportun de prélever au moins 1,2 cm d'artère temporale afin de prévenir la contraction du prélèvement avant sa fixation et de prélever des fragments plus long si l'artère à l'air exempte d'anomalie au moment de la biopsie. (61)

2.8.2 Les lésions histologiques

L'ACG se caractérise au niveau de l'examen histologique par : (33)

- Un infiltrat inflammatoire polymorphe à prédominance de cellules mononucléées.
- L'existence de granulomes avec présence de cellules polynucléées au contact de la limitante élastique interne (LEI) signant le diagnostic mais inconstante.
- Une fragmentation voire destruction de la LEI.
- L'absence de nécrose fibrinoïde (65)

Une classification de deux phases distinctes d'artérite a été proposée par McDonnell : (33)

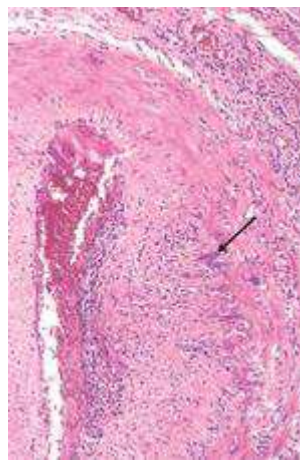
- Artérite active :
 - Epaissement et œdème de la média avec thrombose associée
 - Inflammation chronique avec nécrose interpariétale ; fragmentation et limitation de la LEI
 - Infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes, de macrophages et de cellules géantes pouvant intéresser toute la paroi vasculaire
 - Epaissement fibreux de la média et de l'adventice
- L'artérite séquellaire :
 - Epaissement diffus de l'intima
 - Fibrose de l'intima et de la média
 - Fragmentation, disparition de la LEI

- Fibrose de la média avec disparition des cellules musculaires lisses
- Fibrose touchant l'adventice

Pour le stade d'artérite active, le taux de non concordance inter et intra observateurs est satisfaisant (5-12%). Par contre pour le stade séquellaire, le taux de non concordance est très élevé de l'ordre de 26 à 56%. (33)

L'équipe ayant travaillé sur la cohorte du GRACG a par exemple utilisé les critères de McDonnell d'artérite active pour considérer les biopsies d'artères temporales positives. (34)

Image 23 : Histologie d'artères temporales : Cellules géantes au contact d'une fragmentation de la LEI



2.9 PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de l'ACG est encore relativement méconnue. Des progrès dans sa compréhension permettent tout de même d'espérer de nouvelles pistes thérapeutiques plus ciblées pour enrayer les complications de la pathologie et limiter les effets secondaires des traitements actuels

2.9.1 Le rôle de la génétique

L'hypothèse d'une prédisposition génétique à la maladie de Horton est apparue lors de la découverte de cas familiaux d'ACG mais également de cas chez des jumeaux homozygotes (29). La mise en évidence d'une incidence de la maladie plus élevée dans les populations du nord de l'Europe (y compris lorsque ces patients vivent dans d'autres régions du monde), tend à évoquer une implication génétique qui prédisposerait au développement de la pathologie. Des études ont donc été faites pour tenter d'identifier des gènes liés à la survenue de l'ACG.

Beaucoup de facteurs ont été étudiés afin de mettre en évidence une association entre une prédisposition génétique notamment les complexes majeurs d'histocompatibilité CMH (ou Human leukocyte Antigen (HLA) en anglais) de classe 1 et 2 et la survenue de la maladie.

Les CMH de classe 2 permettent la présentation des antigènes par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) aux lymphocytes notamment T CD4+.

Une association entre l'haplotype HLA-DRB1*04 et le risque d'atteinte oculaire ou la résistance aux corticoïdes est suggérée par différentes études (66). Cette variation pourrait être portée par environ 60% des patients atteints d'ACG. A l'inverse, il semble que les haplotypes HLA-DRB1*01 et HLA-DRB1*07 soient moins associés à la maladie (67). Il est intéressant de constater que le gène HLA DRB1 est également impliqué dans la survenue de la polyarthrite rhumatoïde. (35)

L'étude cristallographique de la molécule codée par le HLA-DRB1 montre qu'elle a la forme d'une poche au fond de laquelle se situe le site de liaison avec l'antigène qui permet sa présentation au lymphocyte T CD4+.

Chez les patients atteints d'ACG, quelque soit le typage HLA, l'association de 3 acides aminés au niveau de la 2^e région hypervariable β de la molécule est retrouvée : Acide glutamique en position 9, Acide aspartique en 28, Phénylalanine en 30

De plus, on a remarqué que les patients porteurs de HLA-DRB1*01 et HLA-DRB1*07 ont un acide amine différent en position 9 et qu'aucun des porteurs de ces variations ne semblent atteints par l'ACG.

Cette observation laisse supposer un rôle important de la présentation ou de la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T CD4+ dans la physiopathologie de l'ACG (67).

Ly et al. (32) retrouvent une corrélation pour certains gènes entre au moins un polymorphisme et le risque de survenue d'une ACG. Les gènes identifiés sont les gènes de l'IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, de la protéine 1 chimiotactique des monocytes (MCP-1), de la myéloperoxydase (MPO), du CD20, CD24, CD40, du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1 lié au gène A (MICA), de la MMP-9 du Toll-like receptor 4 (TLR-4), du récepteur FC γ IIA et FC γ IIIA.

Ils ont également relevé des études aux résultats discordants pour les gènes codant pour le TNF α , l'IL-6, la synthase endothéliale du NO (eNOS) et le VEGF.

Une équipe espagnole (68) a étudié les variations communes d'un seul nucléotide au niveau de plusieurs gènes parmi une population de 82 patients atteints d'ACG. Ils ont retrouvé des variations pour des variant nucléotidiques au niveau des gènes de NOS 2, du VEGF, de l'IL-6, ILRN-1 et CCL-2.

Toutes ces études portent uniquement sur deux cohortes de patients d'Europe du sud. Des études de plus grande importance incluant des populations des origines ethniques diverses serait utiles. (29)

2.9.2 L'activation du système immunitaire

a. Rappel sur les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont des cellules ubiquitaires, présentes au niveau de l'adventice de la paroi artérielle.

Ces cellules sont impliquées dans la captation et la présentation des antigènes. Ces antigènes, pouvant être des glycolipides ou des glycopeptides, sont présentés aux Lymphocyte T ou aux

lymphocytes B par les cellules dendritiques (entres autres cellules présentatrice d'antigènes) par l'intermédiaire des molécules du CMH I et II.

Les cellules dendritiques sont présentes au niveau des tissus à l'état immature et s'activent lors du contact avec un signal d'activation (agent pathogène, cellules lysées, motifs moléculaires de pathogènes (PAMP) tel que le Lipopolysaccharide (LPS), des cellules du système immunitaire inné et adaptatif, certaines cytokines tels que l'IL-1 et le TNF α entre autre). (69)

Dans le cas des maladies immunitaires, l'activation des cellules dendritiques se fait par le biais des TLR. Ces récepteurs semblent prioritairement impliqués dans la différenciation des cellules dendritiques entraînant la réaction inflammatoire et sont chacun activés par un type de ligand spécifique.

La répartition des TLR au niveau des cellules dendritiques de la paroi artérielle a été étudiée. Les TLR-2 et TLR-4 sont ubiquitaires, les TLR-1 et TLR-9 sont rares et les TLR-1, TLR-3, TLR-5, TLR-6, TLR-8 sont exprimés uniquement par certains vaisseaux. (70)
Au niveau de la paroi des vaisseaux, seules les cellules dendritiques sont porteuses de TLR en absence de pathologie. (71)

Dans la plupart des cas, les cellules dendritiques migrent vers les nœuds lymphatiques où elles entrent en contact avec les cellules du système immunitaire adaptatif. (72)

Dans certains cas les cellules dendritiques activées participent à la tolérance immunitaire, par l'activation de lymphocytes ayant des propriétés inhibitrices ou régulatrices, les lymphocytes T régulateurs (LTreg). Les mécanismes de cette tolérance ne sont pas complètement connus mais le concept selon lequel les cellules dendritiques immatures sont tolérantes et les cellules dendritiques activées sont immunogènes est probablement partiellement faux. (69)

b. L'activation des cellules dendritiques dans l'ACG

Dans l'ACG, la réaction inflammatoire débute probablement au niveau de l'adventice, par activation des cellules dendritiques. Elles ne migrent pas vers les nœuds lymphatiques mais restent localisées au niveau de la paroi vasculaire et activent la réponse immunitaire. (72)

Des études chez des souris ayant un déficit immunitaire combiné sévère auxquelles on a greffé des fragments d'artères temporales de patients atteints ou non d'ACG, ainsi que des observations de lésions au niveau de la paroi artérielle ont montré que :

- les cellules dendritiques sont probablement les cellules clés de l'activation de la réaction inflammatoire dans l'ACG. (72)
- Leur activation se fait probablement par le biais du TLR-4, qui peut être stimulé expérimentalement par l'injection aux souris greffées d'un LPS. (71,72)
- Une fois activées, ces cellules restent localisées au niveau de la paroi artérielle. Cette localisation est probablement due à une stimulation autocrine du CCR-7 par le CCL-19 et le CCL-21. (72)
- Le mode d'activation des cellules dendritiques conditionne le type de réponse inflammatoire. Expérimentalement une activation par le TLR-4 entraîne une panartérite alors qu'une activation par le biais du TLR-5 entraîne une périartérite. (71)

- Les cellules dendritiques sécrètent un ensemble de cytokines l'IL-6, de l'IL-12 de l'IL-18 et de chemokines les CCL (chemokine ligand de motif C-C) 18, CCL-19, CCL-20 et CCL-21 qui sont impliqués dans le recrutement et l'activation des effecteurs du système immunitaire. (73)
- L'administration aux souris greffées d'un anti corps monoclonal anti CD 83, (le CD 83 étant un marqueur spécifique de la cellule dendritique activée) entraîne la disparition des lésions d'artérite.

c. L'interaction avec les lymphocytes T

Une fois activées et ayant développées leurs capacités de CPA, les cellules dendritiques interagissent avec les cellules du système immunitaire notamment les lymphocytes T CD4+.

L'importance des lymphocytes dans la physiopathologie de l'ACG semble démontrée par des expériences sur les souris SCID greffées recevant un sérum anti-lymphocytaire. (74)

Les lymphocytes T CD4+ recrutés par les cellules dendritiques par le biais de la sécrétion de cytokines accèdent à la paroi artérielle via les vasa-vasorum de l'adventice. Ils subissent une expansion clonale et se différencient en lymphocyte T helper 1 (LTh1) ou en LTh17.

Les lymphocytes Th17 sécrètent de l'IL-17. Ils interviennent dans la lutte contre certaines infections (*Candida Albicans* ou certaines bactéries extracellulaires), dans des pathologies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, certaines maladies inflammatoires intestinales ou la sclérose en plaque). Ils ont surtout été étudiés dans ces conditions.

Le récepteur de l'IL-17 (IL-17R) est exprimé par les macrophages et les fibroblastes. Son activation entraîne la sécrétion de TNF- α , d'IL-6 et d'IL-1 β . (29)

Dans l'ACG, la polarisation de la réponse immunitaire vers la voie Th17 se fait sous l'influence de l'IL-1 β , de l'IL-6, de l'IL-23. (75)

Le taux des LTh17 décroît fortement lors de la corticothérapie. (75)

Les lymphocytes Th1 produisent de l'interféron- γ (IFN- γ), population lymphocytaire prédominante au niveau de la paroi artérielle des artères temporales des patients atteints d'ACG. L'IFN- γ entraîne un recrutement et une activation des macrophages CD 68+ qui fusionnent et forment les cellules géantes au niveau de la média. (29)

Les corticoïdes n'ont pas d'effet sur les lymphocytes Th1 ni sur la production d'IFN- γ . (75)

L'acide acétylsalicylique a montré un effet sur la diminution de la production d'IFN- γ . (76)

Dans la paroi artérielle et au niveau du sang circulant des patients atteints d'ACG, la population de LT régulateurs est diminuée sans que leur fonction ne soit altérée. Ces lymphocytes sont impliqués dans la régulation et l'inhibition de la réponse inflammatoire. (77)

d. L'immunité humorale

Des lymphocytes B sont parfois présents au niveau de la paroi artérielle lésionnelle des patients atteints d'ACG. (29)

Si certaines immunoglobulines (Ig) dirigées contre des antigènes ubiquitaires sont retrouvées chez les patients atteints d'ACG comme chez des sujets sains (78), d'autres sont spécifiquement présentes chez les patients.

La présence d'Ac anti-cardiolipine a été mise en évidence chez des patients atteints d'ACG. Une implication du syndrome des Ac anti-Phospholipide (SAPL) dans la survenue de complication ischémique a été suspectée mais une recherche de l'Ac anti β 2GP1 chez 45 patients atteints d'ACG dont 15 ayant eu des complications ischémiques s'est avérée négative.

Le SAPL ne semble donc pas intervenir dans les ischémies compliquant l'ACG. (46)

Des Ac anti-cellules endothéliales et d'Ac anti cellules musculaires lisses vasculaires (CLMV) ont été identifiés chez des patients atteints d'ACG. Certaines protéines impliquées dans l'homéostasie cellulaire sont ciblées par 2/3 à 3/5 des Ac issus de patients atteints d'ACG, alors qu'elles ne sont jamais la cible d'Ig issus des témoins dans une expérience. La majorité des protéines ciblées interviennent dans la voie du Grb-2 impliqué dans la médiation de signal antigénique et dans l'expression du VEGF. (79)

Des Ac dirigés contre une chaîne lourde de la ferritine humaine (l'Ac anti FTH-1) ont été retrouvés chez 92% des patients ayant une ACG non traitée contre 1% des témoins. (47) Une autre étude a confirmé une augmentation de la prévalence de cet Ac chez des patients ayant une ACG mais ne retrouve cet Ac que chez 72.5% des 122 patients avec BAT positive étudiés. (48)

Actuellement, aucun argument ne permet d'affirmer l'importance du système immunitaire humoral dans la physiopathologie de l'ACG. On observe parfois les conséquences de son activation, telle la présence d'Ac anti ferritine qui pourrait être utile au diagnostic ou au suivi.

2.9.3 Les lésions pariétales artérielles

L'ACG est une artérite des vaisseaux de gros et moyen calibre. Les lésions de la paroi artérielle sont la résultante de phénomènes de destruction pariétale et d'une hyperplasie intimale pouvant être responsables de complications ischémiques.

a. La destruction de la paroi artérielle

Au niveau de la paroi artérielle, les lymphocytes T sont recrutés, activés et polarisés vers une réponse Th1 ou Th17, entraînant une activation des macrophages CD 68+.

Ces macrophages sous l'action notamment de l'IFN- γ vont fusionner et former des cellules géantes, entraînant la formation de granulome au contact de la LEI.

L'étude de cette population cellulaire au niveau de la paroi artérielle de patients atteints d'ACG a montré qu'il y a deux types de cellules CD68+ différents situés de manière spécifique.

- Un situé au niveau de l'adventice qui secrète du TGF- β , de l'IL-6 et de l'IL-1 β .
- Un situé au niveau de l'intima et de la média au contact de la LEI, qui produit des métalloprotéases (MMP), des espèces réactives oxygénées (ROS) et du NO. (80)

Les MMP sont des enzymes protéolytiques impliquées dans la destruction de la LEI. La MMP-2 et MMP-9 ont été identifiées au contact de la LEI de patient atteint d'ACG. Mais seule la MMP-9 semble jouer un rôle dans la physiopathologie de l'ACG. (81)

Les MMP-2 et MMP-9 sont détectées chez les patients avec BAT négative au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires et des fibroblastes uniquement. Chez les patients ayant une BAT positive, on les trouve également au niveau des cellules inflammatoires et la MMP-9 est identifiée au niveau des CMLV de la paroi des vasa vasorum de l'adventice.

Le VEGF est connu pour induire la production et la sécrétion de MMP-9 par les CMLV et les macrophages. La MMP-9 a un rôle probable dans la physiopathologie de l'ACG en entraînant la destruction de la LEI et de la matrice protéique de la paroi artérielle et en facilitant la migration cellulaire et l'hyperplasie intimale. (81)

Les ROS induisent la peroxydation des lipides de la membrane des cellules présentes au niveau de la média, entraînant la production de réactifs toxiques telle la 4 hydroxy 2-nonenal (HNE) et une lyse cellulaire. S'ensuit une production de l'aldolase reductase par les CMLV, les lymphocytes T et les macrophages CD 68+ qui permet via la dégradation des éléments toxiques au niveau de la paroi artérielle de limiter la lyse cellulaire. (82)

Le NO semble avoir une action toxique sur les cellules endothéliales des néovaisseaux et être impliqué dans la vasomotricité de ces structures. (29) Son rôle semble très limité dans la pathogénie de l'ACG.

b. L'hyperplasie intimale

- La migration cellulaire vers l'intima :

Suite à la destruction de la paroi artérielle, des mécanismes compensatoires se mettent en place. Parallèlement à l'activation de l'aldolase réductase, il apparait un phénomène d'hyperplasie intimale qui semble être sous le contrôle de facteurs de croissance : le vascular endothelial growth factor (VEGF) et le platelet derived growth factor (PDGF). (29)

Kaiser et al. (83) ont constaté que le PDGF-A et le PDGF-B produits par les macrophages de la jonction intima/média s'accumule lorsqu'il existe un rétrécissement de la lumière artérielle.

Le PDGF-A et PDGF-B seraient sécrétés par les mêmes cellules : les CMLV, les macrophages, les cellules géantes, les cellules endothéliales et lorsqu'il existe une hyperplasie intimale, le PDGF serait majoritairement sécrété par les macrophages et les cellules géantes CD 68+. (83)

Le PDGF est fortement suspecté de participer à la migration des myofibroblastes qui vont envahir l'intima et entraîner l'hyperplasie.

L'origine de ces cellules n'est pas connue. Les CMLV et les fibroblastes adventitiels sont des cellules à partir desquelles une différenciation en myofibroblastes pourrait être observée. Plusieurs modèles s'inspirant des mécanismes de réparation tissulaire sont évoqués :

- La migration des CMLV se ferait de la média vers l'intima suite à la sécrétion du PDGF non pas par les cellules de l'intima (ce qui est observé dans l'athérosclérose) mais par les macrophage CD 68+ de la média, situés majoritairement au contact de la LEI.

- Les fibroblastes de l'adventice peuvent sous l'influence du TGF- β 1 se différencier lors de la mise en route de mécanisme de réparation tissulaire suite à des lésions intimales, et se rapprocher des cellules musculaires lisses en exprimant l' α -actine, des protéines de tissu conjonctif et du collagène. Ils sont aussi capables de sécréter du TGF- β 1 qui aura un rôle autocrine dans la différenciation cellulaire et participe à la migration de ces fibroblastes ayant acquis des capacités de myofibroblastes vers l'intima. (29)
- La formation des néo vaisseaux :

Des néo vaisseaux se forment au cours de l'ACG. Dans la paroi artérielle des sujets sains, les vasa vasorum ne siègent qu'au niveau de l'adventice alors que chez les patients atteints d'ACG ils existent au niveau de l'adventice mais également au niveau de la média et de l'intima.

La formation de néo vaisseaux serait la conséquence de phénomènes inflammatoires et non de l'hypoxie comme dans le cas par exemple dans l'athérosclérose. (84)

Le VEGF est principalement sécrété par les cellules géantes, sa sécrétion stimule la formation de néo vaisseaux au niveau de la média et de l'intima. (84) Cette sécrétion facilite l'acheminement des éléments du système inflammatoire au niveau de la paroi artérielle.

L'étude des cellules endothéliales des néovaisseaux laissent évoquer un recrutement de cellules immunitaires et une localisation de ces mêmes cellules (adventice ou autres tuniques) fonction du profil d'expression des molécules d'adhésion.

Cid et al. (85) ont étudié ce profil au niveau des artères inflammatoires de 32 patients atteints d'ACG et 12 témoins chez qui le diagnostic d'ACG a été écarté. Ils ont retrouvé l'expression accrue de molécules d'adhésions permettant le recrutement des leucocytes. Il apparaît que les néo vaisseaux sont ceux qui expriment le plus ces molécules. Les molécules d'adhésions constitutives telles que P-selectin, ICAM-1, ICAM-2 et PECAM-1 sont les plus représentées mais on retrouve aussi certaines molécules inductibles tels que E-selectin et VCAM-1.

Il semble que les leucocytes utilisent les couples VLA-4/VCAM-1 et LFA-1/ICAM-1 au niveau de l'adventice et plutôt Mac-1/ICAM-1 au niveau de la jonction intima média.

Les macrophages, cellules les plus représentées au niveau de la jonction intima/média dans les granulomes, utilisent plus fréquemment la molécule d'adhésion Mac-1 que les lymphocytes. Les macrophages utilisent également les molécules VLA-4 et LFA-1 de la même façon que les lymphocytes. (85)

Des expérimentations ont montré in vitro que les cellules endothéliales renforçaient la réponse immunitaire. (29)

2.9.4 Le rôle des cytokines

Certaines cytokines sont particulièrement impliquées dans la physiopathologie de l'ACG : l'IL-6 et l'IL-1 dont les taux circulants et les niveaux de transcrits au niveau des artères temporales pathologiques sont augmentés chez les patients atteints d'ACG. (29,86)

➤ L'IL-1

L'IL-1 correspond à deux types de molécule l'IL-1 α et l'IL-1 β . Ces deux molécules se fixent sur le même récepteur : l'IL-1R1. Il existe également physiologiquement un antagoniste du récepteur de l'IL-1 : l'IL-1RA. L'IL-1 β peut être produite par les monocytes, les macrophages, les lymphocytes B, les cellules dendritiques mais pas par les fibroblastes ni les cellules endothéliales. (29)

L'IL-1 β semble avoir un rôle important dans la réponse inflammatoire locale et systémique.

L'étude de souris déficientes en IL-1RA a montré qu'elles présentent un retard de croissance, qu'elles ont un taux circulant d'IL-6 élevé et qu'elles sont plus susceptibles de développer des maladies tel une maladie mimant le psoriasis ou des maladies proches de la polyarthrite rhumatoïde mais également des vascularites systémiques des gros vaisseaux avec présence de LT CD4+ sécrétant de l'IFN- γ , de cellules dendritiques activées et de macrophages au niveau de l'infiltrat de la paroi aortique lorsqu'elle est examinée. Les lésions d'aortite disparaissent lorsque l'on bloque le gène de l'IL-1R1 chez ces souris déficientes en IL-1RA. L'IL-1 apparaît donc comme ayant un rôle important dans la physiopathologie de l'inflammation artérielle.

Chez les patients atteints d'ACG, on a constaté que le taux d'IL-1 β est élevé. (29)

Il existe actuellement trois anti-corps monoclonaux anti IL-1, l'anakinra qui bloque le récepteur de l'IL-1, le canakinumab qui inactive l'IL-1 soluble et le rilonacept qui agit en bloquant l'IL-1 α et l'IL-1 β . Ces trois molécules ont été étudiées dans certaines maladies inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Still et fièvre familiale.(29)

➤ L'IL-6

L'IL-6 est une cytokine produite sous le contrôle notamment de l'IL-1 β . L'élévation de son taux et de celui de l'IL-1 β est corrélée avec une réponse inflammatoire systémique importante. Un taux d'IL-6 élevé est également corrélé avec une élévation de la VS et de la CRP. (77) L'IL-6 a montré une implication dans la prolifération des cellules endothéliale et l'organisation de néo vaisseaux, donc dans l'angiogenèse. (29)

Des études suggèrent qu'un taux d'IL-6 bas serait lié à des complications ischémiques plus importantes, de même que peu de phénomène d'angiogenèse et une réponse inflammatoire systémique peu marquée. (29)

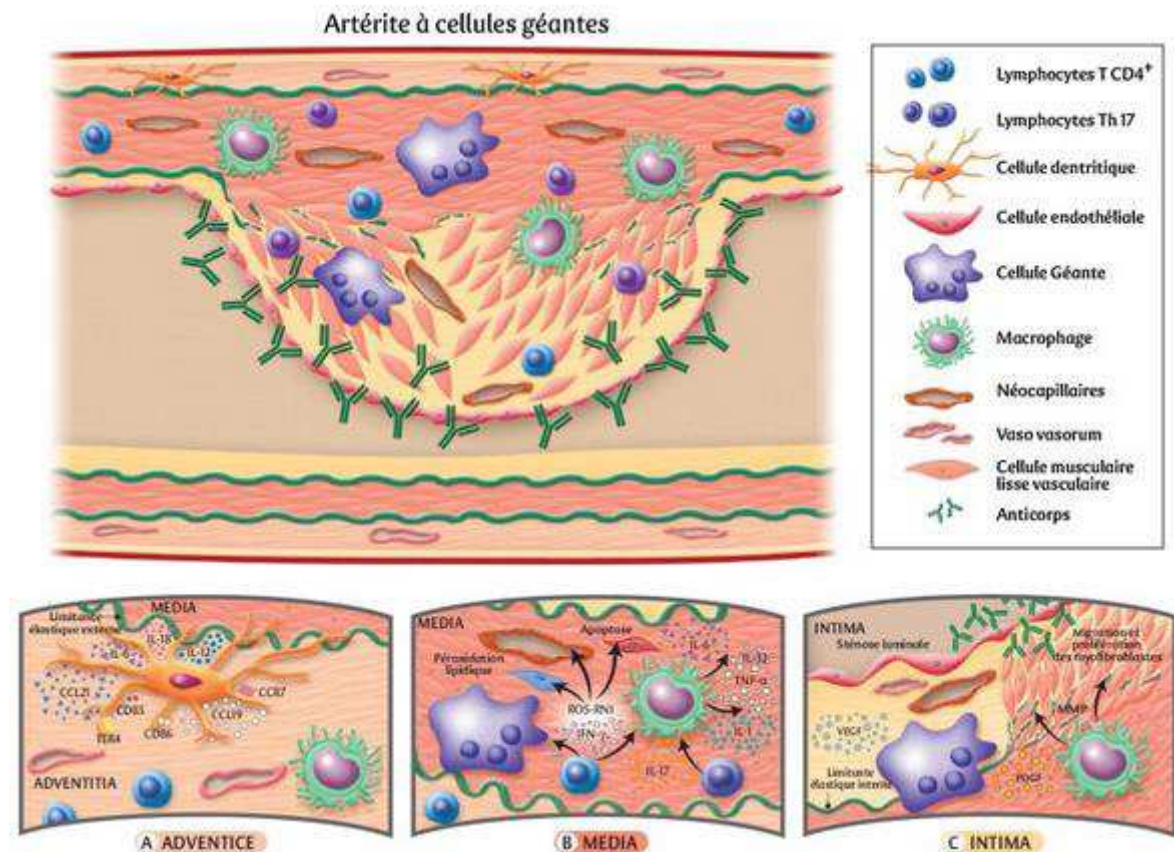
Un anti IL-6, le Tocilizumab, est disponible ; il agit en bloquant les récepteurs de l'IL-6. Il a montré une efficacité chez plusieurs patients atteints d'ACG. (29)

➤ Le TNF- α

Une augmentation du taux de TNF- α est présente au niveau des artères temporales des patients atteints d'ACG. Un taux de TNF- α élevé semble corrélé à la nécessité d'un allongement de la décroissance des corticoïdes. (87)

Son implication dans la physiopathologie de l'ACG est cependant méconnue et les études évaluant les traitements anti TNF- α donnent des résultats contradictoires. (88)
 Cette cytokine ne semble pas avoir un rôle clé dans la physiopathologie de l'ACG.

Image 24 : la physiopathologie de l'ACG (29)



2.9.5 Les facteurs déclenchant de l'ACG

Le TLR-4 est impliqué dans l'initiation de la réaction inflammatoire et les cellules dendritiques initient et entretiennent la pathologie. Des fluctuations saisonnières ont été rapportées en termes de fréquence et diagnostic de la pathologie. Ces éléments amènent à suspecter une cause infectieuse.

Ly et al ont réalisé une synthèse de la bibliographie sur les tentatives d'identification de bactérie ou virus déclencheur (29)

Il s'avère qu'aucune étude n'a retrouvé de lien entre ACG et les virus d'Epstein-Barr, le HHV-6, le HHV-7, le virus de la varicelle et du zona.

Une étude établit un lien entre le cytomégalovirus (CMV) et l'ACG mais le résultat n'est pas confirmé par cinq autres études incluant un nombre de patients plus important.

Une étude retrouve la présence de l'ADN du virus herpès (HSV) au niveau des artères temporales de patients atteints d'ACG mais six études ne retrouvent pas ce lien.

Deux études retrouvent la présence d'ADN du parvovirus B19 de manière plus importante chez les patients atteints d'ACG que chez les témoins mais quatre autres études ne confirment pas ce résultat.

Un taux plus important d'IgG dirigé contre le virus parainfluenzae 1 humain a pu être mis en évidence chez certains patients atteints d'ACG mais aucune étude n'a retrouvé la présence de l'ADN de ce virus au niveau des artères atteintes par la pathologie.

Le *Chlamydiae pneumoniae* a également été suspecté car l'ADN de cette bactérie a été retrouvée au niveau de l'adventice des artères de patients atteints d'ACG. Ces résultats n'ont pas été confirmés.

Actuellement aucun agent pathogène n'est identifié comme étant responsable du déclenchement de la pathologie.

Des hypothèses sont énoncées : Agent pathogène non encore suspecté ou étudié ? Réponse immunitaire individuelle à certains agents ? Autoantigène ? (29)

2.10 L'INFLUENCE DE LA MALADIE DE HORTON SUR LA MORTALITE

Des études ont évalué l'influence de la maladie de Horton sur la mortalité des patients et leur espérance de vie.

Certaines études retrouvent une augmentation de la mortalité :

Une étude réalisée dans le nord de la Suède étudiant la mortalité et ses causes chez 114 patients atteints d'ACG et 25 atteints de PPR retrouve un SMR (standardized mortality ratio) de 1,33 pour les femmes uniquement lorsque l'on considère toutes les causes de décès. Lorsqu'ils s'intéressent aux causes des décès cardiovasculaires, le SMR est de 1,49 pour les femmes et de 1,58 pour les hommes. Dans cette étude, les femmes ayant une VS élevée ou nécessitant des doses de corticoïdes plus élevées sont plus à risque de décès dû à l'ACG. Le fait d'être un homme hypertendu majore lui le risque de décès d'origine cardio vasculaire. (89)

Une étude Danoise évalue la mortalité dans une population de 34 patients avec biopsie d'artère temporale positive, le SMR est de 1,8 [IC 95% : 1,1-1,2]. En incluant les patients diagnostiqués selon les critères ACR mais sans biopsie positives, soit un groupe de 180 patients, la mortalité est également augmentée sauf dans le sous-groupe ne concernant que les femmes. (90)

Crow et al ont fait une étude rétrospective (91) portant sur 44 patients atteints d'ACG confirmée par une biopsie d'artère temporale positive, comparés à 4 400 témoins (100 témoins pour un cas). Ils relèvent les patients dans la base de données de la population de

l'état de l'Utah, aux Etats-Unis, diagnostiqués entre 1991 et 2005. Les sujets contrôles sont de même âge et même sexe et vivaient dans la même zone géographique que le cas auquel ils étaient associés. Les résultats sont donnés en jour de survie.

Il retrouve une augmentation de la mortalité à 5 ans : 35% de survie chez les cas contre 67% chez les témoins cette différence est statistiquement significative ($p=0,001$). La mortalité reste comparable entre les 2 groupes après une période de 11,12 ans.

Une étude de Nesher et al. en 1994 retrouve sur une population de 43 patients suivis pendant 10 ans une augmentation de la mortalité avec un SMR à 2.12 [IC 95% : 1.27-2.96]. La mortalité est surtout observée durant la première année suivant le diagnostic, pour 11 des 19 patients décédés. Des complications de la corticothérapie sont survenues dans 58% des cas (fractures ou infections principalement : 6 infections et une hémorragie digestive ont été fatales). (92)

D'autres études ne retrouvent pas d'augmentation de la mortalité :

Nordborg et Bengtsson publient une étude en 1987 incluant 284 patients diagnostiqués par BAT entre 1977 et 1987 à Göteborg (Suède). Une surmortalité a été identifiée au cours des 4 premiers mois suivant le diagnostic, période au cours de laquelle 17 patients sont décédés (8 de pathologies cérébrovasculaires, 3 IDM, 3 insuffisance cardiaque, 2 ruptures anévrysmales aortiques et une embolie pulmonaire). Cependant cette surmortalité n'est pas retrouvée au-delà des 4 mois suivant l'initiation du traitement. (93)

Gran et al (94) étudient 64 patients issus d'une population du sud de la Norvège atteints d'ACG, appariés chacun avec 4 témoins d'âge identique et de même sexe. Ils ne mettent pas en évidence de différence de mortalité significative. Ils ne retrouvent pas non plus d'augmentation de mortalité dans des sous-groupes de population recevant des doses de corticoïdes plus élevées ni avec une activité inflammatoire plus importante.

L'étude GRACG ne met pas en évidence de surmortalité dans une étude prospective large suivant 728 patients atteints d'ACG ou de PPR et les comparant à 724 témoins. Les patients atteints d'ACG ont été suivis sur une durée médiane de 141 mois pour les cas et de 85 mois pour les témoins. Il apparaît cependant que les patients atteints d'ACG décèdent plus de cause infectieuse et les témoins décèdent plus de cause cardiovasculaire. Ils retrouvent 11,6% d'infarctus cérébraux provoquant le décès chez les patients et 4,5% chez les témoins mais la différence est non significative statistiquement. (95)

Une publication de données intermédiaires à 2 ans de cette étude retrouve elle une différence statistiquement significative pour des décès de cause cardiovasculaire. Cependant lors de l'analyse isolée des sous-groupes complications ischémiques cérébrales et décès dus à des causes cardiaques, les différences étaient non significatives. (34)

Ces études sont de qualité variable étant toutes (sauf celle étudiant la cohorte du GRACG) des études rétrospectives.

Il semble que la mortalité des patients atteints d'ACG soit plus importante à la phase initiale ou dans les premières années qui suivent le diagnostic, l'ACG ne semble par contre pas induire de diminution de l'espérance de vie à long terme.

2.11 LE TRAITEMENT

Le traitement de l'ACG repose sur la corticothérapie.

2.11.1 La corticothérapie

La corticothérapie est actuellement la pierre angulaire du traitement de l'ACG.

La posologie optimale n'est pas déterminée de façon formelle.

En France on utilise habituellement des doses de prednisone de 0.6 à 0.7 mg/kg/j en une prise lorsqu'il n'y a pas de complication visuelle et une posologie de 1 mg/kg/j lorsqu'il existe des complications visuelles. (96)

La ligue européenne de lutte contre les maladies rhumatismales (EULAR) a émis la recommandation de traiter initialement les patients avec une dose forte de corticoïdes (1mg/kg/jour sans excéder 60 mg/j) pendant un mois puis diminution de la posologie selon la réponse clinique. Ils ont coté cette recommandation comme étant de niveau C. (97)

L'utilisation de bolus de corticoïdes est envisagée lorsqu'il existe des complications ischémiques initiales. La posologie de ces bolus n'est pas codifiée. Des doses allant de 250mg à 1g de méthylprednisolone sont utilisées. Il n'y a pas de preuve d'efficacité de cette attitude sur les complications ischémiques graves. (98) (99)

Une étude (100) montre un intérêt à l'utilisation de bolus de corticoïdes de 15mg/kg/jour pendant 3 jours administré par voie intra veineuse relayé par Prednisone 40mg per os avec décroissance progressive sur une population de 27 patients avec BAT positives. Une augmentation du taux de rémission et une dose totale de corticoïde orale administré moindre chez les patients traités initialement par bolus ont été observés. La puissance de l'étude reste faible devant la taille de l'échantillon.

Les effets secondaires de la corticothérapie (ostéoporose, diabète, infection, syndrome de cushing, rétention hydrosodée, décompensation psychiatrique, tremblement,...) nécessitent la recherche d'une épargne cortisonique. La posologie minimale efficace doit être recherchée et la décroissance débutée dès que possible.

2.11.2 Le méthotrexate

Une méta-analyse, regroupant trois études, inclut 84 patients recevant du méthotrexate et 77 patients recevant un placebo. (101) Les doses de méthotrexate administré sont comprises entre 7.5 et 15 mg/ semaines, posologies utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde. Le méthotrexate permet de réduire significativement le risque de première et de seconde rechute : Hazard ratio 0.65 (p=0.04) et 0.49 (p=0.02) respectivement. Il permet également de réduire la dose cumulée de corticoïdes et augmente la probabilité de pouvoir suspendre la corticothérapie pour au moins 6 mois. Il n'y a pas eu de démonstration d'une diminution des effets secondaires mais les études n'étudient pas ce paramètre et la durée du suivi est trop courte pour mettre en évidence une différence.

Le méthotrexate est éventuellement utile chez les patients à risque élevé d'effets secondaires de la corticothérapie ou de corticorésistance.

Le méthotrexate ne réduit pas les effets secondaires de la corticothérapie et présente de nombreux effets indésirables (stomatite ulcéreuse, nausée, douleur abdominale, hépatite, agranulocytose, thrombopénie, anémie, insuffisance rénale, sensibilité aux infections, photosensibilisation) : son intérêt reste donc limité dans le traitement de l'ACG.

2.11.3 Le cyclophosphamide

Boysson et al. étudient l'intérêt du cyclophosphamide chez des patient corticorésistant ou ayant des effets secondaire important de la corticothérapie. Ils ont décrit 15 cas de patients. (102) Une diminution de la dose de corticoïde par rapport à la dose que les patients prenait précédemment était permise à 6 et 12 mois après la dernière injection de cyclophosphamide pour tous les patients.

Des effets secondaires sont constatés dans 80% des cas dont des infections sévères (4 nécessitant une hospitalisation), de anémie, des neutropénie et des réactions allergiques. Deux patient sont décédé au cours du suivi, un d'hépatocarcinome 14 mois après la fin du traitement et un d'infarctus du myocarde (IDM) 23 mois après la fin du traitement.

Ces données sont compatible avec les observation précédente concernant l'utilisation du cyclophosphamide. Il n'y a pas eu d'étude comparative avec un groupe de patient non traité par cyclophosphamide.

Les auteurs préconisent de discuter l'utilisation du cyclophosphamide dans les cas de corticorésistance et d'échec du méthotrexate.

Le profil d'effets secondaires du cyclophosphamide invite cependant à considérer le recours à cette molécule avec prudence.

2.11.4 L'azatioprine

Un essai en 1986 (103) démontre une réduction de la dose de corticoïdes administrée après 52 semaines. Ce résultat n'est pas confirmé ultérieurement. Les effets secondaires de ce traitement sont à considérer (agranulocytose, anémie, hépatite, rôle cancérogène entre autre). Il n'y a actuellement pas de données suffisantes pour considérer ce traitement comme utile dans l'ACG.

2.11.5 Les biothérapies

➤ Les anti TNF- α :

Deux essais (104) (105) évaluent l'intérêt de l'infliximab, un anti TNF- α , comme traitement à visée d'épargne cortisonique dans l'ACG et dans la PPR. Dans les deux cas les données ne sont pas en faveur d'un effet bénéfique de ce traitement. Les auteurs mettent en garde contre ses effets secondaires.

Une étude prospective sur 8 patients traités par etanercept et 9 patients traités par placebo, en adjonction à la corticothérapie, montre une réduction modérée de la dose de corticoïdes utilisée dans le groupe etanercept sans réduction de la survenue d'effets secondaires de la corticothérapie.

Les anti TNF- α n'apparaissent pas comme étant des traitement de choix dans l'ACG.

➤ **Les antis IL-6 :**

Les essais concernant le Tocilizumab, un anticorps bloqueur des récepteurs de l'IL-6, sur de petites séries de patients montrent des résultats encourageants sur de petites séries de patients résistants aux corticoïdes. (96)

Pazzola et al. publient deux cas de patients pour lesquels le Tocilizumab est utilisé avec efficacité en monothérapie chez des patients n'ayant pas reçu de corticothérapie. (106)

Des essais de plus grande ampleur sont nécessaires pour conclure mais le tocilizumab pourrait avoir une utilité dans les cas de patients corticorésistants.

➤ **Les antis IL-1 :**

L'anakinra est un Ac monoclonal inhibiteur du récepteur de l'IL-1 le IL'R1. Ce traitement, donné à 3 patients atteints d'ACG ayant une corticorésistance, montre une efficacité avec une disparition des lésions sur le TEP Scan chez deux patients et chez le troisième un effet plus modéré visualisé par une diminution mais pas une disparition du signal. (107)

La tolérance du traitement a été bonne chez les trois patients. Les effets secondaires connus de l'anakinra sont une mauvaise tolérance au niveau du point d'injection avec réaction cutanée de type érythémateuse accompagné d'un prurit.

2.11.6 Les IEC et ARA II

Une étude récente (108) a évalué l'intérêt de l'ajout d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARA II) chez les patients traités par corticoïdes pour une ACG. 106 patients ont été suivis pendant 7.8 ans +/- 3.3 ans. Ils ont trouvé une réduction du risque de rechute chez les patients traité par ARA II avec un hazard ratio à 0.32 (p=0.017) par rapport aux patients non traités ou traités par IEC. Une réduction de temps nécessaire pour atteindre le seuil de 10 mg de corticoïdes chez les patients traités par ARA 2 (p=0.0002) a également été mise en évidence. Les différences maximales entre les groupes sont constatées au cours de la première année de traitement.

Pour les auteurs, ces résultats pourraient être expliqués par le fait que l'angiotensine 2 ait un rôle pro-inflammatoire. Il a été montré dans des modèles animaux une stimulation de la production de l'IFN- γ et du TNF- α au niveau de lymphocyte périphérique par l'adjonction d'angiotensine 2. Les ARA 2 limiteraient la réaction inflammatoire Th1 et Th-17 et induiraient une régulation positive des lymphocytes T reg.

Il n'y a pas eu d'observation histologique d'artère de patient atteint d'ACG qui validerait l'activité bénéfique des ARA 2. L

L'absence de résultat d'un traitement par IEC amène à suspecter que l'angiotensine 2 soit catabolisée à partir de l'angiotensinogène par une autre voie que celle de l'enzyme de conversion. Aucune preuve de ce mécanisme chez les patients atteints d'ACG n'est connue actuellement.

L'utilisation des ARA 2 serait à considérer si des études confirment ces résultats.

2.11.7 L'acide acétylsalicylique

Certaines études suggèrent que les patients traités par acide acétylsalicylique seraient moins à risque de complications ischémiques graves de l'ACG. (76,109) Ce qui n'est pas confirmé par d'autre. (110,111)

L'EULAR recommande toutefois l'utilisation de l'aspirine à la phase initiale chez tous les patients atteints d'ACG pour prévenir la survenue de complication ischémiques (recommandation de grade C). (97) Il n'y a pas d'attitude consensuelle actuellement quant à la place de ce traitement.

2.11.8 Autre

Ni la Dapsone ni l'hydroxychloroquine n'ont montré d'intérêt dans la prise en charge de l'ACG. (88,96)

3. LES AVC QUI COMPLIQUENT OU REVELENT UNE ACG?

3.1 LES PARTICULARITES EPIDEMIOLOGIQUES

La fréquence de survenue des AVC chez les patients atteints ACG a été évaluée par plusieurs études. La plupart de ces études sont rétrospectives.

Il est difficile de donner une estimation précise de la fréquence de ces événements car les critères d'inclusion des patients dans les études peuvent être différents : prise en compte ou non des AIT, variabilité des critères d'imputabilité de l'AVC à l'ACG, variabilité des critères de diagnostic de l'ACG.

3.1.1 La fréquence des AVC

Caselli et al. (39), en 1988, publient une étude portant sur 166 patients ayant une ACG prouvée par BAT et mettent en évidence 12 patients victimes d'AIT ou d'AVC ; soit 7% des patients ; 8 siégeant au niveau du territoire de distribution carotidien et 4 au niveau postérieur. Les complications ischémiques sont survenues en moyenne un mois après le diagnostic et les événements postérieurs sont intervenus dans les jours suivant le diagnostic. Parmi ces patients, 2 présentent des AIT jusqu'à deux ans après le diagnostic mais en présence de signes cliniques d'ACG et au moment d'une diminution de la corticothérapie ; les symptômes régressent avec la réaugmentation de dose de corticoïdes.

Une différence entre la fréquence des AVC au niveau du territoire postérieur et carotidien est notée : 2 AVC carotidien pour 1 AVC postérieur au début de l'étude et de 3 :2 en incluant les événements tardifs durant l'ACG en sachant que le ratio est de 5 :1 en population générale.

Lee et al. (109) étudient une population de 143 patients entre 1989 et 2004. Ils retiennent les critères de l'ACR comme critères d'inclusion des patients et considèrent les complications ischémiques lorsqu'elles surviennent alors que les patients présentent d'autres signes cliniques ou biologiques d'ACG. Ils retrouvent 6 AVC (4.2%). Ils ne précisent ni la localisation des AVC ni les délais de survenue par rapport au traitement.

Salvarani et al. (110) dans une étude publiée en 2009 portant sur 180 patients ayant une ACG avec BAT positive considèrent les AVC survenant entre le début des signes clinique d'ACG et 1 mois après l'introduction de traitement par corticoïdes. 5 AVC (2.7%), tous au niveau du territoire postérieur, sont recensés.

Nescher et al. (112) publient une étude portant sur 175 patients dont 154 avec BAT positive et 23 entrants dans les critères de classification de l'ACR avec biopsie négative. Cette étude inclut les patients de 4 hôpitaux de Jérusalem entre 1980 et 2000. 13 patients (7.4%) présentent un AVC dont 6 dans le territoire de vascularisation postérieur au moment du diagnostic et 6 patients (3.6%) présentent un AVC ultérieurement (dont 3 AVC postérieurs) sur les 166 patients qui ne sont pas perdus de vue. Les auteurs ne retiennent les AVC comme secondaires à l'ACG que s'ils surviennent entre le début des symptômes et 14 jours après l'introduction des corticoïdes ou s'ils surviennent ultérieurement mais qu'ils sont associés à d'autres signes cliniques ou biologiques évocateurs d'ACG active.

Gonzalez Gay et al. étudient la survenue d'AVC chez les patients atteints d'ACG sur une période de 27 ans au niveau d'un centre hospitalier du nord-ouest de l'Espagne à Lugo (111). Les patients inclus ont une BAT positive. Ils considèrent les AVC survenant entre le début des symptômes d'ACG et 1 mois après le début de la corticothérapie. Au cours de cette étude 8 AVC sont diagnostiqués sur 287 patients inclus (2.8%) dont 7 au niveau du territoire vertébral postérieur.

Zenone et al. (113) publient une étude portant sur 98 patients répondant aux critères de classification de l'ACR. Ils retrouvent 6 AVC, tous survenus avant l'initiation de la corticothérapie. 3 atteignent le territoire postérieur.

Mackie et al. (114) publient une étude portant sur 8 centres au Royaume-Uni. Les patients sont considérés comme atteints d'ACG lorsque la biopsie d'artère temporale est positive, qu'ils répondent aux critères de classification de l'ACR ou qu'un rhumatologue retient ce diagnostic avec un fort niveau de présomption. 271 patients ont été inclus. Parmi eux, 3 patients (1.1%) ont fait un AVC et 7 (2.6%) un AIT.

Une étude rétrospective portant sur la population Dijonnaise est réalisée. (1) La liste exhaustive des patient ayant une BAT positive entre janvier 2001 et décembre 2011 dans les laboratoires dijonnais est croisée avec le recueil dijonnais des AVC survenus durant la même période. Un AVC est considéré comme secondaire à l'ACG s'il survient entre le moment de l'apparition des premiers symptômes et quatre semaines après l'introduction des traitements. Sont retrouvés 4 patients ayant fait un AVC dans cette période, 3 hommes et 1 femme, sur 57 patients ayant une BAT positive soit 7%. Il n'existe pas de différence significative entre les sexes. Tous les AVC touchent le territoire postérieur.

Si on rapporte les patients ayant fait un AVC secondaire à une ACG par rapport au patient ayant fait un AVC dans la population générale, 0.17% des AVC sont dus à l'ACG, soit une incidence de l'AVC compliquant une ACG avec BAT positive dans la population dijonnaise âgée de plus de 50 ans entre 2001 et 2011 à 0.76/100 000/an.

Une étude utilisant le registre des AVC de Lausanne retrouve 6 AVC compliquant une ACG (0.15%) parmi 4 086 AVC. Les patients ayant une BAT positive, les AVC sont survenus entre le moment de l'introduction du traitement et deux mois après cette introduction.

Tableau VI : Les résultats épidémiologiques des études concernant les AVC compliquant une ACG

Etude	Zone géographique étudiée	Nombre de patient	Nombre de patient ayant un évènement ischémique cérébral AVC ou AIT (proportion en %)
Caseli et al. (39)	Etats unis (Mayo clinic)	166	12 (7)
Lee et al. (109)	Etat unis (Cleveland clinic)	153	6 (4.2)
Salvarani et al. (110)	Italie (Emilie)	180	5 (2.7)
Nesher et al. (112)	Israel	175	13 (7.4)
Gonzalez-Gay et al. (111)	Espagne (Lugo)	287	8 (2.8)
Samson et al. (1)	France (Dijon)	57	4 (7)
Zenone et al. (113)	France (Valence)	98	6 (6.1)
Mackie et al. (114)	Royaume uni	271	10 (3.6)

Les études exposées dans ce tableau et leurs résultats ne doivent pas être comparées directement, les différences méthodologiques et la variabilité des critères d'inclusion étant trop marquées.

Il semble que le taux d'AVC compliquant une ACG soit compris entre 2.4 et 7%. La proportion d'AVC postérieurs semble plus importante : entre 40 et 60% des cas d'AVC compliquant une ACG contre 15-20% des cas pour les autres étiologies. (115)

Le nombre limité des patients étudiés et le caractère rétrospectif ne permettent pas de donner de conclusion définitive. Des études complémentaires sur des populations plus importantes semblent indispensables pour préciser l'épidémiologie de cette complication.

Devant ces données il apparaît que la mise en évidence d'une différence statistiquement significative du nombre d'AVC chez les patients atteints d'une ACG par rapport à la population générale est extrêmement difficile. La rareté de l'ACG ne permet pas un recrutement suffisant pour mettre en évidence cette différence.

3.1.2 La variation de la mortalité due aux AVC lorsqu'ils compliquent une ACG

S'il semble que la mortalité à long terme ne soit pas augmentée chez les patients atteints d'ACG, plusieurs publications pointent une surmortalité en partie due à la survenue d'évènement cérébrovasculaires à la phase initiale de la pathologie (93,95).

Nordborg et al. (93) ont étudié la mortalité chez 284 patients atteints d'ACG avec BAT positive. 8 patients parmi les 17 qui sont décédés durant les quatre premiers mois du suivi sont morts de causes cérébrovasculaires.

Save-Soderberg et al. publient également une série de patients décédés des suites d'ACG. (116) Sur les 9 patients décédés, 5 étaient victimes d'AVC secondaire à l'ACG.

Il existe des atteintes particulières semblant grevées d'un plus mauvais pronostic parmi les AVC compliquant une ACG :

- Les AVC consécutifs à une occlusion bilatérale des artères vertébrales sont beaucoup plus péjoratifs lorsqu'ils compliquent une ACG que lorsqu'ils sont la conséquence d'autres étiologies. Boettinger et al. (42) rapportent 10 décès sur les 19 AVC de ce type qu'ils ont identifié dans la littérature. La mortalité constatée dans la littérature pour les AVC touchant le territoire postérieur toutes étiologies confondues est de 19%. (117) Le fait que les sténoses dues à l'artérite siègent en général plus haut que celles dues à l'athérosclérose et se développent plus rapidement pourrait l'expliquer.

- Les AVC touchant les artères intracrâniennes lorsqu'ils compliquent une ACG (dus soit à une artérite intracérébrale, soit à une embolisation à partir d'un thrombus constitué au niveau d'une sténose artéritique importante situé plus en amont) semblent également de mauvais pronostic. Ces données peuvent être biaisées car un nombre non négligeable de lésions de ce type sont identifiées lors de l'autopsie de patients pour lesquels la cause du décès est inconnue. L'atteinte artéritique intracérébrale étant très peu évocatrice d'ACG, le diagnostic peut être méconnu. (118)

3.2 LA TOPOGRAPHIE DE L'ATTEINTE AU NIVEAU DES ARTERES CEREBRALES

3.2.1 Rappel sur l'anatomie de la paroi artérielle

La structure artérielle change en fonction du calibre, la transition entre les différentes structures se faisant progressivement lorsque le calibre de l'artère diminue.

On distingue les artères de gros calibre : l'aorte, les troncs artériels brachio-céphaliques, les artères sous-clavières, l'artère pulmonaire. Ces artères sont considérées comme étant des artères élastiques.

Leur intima est épaisse avec une couche conjonctive sous-endothéliale incluant des cellules myoendothéliales. Leur média comporte plusieurs couches de lames élastiques ainsi que des cellules musculaires lisses. Leur adventice est mince et riche en fibres élastiques.

Les artères de moyen calibre et de taille inférieure sont plutôt des artères musculaires.

Leur intima est plus fine. Leur média comporte moins de fibres élastiques et plus de cellules musculaires lisses disposées de manière circulaire et entourées d'un tissu composé de fibres conjonctives et élastiques, elle est limitée par rapport à l'intima par une limitante élastique interne et par rapport à l'adventice par une limitante élastique externe. L'adventice est épaisse principalement constituée de faisceaux de fibre de collagène, quelques fibres élastiques sont présentes.

Les artères intra cérébrales sont des artères musculaires qui se caractérisent par leur faible calibre, la présence limitée de LEI et l'absence de vasa vasorum au niveau de l'intima. (118)

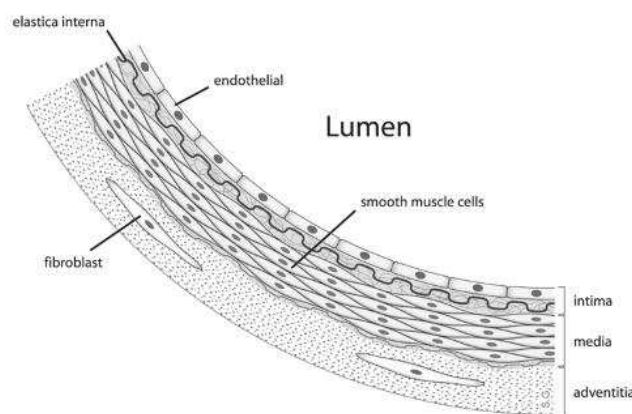
L'artère vertébrale dans sa portion perforante de la dure mère a été particulièrement étudiée par Broalet et al. (119) Il apparaît que sa structure microscopique est changeante à ce niveau. Son diamètre diminue fortement et la composition des tuniques varie. Avant la traversée durale, l'intima est fine, la LEI est constituée d'un feuillet linéaire de fibres élastiques. La média comporte des fibres musculaires lisses peu denses séparées par un tissu conjonctif lâche. L'adventice est épaisse et renforcée sur quelques millimètres par les fibres provenant de la dure mère de la traversée.

Au cours de la traversée durale, les fibres de la dure mère viennent renforcer superficiellement l'adventice et pénètrent perpendiculairement la média jusqu'à la LEI.

Après la traversée, le calibre de l'artère vertébrale diminue. La LEI est plissée. Les fibres musculaires de la média sont denses et renforcées par des fibres élastiques épaisses. L'adventice est renforcée sur quelques millimètres par les fibres de la dure mère, le tout doublé par l'arachnoïde.

Cette description montre des changements radicaux intervenant sur une courte distance au niveau de la structure de la paroi artérielle.

Image 25 : la paroi artérielle (120)



3.2.2 Le type d'atteinte artéritique au niveau des artères cérébrales

Le principal mécanisme d'atteinte artéritique des artères cérébrales est l'occlusion via la sténose. En effet, l'hyperplasie intimale induit une diminution du calibre des artères cérébrales, voire une occlusion de ces mêmes artères.

Des cas de sténoses avec constitution d'un thrombus provoquant l'occlusion artérielle et parfois embolisation à partir de ce thrombus ont été décrits. (118)

Les lésions d'ACG décrites au niveau des artères vertébrales ou des artères carotides ont les mêmes caractéristiques anatomopathologiques que les lésions décrites au niveau de l'artère temporale. (121)

Un cas unique de dissection au niveau d'une artère vertébrale constaté lors d'une autopsie est décrit par Sheehan et al. (122) Il s'agit d'une patiente âgée de 85 ans traitée pendant 8 mois par corticoïdes à dose dégressive pour une ACG. Trois semaines après une réduction de dose à 2 mg de prednisone, la patiente présente une confusion. Son décès survient 48h après son hospitalisation. L'examen anatomopathologique retrouve un infarctus médullaire et un infarctus cérébelleux avec remaniement hémorragique. L'examen de l'artère vertébrale ipsilatérale met en évidence au niveau de sa portion intracérébrale des lésions d'ACG et d'une dissection de la paroi artérielle sur une longueur de 2.5 cm. Un thrombus est présent au niveau de la zone de la dissection entraînant une occlusion de la lumière artérielle. Il n'y a pas eu d'autre cas de dissection artérielle décrit.

3.2.3 La topographie de l'atteinte artéritique au niveau des artères cérébrales

Des cas d'étude anatomopathologique post mortem mettent en évidence des atteintes d'ACG au niveau des artères cérébrales des territoires affectés par un AVC ayant causé le décès.

La grande majorité des études et des observations rapportées décrivent des atteintes plus fréquentes au niveau des artères vertébrales. (121,123,124)

Des descriptions d'atteinte artéritique au niveau des artères carotides existent. (125) C'est dans leur portion extra-cérébrale qu'elles sont le plus souvent atteintes. La fréquence de cette atteinte n'est pas connue, des études par TEP au 18-FDG évoqueraient leur caractère courant. Une étude par TEP chez 46 patients atteints d'ACG retrouve une fixation au niveau des artères vertébrales pour 15 patients et une fixation carotidienne pour 29. (126)

Les atteintes des artères vertébrales sont plus fréquemment symptomatiques. Une explication de ce phénomène pourrait être le diamètre inférieur des artères vertébrales par rapport aux carotides, une sténose entraînant plus facilement un retentissement hémodynamique ou une occlusion. (115) Des études d'imagerie complémentaires notamment par TEP scan permettraient de préciser la fréquence de l'atteinte artéritique au niveau des artères carotides et vertébrales.

Les lésions d'ACG intra-cérébrale sont beaucoup moins fréquentes. La différence de structure de la paroi artérielle entre les artères extra et intra-cérébrales est évoquée pour expliquer l'absence d'atteinte des artères intra-crâniennes, notamment la raréfaction des fibres élastiques au niveau de l'adventice et de la média et la diminution de la LEI. (121) Le plus faible nombre de vasa vasorum permettant l'accès et le recrutement des lymphocytes T au niveau de l'adventice des artères intra-cérébrales serait également une explication. (126)

La différence de structure entre les artères élastiques et musculaires expliquerait le fait que le type de complication de l'artérite est différent : anévrisme et dissection pour l'aorte, sténose pour les artères de moyen calibre. Un seul cas de dissection vertébrale étant rapporté comme secondaire à l'ACG, ce type de lésion semble exceptionnel.

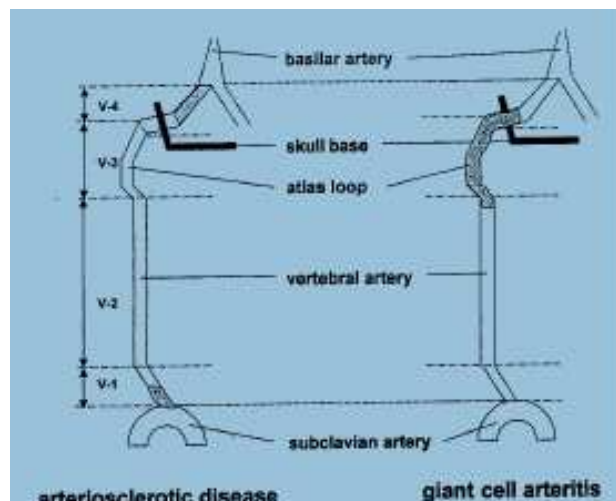
- Au niveau des artères vertébrales :

La zone la plus fréquemment atteinte par les lésions artéritiques se situe dans la portion extra-cérébrale, de la portion distale du segment V2 jusqu'à la portion proximale du segment V4 de l'artère, les lésions artéritiques s'arrêtent 5 mm après la perforation de la dure mère.

Les lésions causées par l'athérosclérose sont, elles classiquement décrites comme siégeant au niveau du segment V1 ou au niveau intracérébral dans la portion distale du segment V4. (117)

Des occlusions bilatérales des artères vertébrales ont été décrites. Cette atteinte rare n'est observée que dans 1 à 2 cas pour 1000 patients victimes d'AVC toutes étiologies confondues. (117) Trois étiologies principales ont été recensées : traumatiques, athérosclérose et ACG. Solans laque et al., dans une revue de littérature en 2008, ne retrouvent que 10 cas de sténoses bilatérales des artères vertébrales secondaires à une ACG. Pour 6 de ces cas, le diagnostic n'a été posé que lors de l'examen post mortem. (115)

Image 26 : Différences d'atteinte des artères vertébrales : Athérome/Artérite (117)



- Au niveau carotidien :

Les atteintes décrites sont moins fréquentes que celle des artères vertébrales. (39,115,116,121,127)

Les portions cervicales de l'artère carotide interne sont moins fréquemment atteintes que les segments pétreux ou caverneux. Lorsque l'atteinte est intracrânienne, le siphon est le segment le plus touché. (115)

Seul un cas d'occlusion bilatérale des carotides secondaire à une ACG a été décrit. (128)

- Artérite intra cérébrale

Il apparaît qu'aucun cas d'artérite intracérébrale n'a été décrit dans les publications les plus anciennes. En 1951, Cardell et Hanley ne retrouvent aucun signe d'artérite du système nerveux central parmi les 12 patients pour lesquelles les données d'autopsie étaient disponibles sur les 24 patients inclus dans leur étude. En 1972, Ostberg revoit 14 nécropsies

de patients atteints d'ACG, il retrouve un patient pour lequel une thrombose de l'artère carotide interne est identifiée mais aucune artérite intra cérébrale.(118)

Des cas d'AVC dus à une occlusion d'artère intracérébrale sont rapportés. Parfois la lésion est la conséquence d'une atteinte artéritique proximale ou de perturbations hémodynamiques :

Des lésions d'athérosclérose préexistantes, une extension d'un thrombus compliquant une sténose artéritique ou une embolisation à partir d'une structure de ce type ont été décrites.

Des lésions vues sur angiographie chez des patients ayant des signes neurologiques et une BAT positive ont été suspectées d'atteintes artéritiques. Plusieurs études anatomopathologiques ne retrouvent pas de corrélation entre les lésions visualisées par l'angiographie et l'histologie. (123)

Salvarini et al. réalisent une revue de littérature des cas d'ACG publiés avant 2006 et concluent que la majorité des cas décrits correspond à un diagnostic d'artérite primitive du système nerveux central. (118) Ils identifient à la Mayo Clinic entre 1987 et 2003 sept cas de patients ayant des données d'autopsie compatibles avec une artérite intra cérébrale sans autre étiologie retrouvée. Les lésions anatomopathologiques présentées ne sont par contre pas spécifiques de l'ACG.

Solans-Laqué et al. rapportent un cas d'atteinte histologique de l'artère vertébrale dans sa portion intra crânienne avec une continuité des lésions d'ACG, incluant la destruction de la LEI, se poursuivant jusqu'au départ du polygone de Willis. (115)

McLean et al. (129) décrivent le cas d'une patiente décédée d'un infarctus cérébelleux ischémique sans étiologie connue. L'anatomopathologie met en évidence des lésions d'ACG au niveau du tronc basilaire et de l'artère cérébelleuse antéro-inférieure. Les lésions sont caractérisées par la présence d'un infiltrat lymphocytaire avec présence de cellules géantes au niveau de la média et de l'intima et une fragmentation de la LEI. Ils ne retrouvent ni nécrose fibrinoïde ni présence d'éosinophiles. Un infiltrat lymphocytaire isolé est retrouvé au niveau de la média de certaines portions de l'artère cérébrale antérieure et de l'artère cérébrale moyenne.

Dans le cas de lésions d'artérite intra-cérébrale, le diagnostic différentiel principal est une artérite primitive du SNC. Le type d'atteinte est différent. L'ACG affecte les vaisseaux de façon segmentaire et focale et touche des artères de calibre plus important : les artères vertébrales, le tronc basilaire, éventuellement les carotides internes et les artères proximales du polygone de Willis. Les atteintes des vascularites primitives du système nerveux central sont multifocales, elles touchent des artérols de calibre inférieur, de 200 à 400 μ m.

Des descriptions d'atteinte d'artérite granulomateuse intracérébrale dans le cas de sarcoïdose ou de maladie de Takayasu sont parfois rapportées. Dans ce cas le diagnostic différentiel sera amené par la présentation de la pathologie. (129)

Lorsqu'une atteinte artéritique intra cérébrale est suspectée, le diagnostic de certitude ne peut être amené que par l'examen anatomopathologique.

3.3 LES PARTICULARITES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les lésions ischémiques consécutives à l'ACG sont dues à l'hyperplasie intimale. Le mécanisme de l'hyperplasie intimale est différent dans l'athérosclérose et dans l'ACG. La connaissance de ce mécanisme permettrait d'identifier des traitements spécifiques.

3.3.1 Différences par rapport à l'athérosclérose

Morphologiquement, l'hyperplasie intimale observée dans l'athérosclérose ou dans le cas de thrombose de stent est excentrique. Les lésions observées lors de l'atteinte artéritique sont au contraire concentriques d'où la différence de mécanisme de l'atteinte. (83)

Dans l'athérosclérose, du PDGF est mis en évidence au niveau de l'intima. Son expression est majoritaire au niveau de l'adventice, limitée au niveau de la média et quasi absente de l'intima des artères atteintes par l'ACG.

On note également l'absence de cellule dendritique portant le TLR-9 chez les patients ayant une ACG alors que ces cellules sont très impliquées dans l'inflammation athéromateuse. (71)

Il apparaît peu probable qu'un AVC, lorsqu'il complique une ACG, soit le fait d'une aggravation de lésions athéromateuses. Les lésions artéritiques ne semblent pas prédisposer à la constitution de lésions d'athérosclérose.

Les AVC compliquant une ACG sont la résultante de perturbations hémodynamiques dues au ralentissement extrême du flux en regard des lésions ou à une occlusion secondaire à l'hyperplasie intimale. Des cas de thrombus venant compliquer la sténose sont décrits avec parfois embolisation depuis ce thrombus. (123)

3.3.2 Relation entre hyperplasie intimale et complications ischémiques

Il existe différentes formes d'atteintes artéritiques avec hyperplasie intimale plus ou moins marquée. Les patients ayant des lésions artéritiques avec hyperplasie intimale plus importante, entraînant un rétrécissement artériel au niveau de l'artère temporale, sont les patients ayant des complications ischémiques (perte de vision, claudication de mâchoire ou AVC). (83)

Des études concernant les patients ayant des complications ischémiques retrouvent :

- Une transcription plus importante de l'ARN messager (ARNm) d' l'IFN- γ au niveau des LT CD4⁺ de l'adventice. (130)
- Une production accrue de l'IL-1 par les cellules CD 68⁺ sous le contrôle de l'IFN- γ .
- Une sécrétion plus importante du PDGF par les cellules CD 68⁺. (83)
- Un taux d'IL-6 circulant inférieur à celui observé chez les patients n'ayant pas de complication ischémique. (131)
- Une angiogenèse tissulaire moins importante par rapport à celle observée chez les patients non atteints par ces complications. (86)

L'hyperplasie intimale serait la conséquence de la polarisation de la réponse immunitaire dans le sens Th1 et de la sécrétion accrue d'IFN- γ .

Les patients ayant une hyperplasie intimale plus importante auraient un taux d'IL-6 moins important, facteur pro-angiogenèse connu. L'angiogenèse tissulaire est suspectée d'être un facteur de protection des lésions ischémiques. (86) Ceci est corroboré par le fait que les

patients développant des complications ischémiques sévères soient préférentiellement porteurs d'un allèle du gène codant pour le VEGF qui entraîne une transcription et un taux circulant de VEGF moindre. (132)

Une transcription moins importante de l'ARNm de l'IFN- γ est également notée chez les patients n'ayant pas de fièvre. (130)

Les manifestations de la maladie seraient sous le contrôle de la polarisation de la réponse immunitaire : (75)

La polarisation de la réponse immunitaire n'est pas définitive. Des LTh1, porteurs du CD 161 qui est un marqueur des LTh17, sont présents chez des patients atteints d'ACG. Les LTh17 se différencieraient secondairement en LTh1. (77)

Une meilleure connaissance de la physiopathologie et des mécanismes de régulation de la réponse inflammatoire est nécessaire pour éventuellement permettre de développer des thérapeutiques spécifiques pour les patients ayant des complications ischémiques.

3.3.3 Délai de survenue des AVC par rapport à l'apparition de ACG

La majorité des cas d'AVC secondaires à une ACG sont décrits comme survenant précocement (étant un des symptômes amenant à poser le diagnostic ou dans les 15 premiers jours, rarement après la quatrième semaine suivant l'introduction d'un traitement par corticoïde). (111)

La majorité des auteurs, dans les études rétrospectives, considère d'ailleurs que les AVC survenant dans cette période en absence d'autre étiologie identifiée, sont secondaires à l'ACG.

Dans plusieurs études, le profil épidémiologique des AVC survenant dans cette période est très différent de celui des AVC survenant chez les patients indemnes d'ACG avec une fréquence accrue d'AVC postérieurs (jusqu'à 100% des AVC identifiés par certaines équipes).

Quand on considère les AVC survenant plus d'un mois après l'introduction de la corticothérapie, s'il n'a pas été recherché de signe d'ACG active, la fréquence des AVC postérieurs est plus faible, similaire à la fréquence retrouvée dans la population générale. Ce cas est illustré dans l'étude de Caselli et al. (111) ou celle de Pego Reigosa et al. (133) La probabilité que ces AVC ne soient pas une conséquence de l'ACG est forte.

Des cas de description d'AVC survenant plus d'un mois après l'introduction de la corticothérapie sont rapportés.

Nesher et al. considèrent des AVC plus tardifs comme relatifs à l'ACG dans leur étude (112,134). Ce diagnostic n'est retenu que quand l'AVC survient en présence de signes cliniques d'artérite associés à un syndrome inflammatoire important. Les AVC inclus dans ce cas surviennent après un arrêt de la corticothérapie ou lors de la décroissance des corticoïdes.

Save Soderberg et al. (116) rapportent le cas d'une patiente traitée par corticoïdes pour une PPR depuis 6 ans au moment de l'AVC. La patiente est hospitalisée pour PPR non contrôlée et hyperthermie, la prednisone est augmentée à 20mg/jour et la patiente décède 15 jours plus tard des suites d'un AVC. L'examen post mortem met en évidence des lésions d'ACG associées à des lésions d'athérosclérose au niveau des troncs supra aortiques et des fémorales.

Salvarani et al. (118) décrivent le cas d'une patiente ayant présenté une AVC ischémique cérébelleux 12 mois après l'introduction d'une corticothérapie pour une ACG

avec BAT positive. La dose de prednisone était de 10mg/ jour. 10 mois plus tard une dégradation cognitive est notée avec mise en évidence à l'IRM de lésions ischémiques au niveau des deux lobes occipitaux, des deux hémisphères cérébelleux et des lésions lacunaires au niveau du ganglion basal latéral droit. Une ARM montre une sténose de l'artère vertébrale gauche à proximité de l'origine de l'artère cérébelleuse postéro-inférieure, une sténose au niveau de l'artère cérébelleuse postéro inférieure, une occlusion ou une sténose très serrée de l'artère cérébrale postérieure droite. Une angiographie cérébrale montre de multiples sténoses concentriques au niveau des artères cérébrales. La présence de lésions d'ACG actives au niveau d'une nouvelle BAT fait conclure à une atteinte de l'ACG. La majoration de la corticothérapie de 5mg à 25mg de prednisone permettra d'obtenir une amélioration de l'état cognitif de la patiente.

Pour la plupart des auteurs, les AVC survenant entre le début des symptômes et jusqu'à un mois après l'introduction de la corticothérapie sont imputables à l'ACG. Il existe des cas d'AVC compliquant une ACG survenant après cette période, mais ils semblent peu fréquents et des arguments forts en faveur d'une ACG active doivent être recherchés.

3.4 L'IDENTIFICATION DE FACTEUR DE RISQUES

Pour permettre de traiter spécifiquement les patients à risque de développer des complications ischémiques cérébrales de type AIT ou AVC, il est nécessaire d'identifier les facteurs de risque de leur survenue.

3.4.1 Les complications ischémiques préalables

Nesher et al. (112) dans une publication de 2004 réalisent une étude sur les facteurs de risques de développer des complications ischémiques céphaliques (perte de la vision due à un NOIAA ou à une occlusion de l'artère ciliaire postérieure, AVC, nécrose du scalp ou de la langue).

Les antécédents d'épisodes ischémiques constitués ou transitoires au niveau céphalique (amaurose, perte de vision définitive ou AIT) sont identifiés comme facteurs de risque de développer un AVC.

Gonzalez Gay et al. (111) retrouvent une augmentation du risque d'AVC parmi les patients ayant une perte de vision permanente (OR 5.42, p=0.02).

3.4.2 Les facteurs de risques cardiovasculaires

Les facteurs de risque cardiovasculaires en tant que possible facteur de risque de développement de complications ischémiques sévères chez les patients atteints d'ACG ont été particulièrement étudiés après qu'il ait été montré qu'un état inflammatoire latent favorisait le développement de lésions d'athérosclérose. (110) Cependant cela ne se vérifie pas chez les patients atteints d'ACG. En effet la mortalité par ischémie cardio-vasculaire n'est pas augmentée et il existe un doute sur un effet anti athérosclérose de la corticothérapie chez ces patients. (135)

Gonzalez Gay et al. retrouvent une augmentation du risque de la survenue d'un AVC chez les patients ayant une HTA (OR 5.06, $p=0.05$). (111)

Salvarini et al. (110) publient en 2006 une étude rétrospective étudiant les complications ischémiques cérébrales chez les patients atteints de maladie de Horton en Italie dans la région d'Emilie. 180 patients avec BAT positive sont inclus entre 1986 et 2005. Les AVC sont considérés comme secondaires à l'artérite s'ils surviennent entre le début des signes cliniques et un mois après le début de la corticothérapie. 38 patients ont une complication ischémique cérébrale. Un lien entre les antécédents d'ischémie myocardique et la survenue d'une complication ischémique céphalique (OR 8.65, $p=0.059$), de même qu'entre l'HTA et la survenue de ces mêmes complications (OR 7.77 $p=0.073$) est retrouvé. Le seuil de significativité retenu est cependant élevé : $p<0.1$ et dans les deux cas $p>0.05$. L'analyse considère toutes les complications ischémiques céphaliques, les données concernant les AVC seuls ne sont pas isolées.

L'étude de Nesher et al., publiée en 2004, ne retrouve pas d'association entre la survenue d'évènement ischémique en général et la survenue d'AVC. (112)

Une étude menée au Royaume-Uni (114), sur 271 patients diagnostiqués entre 2005 et 2009, évalue également les facteurs de risque cardio-vasculaires en tant que facteur de risque de survenue d'évènement ischémique. Les patients sont considérés comme ayant une ACG s'ils ont une BAT positive, s'ils entrent dans les critères de la classification de l'ACR ou s'ils ont des symptômes cliniques et biologiques évocateurs de la pathologie.

Parmi ces patients, 222 ont eu une complication ischémique (claudication de mâchoire, nécrose de la langue ou du scalp, nécrose de la langue ou du cuir chevelu, perte de vision, AVC, IDM) parmi lesquels 3 ont fait un AVC (1.1%) et 7 (2.6%) un AIT. Il n'est pas retrouvé de différence significative pour les facteurs de risque cardio-vasculaire quant au risque de survenue d'évènement ischémique grave mais le cas des AVC n'est pas détaillé.

3.4.3 La prise antérieure d'antiagrégants plaquettaires et d'anticoagulants

Plusieurs études se sont penchées sur les patients qui sont traités par antiagrégant ou anticoagulant avant le diagnostic d'ACG. Les résultats sont discordants.

Salvarani et al. (110) retrouvent dans leur étude de 2006 une association entre les antécédents d'évènements ischémiques cardiologiques et une augmentation du risque de complication ischémique chez les patients traités par antiagrégant plaquettaires. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les patients traités par antiagrégant plaquettaire sont ceux qui ont des antécédents ischémiques myocardiques. 27% des patients ayant des complications ischémiques sévères étaient traités contre 11.4% des patients n'en ayant pas. Cette différence est significative : $p=0.02$.

Lee et al (109) font une étude rétrospective dans un centre de soin tertiaire (la clinique de Cleveland) portant sur 143 patients sur une période de 4 ans. Ils mettent en évidence une diminution du risque de perte de vision ou d'AVC (les AIT n'étant pas considérés) chez les patients atteints d'ACG traités par antiagrégant ou anticoagulant. 51 patients ayant des complications ischémiques dont 6 AVC sont observés (4.2%). Le délai de survenue par

rapport au diagnostic ni à l'initiation d'un traitement n'est pas mentionné dans leur publication.

Le fait d'être traité par aspirine ou anticoagulant entraînerait une réduction du risque de survenue de complications ischémiques : OR 0.18, $p < 0.0005$ pour l'aspirine et OR 0.17, $p < 0.04$ pour la warfarine.

Nesher et al. (134) étudient le risque de survenue de complication ischémique céphalique chez des patients traités par faible dose d'aspirine (100 mg/j) avant le diagnostic d'ACG. Cette étude rétrospective inclut 166 patients dont 36 traités par aspirine (30 pour angine de poitrine et 6 pour un antécédent d'infarctus du myocarde) suivis au moins trois mois entre 1980 et 2000. Ils retrouvent une réduction du risque de survenue de complication ischémique chez les patients traités par aspirine (OR 0.22 ; $p = 0.02$). Il est à noter que sur les 13 patients qui ont fait un AVC, 1 seul prenait de l'aspirine.

3.4.4 Les autres facteurs de risque évoqués

L'étude de Mackie et al. réalisée en Grande Bretagne retrouve une augmentation du risque de survenue de complications ischémiques chez les patients issus de milieu socioéconomique modeste. Aucune autre étude n'a étudié ce paramètre. (114)

Gonzalez Gay et al. (111) suggèrent que le tabagisme augmente le risque d'AVC postérieur mais la valeur de significativité retenue est au-delà des 5% de risque d'erreur usuellement accepté ($p = 0.07$).

Pego Reigosa et al. (133) retrouvent une association significative entre l'hypercholestérolémie et l'HTA et le risque d'AVC mais leur étude considère tous les AVC survenus au cours de la période de suivi y compris les AVC survenant 2 ans avant les premiers signes cliniques de la maladie et les AVC survenus plus d'un an après le diagnostic en dehors de signes d'ACG active.

3.4.5 Conclusion

Il est difficile d'identifier des facteurs de risque d'AVC chez les patients atteints d'ACG parce que cette complication est rare. Les patients inclus dans les études sont peu nombreux ce qui rend l'analyse statistique de faible puissance. Par ailleurs, peu d'équipes ont publié des données statistiques concernant spécifiquement ces AVC.

Un lien entre un antécédent de survenue de cécité permanente ou transitoire ou un AIT en tant que symptôme initial de la pathologie et le risque de faire un AVC semble exister.

Des études sur de plus larges séries et concernant spécifiquement l'étude des AVC sont donc nécessaires pour confirmer ces suspicions et permettre l'identification d'autres facteurs de risques.

3.5 LES ELEMENTS DIAGNOSTIQUES

Les AVC lorsqu'ils sont secondaires à une ACG surviennent classiquement tôt au cours de l'évolution de la pathologie, entre l'apparition des premiers signes cliniques d'ACG,

dont ils peuvent constituer le symptôme inaugural, et un mois après l'introduction du traitement par corticoïdes.

Existe-t-il des particularités dans la présentation des patients victimes d'un AVC compliquant une ACG ?

3.5.1 La clinique de l'AVC

La clinique des AVC qu'ils soient postérieurs, carotidiens ou la conséquence d'une atteinte intracérébrale semble être la même pour tous les patients que l'étiologie soit l'athérosclérose ou l'ACG. La présentation clinique, à savoir déficit neurologique focal d'apparition brutale, est donc la présentation classiquement décrite lors des AVC selon le territoire atteint. Tous les territoires peuvent être touchés.

Plusieurs équipes ont cherché des différences de présentation de l'ACG entre les patients faisant un AVC et les patients qui n'en font pas.

3.5.2 Le peu de signes généraux ou l'absence de fièvre

Nesher et al. (112) retrouvent une augmentation des événements ischémiques céphaliques chez les patients n'ayant pas de fièvre. L'association entre l'absence de signes généraux marqués - asthénie fièvre et perte de poids - avait déjà été identifiée précédemment comme protection par rapport à la survenue de perte de vision ou de complications ischémiques cérébrales.

L'étude de Salvarani et al. retrouve également une différence statistiquement significative, 52.6% des patients développant une complication ischémique présentent des signes généraux contre 77.5% des patients qui n'ont pas de complication ischémiques ($P=0.004$). Dans cette étude les AVC ne sont pas étudiés séparément.

Dans l'étude de Gonzalez Gay et al publié en 2009, (111) aucun des patients ayant eu un AVC n'a de température supérieure à 38° cependant la différence avec les 32 (11.4%) patients atteints d'ACG n'ayant pas fait d'AVC n'est pas significative.

Dans l'étude de Zenone et al. (113), étude rétrospective sur un groupe de 98 patients atteints d'ACG répondant tous aux critères de l'ACR, 6 (6.1% IC 95% : 2.3-12.9%) font un AVC avant l'initiation des traitements : 3 au niveau du territoire postérieur et 3 au niveau du territoire carotidien. Il n'y a pas de lien statistique entre les éléments de présentation clinique et la survenue d'AVC.

Les patients ayant peu de signes généraux d'ACG seraient plus à risque de développer un AVC. Les patients qui développent un AVC auraient un taux d'IL-6 inférieur à celui des autres patients. L'IL-6 est connue pour ses propriétés pyrogènes et pour augmenter la CRP. De plus Cid et al. montrent que les patients ayant des complications ischémiques ont une néoangiogenèse moins marquée et font plus de complications ischémiques (86). L'IL-6 a une action proangiogénique. (29) Ces relations restent cependant à mettre en évidence de manière expérimentale.

3.5.3 Les céphalées

Dans le cas des AVC secondaires à une occlusion bilatérale des artères vertébrales, Solans-Laqué et al. (115) notent que tous les patients sauf 1 se plaignent de céphalées.

Rüegg et al. (117) évaluent sur trois cas et une revue de la littérature en 2003 que seuls 22% des patients ayant une occlusion bilatérale des artères vertébrales secondaire à une athérosclérose se plaignent de céphalées contre 100% des patients ayant une occlusion bilatérale des artères vertébrales secondaire à une ACG dont le cas a été rapporté dans la littérature anglophone.

Pour les AVC non secondaires à une occlusion bilatérale des artères vertébrales, dans l'étude de Salvarani et al. (110) et dans celle de Zenone et al. (113) aucun lien statistique n'est mis en évidence entre la présence ou l'absence de céphalées et la survenue d'AVC.

Dans l'étude de Gonzalez Gay et al., les céphalées sont plus fréquentes chez les patients n'ayant pas d'AVC (OR 0.15, $p=0.05$).

3.5.4 Les éléments biologiques

➤ Les marqueurs de l'inflammation

Plusieurs marqueurs biologiques de l'inflammation ont été étudiés :

Pour la CRP et la VS, certaines études retrouvent un lien entre des valeurs plus basses et un moindre risque de survenue de complication ischémique (110,136) mais d'autres ne retrouvent pas cette association (111,112,137).

Aucune étude n'a par contre montré d'association entre l'élévation des valeurs de la VS ou de la CRP et la survenue de complications ischémiques céphalique.

La présence d'une anémie, définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl, apparaît comme un facteur de protection vis-à-vis du risque de survenue de complication ischémique et du risque de survenue d'AVC en particulier. Dans l'étude de Gonzalez gay et al., le fait d'avoir une anémie entraîne une réduction importante du risque de survenu d'un AVC avec un odds ratio (OR) calculé à 0.11, $p<0.001$. (111)

Si l'ACG est traitée par corticoïdes au moment de la survenue de l'AVC, lorsque l'AVC survient dans le mois suivant l'instauration du traitement, la constatation d'une CRP ou d'une VS basse ne sont pas rares. En effet ces marqueurs biologiques d'artérite active se normalisent très rapidement après l'introduction du traitement et les AVC surviennent alors que le syndrome inflammatoire biologique peut être contrôlé.

➤ IL-6 :

Le taux d'IL-6 est retrouvé plus bas chez les patients ayant des complications ischémiques. (131)

Cependant ce dosage n'est pas réalisé actuellement en routine et l'utilité de l'obtention de ce résultat n'est pas suffisamment évidente pour que sa réalisation systématique soit envisagée.

3.5.5 Les autres paramètres considérés

D'autres paramètres ont été étudiés mais le lien de causalité n'est pas apparu comme étant reproductible dans différentes études. (112) :

- La claudication de la mâchoire.

- L'absence de symptômes de type PPR
- La présence d'anticorps anticardiolipine
- La présence d'une thrombocytose
- La normalité du bilan hépatique
- Le sexe ou l'âge

3.5.6 Conclusion

Il semble que peu de différences soient observées entre les patients atteints d'ACG qui font un AVC et ceux qui n'en font pas.

Les patients ayant peu de signes généraux, pas de fièvre ni anémie, donc une présentation plutôt rassurante pour le clinicien apparaissent comme des patients potentiellement plus à risque d'AVC, phénomène intéressant et concordant avec la physiopathologie.

3.5.7 L'imagerie

Selon les recommandations de l'HAS, lorsque survient un AVC, une imagerie cérébrale en urgence est indiquée pour ne pas compromettre la réalisation d'une thrombolyse si elle est indiquée. L'IRM doit être privilégiée, en cas d'impossibilité de réalisation de cet examen, un TDM cérébral sans injection de produit de contraste doit être fait.

Une exploration des artères intracrâniennes doit être réalisée par un ARM, un angioscanner ou un Doppler transcrânien.

Une exploration des artères cervicales doit être réalisée précocement devant tout accident ischémique cérébral. Celle-ci est urgente en cas d'AIT, d'infarctus mineur, d'accident ischémique fluctuant ou évolutif. L'examen de première intention peut être un écho-Doppler, une ARM des vaisseaux cervico-encéphaliques avec injection de gadolinium ou un angioscanner des troncs supra-aortiques. (138)

Les lésions d'ACG ne sont pas spécifiques au niveau de l'IRM, du TDM, de l'angioTDM ou angioIRM.

Des éléments de diagnostic positif peuvent par contre être amenés par le TEP scan et l'échographie, des espoirs sont permis avec les techniques d'IRM haute résolution. L'artériographie n'a plus de place dans le bilan d'une atteinte d'ACG.

a. L'IRM cérébrale

L'IRM cérébrale en urgence est l'examen de choix devant un AVC récent. Les séquences courtes doivent être privilégiées incluant les séquences en diffusion, FLAIR et écho de gradient. (138)

Cet examen dans le cadre d'un AVC compliquant une ACG ne permet pas de faire le diagnostic différentiel avec une autre cause d'AVC. Les lésions sont celles d'un AVC ischémique pouvant atteindre toute les zones du cerveau. Les AVC secondaires à une ACG touchent préférentiellement le territoire postérieur mais ne se limitent pas à cette atteinte.

Des atteintes multi lacunaire ont également été décrites. (115,139) Certains auteurs rapportent des atteintes multi lacunaires localisées au niveau du territoire postérieur non typique de lésions d'athérosclérose évoquant plus un diagnostic d'ACG. (140)

b. Le TDM cérébral

Le TDM cérébral ne permet pas de montrer une lésion caractéristique d'ACG mais de révéler des AVC ischémiques au niveau de tous les territoires de la même façon que l'IRM. Au stade précoce, le TDM est moins sensible que l'IRM pour mettre en évidence les lésions ischémiques et le résultat cet examen est parfois normal au moins durant les premières heures après l'AVC.

Son intérêt est limité pour le diagnostic étiologique. Il n'est indiqué que lorsque l'IRM n'est pas réalisable.

c. L'échographie des carotides et des troncs supra aortiques

L'échographie est un examen accessible permettant une évaluation précise des carotides et des vertébrales dans leurs portions extra-cérébrales (principalement les portions V1 et V2 pour les vertébrales)

Les anomalies échographiques retrouvées au niveau des artères temporales sont également visualisables au niveau des artères carotides et vertébrales. Ainsi plusieurs auteurs (141) (142) décrivent la présence du signe du halo pouvant être associé à une sténose ou une occlusion visualisable lors d'un échoDoppler. La découverte de ces lésions est corrélée avec les lésions ischémiques ou la symptomatologie rapportée.

Garcia-Garcia et al. (142), lors d'une étude sur tous les patients ayant eu un AVC entre mars 2008 et janvier 2010, étudient les artères vertébrales à l'échoDoppler de manière systématique de 1237 patients dans les 24 premières heures suivant l'AVC. Ils identifient 5 patients comme suspects d'ACG avec des lésions au niveau des artères vertébrales. Le territoire de l'atteinte artéritique est compatible avec le territoire de l'AVC pour tous ces patients. Les échographies des artères temporales, réalisées avant la BAT dans les 5 cas, retrouvent des signes échographiques d'ACG et le diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique. Tous les patients ont une VS supérieure à 30 mm à la première heure. Les auteurs ne précisent pas si d'autres AVC secondaires à une ACG sont identifiés dans leur population.

Une étude prospective, réalisée chez 93 patients atteints d'ACG comparés à 203 témoins, retrouve la présence d'un signe du Halo associé à une occlusion ou à une sténose vertébrale chez 12% des patients (contre 3% des témoins). Les 4 patients (4.3% des patients atteints d'ACG) ayant fait un AVC postérieur ont des anomalies au niveau de l'échoDoppler des artères vertébrales. (141)

Dans toutes les études, les segments V1 et la partie proximale du segment V2 sont visualisés chez tous les patients. Le segment V0 est trop profond et la partie distale du segment V2 et les segments V3- V4 sont situés derrière les os du crâne.

L'échographiste doit être sensibilisé à la recherche de signes échoDoppler d'atteinte artéritique au niveau des artères vertébrales car le signe du Halo peut être confondu avec des signes de dissection du mur vasculaire. Dans le cas d'une ACG, le halo hypoechogène est uniforme autour de la lumière vasculaire alors que classiquement lors d'une dissection la lésion hypoechogène prend une forme de croissant et a un trajet en spirale. (143) Les lésions d'athérosclérose qui peuvent coexister sont plus courtes, irrégulières et excentriques. (142)

L'échoDoppler renseigne également sur le retentissement hémodynamique des lésions.

d. L'angio TDM

L'angioTDM permet une visualisation des artères à destination céphalique et des artères intra-cérébrales après injection de produit de contraste iodé.

Cet examen permet une bonne visualisation des sténoses des artères vertébrales et des carotides. La sensibilité de cet examen, comparé à l'angiographie, est de 100% pour les occlusions et de 85 à 90% pour les sténoses. (144–146)

Des angioTDM sont faits chez des patients ayant un AVC compliquant une ACG. La description des lésions n'est pas différente des lésions d'athérosclérose avec la mise en évidence de sténoses siégeant au niveau des artères vertébrales, des artères carotide internes ou parfois des artères cérébrales.

Boettinger et al. rapportent un cas de visualisation d'inflammation de la paroi artérielle vertébrale visualisé par la réalisation d'une acquisition au temps tardif. Cependant il n'existe aucune évaluation de cette technique dans cette indication. (42)

e. L'angio IRM

L'angioIRM permet également l'étude des structures vasculaires supra-aortiques et cérébrales.

Plusieurs types d'acquisitions peuvent être utilisés. Les séquences en « temps de vol » (time of flight TOF) permettent l'examen des artères intra-cérébrales et du polygone de Willis sans injection de produit de contraste et les séquences d'ARM avec injection de gadolinium permettent un meilleur examen des TSA. (146) La performance de l'ARM avec injection de Gadolinium est bonne pour évaluer les sténoses aussi bien au niveau des carotides que des vertébrales avec une sensibilité et une spécificité comparée à l'angiographie de 80 à 90% et 92 à 93% respectivement. (145)

Cet examen permet de visualiser de manière efficace et comparable à l'angiographie les sténoses mais ne permet pas au niveau des troncs supra-aortiques l'examen précis de la paroi artérielle. De plus aucune étude n'évalue les spécificités éventuelles de signal chez les patients atteints d'ACG.

f. L'échoDoppler transcranien

L'échoDoppler transcranien permet d'évaluer l'hémodynamique au niveau des artères intracrâniennes et du polygone de Willis. Boettinger et al. proposent d'utiliser cette technique d'imagerie pour évaluer l'importance des sténoses artérielles et ainsi proposer un traitement anticoagulant en cas de perturbation. (42)

g. L'angiographie

L'angiographie des artères à destination céphalique est une technique d'imagerie invasive nécessitant une anesthésie générale de courte durée, irradiante et présentant un risque faible de complication.

Cet examen n'est plus recommandé en première intention pour bilancer un AVC et aujourd'hui remplacé par l'ARM et l'angioTDM (138)

Ses indications se sont donc vues grandement restreintes depuis l'avènement des techniques d'imagerie non invasives. Il reste utilisé lorsqu'une procédure endovasculaire radiologique est envisagée ou lorsqu'un examen des artérioles intracrâniennes est souhaité ce qui est le cas lorsqu'une vascularite primitive du système nerveux central est suspectée car sa résolution est meilleure pour les artères de petit calibre. L'examen des artérioles intra-cérébrales les plus distales n'est cependant pas possible.

Cet examen est réalisé chez plusieurs patients lorsqu'une atteinte intra-cérébrale de l'ACG était suspectée. (115,118,123,139) Ne permettant que la visualisation de la lumière

vasculaire, il ne donne aucun renseignement sur la paroi vasculaire et les lésions visualisées ne sont pas spécifiques de l'atteinte artéritique. Il ne permet pas le diagnostic différentiel. (147)

Des examens anatomopathologiques réalisés secondairement à l'angiographie dans des cas de décès de patients montrent pour les sténoses intra-cérébrales des corrélations entre les lésions identifiées lors de l'angiographie et des lésions artéritiques pouvant évoquer des lésions d'ACG. Elles ne sont pas spécifiques du fait de l'absence de LEI au niveau de ses structures. Il est retrouvé parfois non pas des lésions artéritiques mais des embolisations à partir d'un thrombus qui compliquait une sténose artéritique serrée. (123)

L'angiographie diagnostique a donc une place très limitée chez les patients atteints d'ACG et n'est plus indiquée en première intention.

h. L'IRM haute résolution

L'IRM haute résolution permet l'étude beaucoup plus en détails de la paroi vasculaire. Les publications de résultats au niveau des artères temporales chez des patients atteints d'ACG sont très encourageants : elle permet d'être discriminante par rapport aux lésions d'athérosclérose. L'examen des artères carotides et vertébrales est possible après injection de produit de contraste (148) mais il n'y a pas d'étude évaluant cet examen chez les patients ayant fait un AVC compliquant une ACG.

Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser l'intérêt de cet examen.

i. La TEP scan

Pfadenhaeur et al. étudient le signal en TEP au 18-FDG et TEP-TDM au niveau des artères vertébrales. Les artères vertébrales peuvent être visualisées dans leur portion V0 à V3. La portion V4 est possiblement de diamètre trop faible et trop proche du cervelet pour pouvoir être visualisée. Même si un calibre minimal de 4mm est habituellement décrit comme étant le calibre artériel minimal visualisable et que des études échographiques montrent des calibres de V1 de 4.2mm au moins chez 33% des patients et de 3.8mm en V2 chez 4% des gens, des artères de plus petit calibre peuvent tout de même être visualisées s'il existe une inflammation importante. (141)

Chez 46 patients diagnostiqués comme atteints d'ACG suite à la réalisation de BAT ou par un spécialiste sur arguments clinico-biologiques, un marquage a été retrouvé au niveau d'une ou des deux artères vertébrales chez 15 patients, 13 patients ont également un marquage au niveau d'autres artères : carotides, sous-clavières, artères axillaires, aorte thoracique, aorte abdominale, artère iliaque et/ou artère fémorale.

Sur 20 patients se plaignant de cervicalgies ou nuchalgies, 10 ont un marquage au niveau des artères vertébrales. Parmi ces derniers, 3 patients ont une complication cérébrovasculaire au niveau du territoire postérieur (2 AVC, 1 AIT). 1 patient fait un AVC au niveau du territoire antérieur. Il présente un marquage au niveau des carotides sur la TEP.

Les patients ont tous passés également un échodoppler des artères vertébrales. 8 patients sur les 15 ayant un marquage au niveau des vertébrales présentent un signe du halo échographique au niveau des vertébrales. Seuls 3 ont un signe du Halo au niveau de l'artère temporale alors qu'ils ne présentent pas de marquage au niveau du TEP.

Les auteurs considèrent que le TEP peut détecter des anomalies métaboliques plus précoces que les anomalies morphologiques mises en évidence par l'échographie. Le couplage du TEP au TDM apporte une plus-value diagnostique à cet examen. La concordance

avec la symptomatologie clinique à type de douleur occipitale ou nucale et la positivité du TEP dans tous les cas où un AVC complique l'ACG est encourageant.

D'autres études sont nécessaires pour préciser la fréquence de l'atteinte. Cet examen paraît intéressant dans le bilan des AVC si une ACG est suspectée.

3.6 LE TRAITEMENT

Les traitements de l'AVC dans l'ACG ne sont pas clairement codifiés. Il n'existe pas d'évaluation de la balance bénéfice/risque de bonne qualité pour une majorité des traitements. Ceci s'explique par le faible nombre de cas répertoriés mais aussi par la faible incidence de cet évènement sur la mortalité globale des patients atteints d'ACG.

Différentes approches thérapeutiques sont envisagées dans cette situation et leur évaluation.

3.6.1 La thrombolyse

Il n'y a pas de description de situation où une thrombolyse a été entreprise lors de la phase initiale (dans les premières 4h30 suivant la constitution de l'évènement selon les recommandations de la HAS (138)).

Mais il existe des cas de description de thrombus compliquant la sténose artérielle et des cas d'embolisation à partir de ces thrombus qui ont entraîné des AVC. Dans cette situation on pourrait imaginer une efficacité de la thrombolyse.

Le développement de technique d'imagerie permettant de visualiser rapidement cette situation et la publication de cas où la thrombolyse aurait été utilisée sont cependant indispensables pour pouvoir conclure.

3.6.2 La corticothérapie

C'est le traitement de référence de l'ACG.

➤ Le rôle des corticoïdes dans la survenue des AVC.

Devant la survenue de cas immédiatement après l'introduction du traitement, la question de la responsabilité des corticoïdes dans la survenue de l'AVC s'est posée. (149,150) Il existe plusieurs publications faisant état de la survenue d'AVC peu de temps après l'initiation de la corticothérapie. (38,42,115–118,121,122,139,150–158)(159)

Conn et al. (158) évoquent la possibilité que les corticoïdes participent à la formation de thrombose par leur absence d'effet sur le thromboxane sécrété par les plaquettes (rôle pro-agrégant plaquettaire). Cependant pour Gonzalez-Gay et al. (111) cette explication n'est pas suffisante : dans ce cas, l'acide acétylsalicylique devrait avoir une efficacité spectaculaire ce qui n'est pas le cas.

Säve-Soderberg et al. (116) font le constat dans leur étude que 3 des 4 patients ayant eu un AVC l'ont avant l'initiation de la corticothérapie et que dans le dernier cas la dose de corticoïdes reçue par la patiente est faible (10 mg de prednisone).

Zenone et al. (113) retrouvent dans leur étude 6 AVC tous survenus avant l'initiation de traitement de l'ACG. Pour ces auteurs, ce constat remet fortement en cause le fait que les corticoïdes soit à l'origine de l'AVC.

Il existe également des descriptions de situations grandement améliorées par le traitement par corticoïdes seuls ou associés à des traitements antiagrégants ou anticoagulants. (140,155) (118)

Haisa et al. (156) effectuent une revue de littérature. Ils retrouvent une durée moyenne de 10 semaines entre le début des signes cliniques d'ACG et la survenue d'un AVC. Il n'y a pas eu d'étude qui évalue une éventuelle différence de cette durée entre les patients faisant un AVC après avoir été traité par corticoïdes et ceux qui développent un AVC sans avoir été traité. Il n'y a pas non plus de preuve d'une implication des corticoïdes dans la survenue des AVC.

➤ Physiopathologie de l'action des corticoïdes

Les corticoïdes agissent par différents biais : ils peuvent participer à la régulation de l'expression de certains gènes en se liant avec des co-facteurs transcriptionnels et ainsi induire ou inhiber leur expression. Une action sur la stabilité des ARN messagers conduisant à leur destruction est aussi connue.

Ils ont également des propriétés non génomiques en se liant directement à des récepteurs membranaires. Ils peuvent induire l'apoptose de cellules effectrices du système immunitaire mais aussi avoir des effets sur la peroxydation lipidique et donc sur l'intégrité de la micro vascularisation. (98) Ces effets non génomiques ne seraient présents que lorsque la posologie des corticoïdes est supérieure à 10 mg/kg, d'où l'idée que des bolus de fortes doses de corticoïdes par voie intraveineuse pourrait avoir une efficacité majorée, la biodisponibilité étant plus importante lorsqu'ils sont administrés par voie intra veineuse. (98)

L'action des corticoïdes est étudiée chez des souris SCID avec greffes d'artères temporales de sujets atteints d'ACG.

L'injection de fortes doses de corticoïdes chez ces souris montre une baisse importante de la production de certains éléments. L'IL-1 β , l'IL-6 et la NOS-2 produits par les macrophages et les cellules géantes sont moins exprimés et pour les cytokines produites par les lymphocytes, la production d'IL-2 est inhibée. On ne note par contre qu'un effet limité des corticoïdes sur la production d'IFN- γ , l'inhibition totale de sa production n'est obtenue que pour des doses de corticoïdes équivalents à 20 mg/kg. Même à très hautes doses, les corticoïdes ne permettent pas d'obtenir la régression totale de l'infiltrat du mur vasculaire. (76) Un traitement corticoïdes prolongé est donc nécessaire pour obtenir une disparition des lésions et de la réaction inflammatoire.

Les corticoïdes agissent au niveau de la voie de signalisation de NF κ B de différentes manières. Ils augmentent la transcription d'I κ B α au niveau des cellules géantes. Cette molécule lorsqu'elle est présente se lie à NF κ B et empêche sa translocation au niveau du noyau cellulaire (76) régulant la transcription de nombreux gènes.

Au niveau des fibroblastes, une inhibition de la translocation de NF κ B est également notée suite à l'action du dexaméthasone mais il n'y a pas de modification du niveau d'I κ B α . Une action directe du dexaméthasone avec une sous unité (la sous unité p65) de NF κ B est suspectée. (76)

Il semble qu'il existe un effet synergique de l'acide acétylsalicylique et des corticoïdes sur l'inhibition de la production d'IL-1 β . (76)

➤ La posologie

L'usage de bolus de corticoïdes est admis pour les formes compliquées d'ACG, définies par la survenue de signes visuels ou de complications ischémiques sévères, nécrose du scalp de langue ou AVC. La dose habituelle est de 250 mg à 1 g IV par jour pendant trois jours. Cette posologie n'a jusqu'à présent pas montré de surcroît d'efficacité dans la limitation de la survenue de complications ischémiques ni pour les pertes de vision ni pour les AVC. (100) (99)

L'efficacité des bolus pour réduire la dose de corticoïde administrée, et leur efficacité sur la diminution du risque d'apparition d'une corticorésistance ou de rechute est discutée. (98)

La dose habituellement recommandée est de 0.7 mg/kg/jour en une prise le matin. Des essais sur des prises un jour sur 2 montrent une moins bonne efficacité sur la symptomatologie clinique. La dose doit être diminuée dès que les signes cliniques se sont amendés et que la CRP diminue de moitié si elle est élevée au moment du diagnostic. (160)

Il n'y a pas de consensus sur la dose optimale de corticoïdes à utiliser suite à la survenue d'un AVC. Même si des doutes ont été émis concernant une éventuelle implication des corticoïdes dans la survenue des AVC, leur utilisation reste consensuelle. (160).

Une posologie de 60 mg par jour de corticoïdes et une HBPM à doses curatives sont utilisés par Ahdab et al. (161) permettant une diminution des lésions au niveau des artères vertébrales. De la prednisolne 0.7mg/kg/j associée à de l'acide acétylsalicylique, du clopidogrel et dipyridamol pour le cas de Polomat et al. (155) permet également une diminution de ces lésions.

Il existe peu de descriptions d'AVC après un mois de traitement et ceux qui sont décrits surviennent lors de l'arrêt ou de la diminution de dose. Ceci plaide pour un effet protecteur différé de la corticothérapie.

Les corticoïdes doivent être prescrits dès le diagnostic d'ACG suspecté à la posologie de 0.7 mg/kg/j ou par bolus IV sur trois jours, d'autant plus que la survenue d'un AVC apparaît comme étant un facteur de risque de survenue de perte de vision définitive et que le traitement par corticoïde a fait la preuve de son efficacité pour prévenir cette complication.

3.6.3 Les antiagrégants plaquettaires

➤ Acide acétylsalicylique

La place des antiagrégants dans les AVC compliquant une ACG est discutée. En effet les résultats d'études concernant leur potentiel rôle protecteur sont discordants.

Sur le plan physiopathologique, il semble que l'acide acétylsalicylique ait un rôle intéressant. Weyand et al. (76) montrent que l'acide acétylsalicylique agit sur la voie de production de l'IFN- γ .

Une action de l'aspirine sur la voie de signalisation de NF κ B est démontrée. Par son action au niveau de I κ K β , en limitant son action sur la phosphorylation de I κ B α , il limite sa dégradation et donc empêche sa translocation nucléaire. (76) Cependant Weyand et al. ne retrouvent pas de modification de la translocation nucléaire de NF κ B au niveau des artères

temporales de patients atteints d'ACG greffées à des souris SCID après traitement par aspirine. L'aspirine n'agirait pas sur la voie de signalisation de NFκB chez les patients atteints d'ACG. (76)

Ils retrouvent après administration d'aspirine aux souris greffées, une diminution de la production de l'IFN-γ, production médiée par la voie de signalisation AP-1. Une inhibition de la voie de signalisation AP-1 est démontrée.

L'utilisation des corticoïdes entraîne une moindre production d'IL-1β et d'IL-6 par les macrophages et l'utilisation d'aspirine entraîne une diminution de la production d'IFN-γ au niveau des lymphocytes.

Une diminution de production d'IL-1β plus importante chez les souris traitée de manière concomitante par ASA et corticoïdes a été mise en évidence alors que l'addition de la diminution observée avec la prise de l'un ou l'autre de ces traitements de manière isolée est moindre : l'effet des corticoïdes et de l'acide acétylsalicylique est donc synergique dans le cadre de cette expérimentation.

Il n'y a pas d'essai clinique visant à évaluer l'efficacité de l'acide acétylsalicylique chez les patients atteints d'ACG.

Les essais qui évaluent l'acide acétylsalicylique sur les AVC compliquant une ACG sont des essais rétrospectifs établis dans le but de montrer un éventuel effet protecteur en prévention primaire du risque de survenue d'AVC.

Nesher et al. (134) et Lee et al. (109) mettent en évidence une réduction du risque de survenue d'AVC chez les patients préalablement traités par aspirine et chez qui le traitement a été maintenu une fois le diagnostic d'ACG posé et la corticothérapie initiée.

Salvarani et al. (110) par contre constatent une augmentation du risque de survenue de complications ischémiques céphaliques chez les patients traités par acide acétylsalicylique.

Les résultats sont discordants mais toutes ces études sont des études rétrospectives et les patients traités l'étaient pour une autre pathologie avant le diagnostic d'ACG. Des études prospectives sont nécessaires pour évaluer l'éventuelle utilité de l'acide acétylsalicylique.

Les AVC survenant principalement jusqu'à la fin du premier mois de traitement, un traitement limité d'un mois par aspirine peut être suffisant. Des descriptions de sténoses persistantes au niveau des artères vertébrales 12 mois après la survenue de l'AVC (42) peuvent faire discuter l'intérêt du maintien d'un traitement préventif au long cours. Aucune évaluation concernant la durée optimale du traitement n'est disponible.

Effet secondaires

La prise d'acide acétylsalicylique potentialise le risque d'hémorragies digestives. Une méta-analyse intégrant 6 études et 6 300 patients rapporte un taux de 1% d'hémorragie gastro-intestinale non fatale. (162)

Nesher et al., dans leur étude, retrouvent une hémorragie gastro-intestinale chez 1.4% des patients traités par aspirine, alors que 7% des patients non traités par aspirine en sont victimes. (134) Un doute existe quant au rôle des corticoïdes dans la survenue d'hémorragie digestive mais les données publiées sont discordantes. (163) Des études concernant le risque hémorragique digestif chez les patients prenant des corticoïdes et de l'acide acétylsalicylique de manière concomitante sont nécessaires pour appréhender ce risque au mieux.

Une augmentation des chiffres de créatinine et de l'urée chez les patients âgés traités par de faibles doses d'aspirine sont également rapportées. (134)

➤ Clopidogrel et dipyridamole

Certains auteurs (155) rapportent l'utilisation de Plavix et/ou de dipyridamole associés ou non à l'acide acétylsalicylique à faible dose chez les patients victimes d'un AVC compliquant une ACG. Aucune évaluation sur une large série de patients n'a été réalisée. La place de ces traitements dans la prise en charge de l'AVC compliquant une ACG n'est pas définie actuellement. Les données disponibles font préférer l'utilisation de l'acide acétylsalicylique du fait de son action démontré in vitro sur la diminution de la production d'IFN- γ au niveau des lésions artérielles d'ACG.

3.6.4 Les anticoagulants

Certains traitements anticoagulants ont été utilisés : HBPM à dose curative, héparine IV puis AVK, (42,115,161). Aucun essai n'évalue leur efficacité dans cette indication.

Lee et al. retrouvent une réduction du risque de survenue de complications ischémiques sévères chez les patients traités par anticoagulant avant la survenue de l'AVC dans une étude rétrospective. (109)

Un rôle anti inflammatoire des HBPM est connu. Cependant il n'est pas établi que les lésions secondaires à l'ACG soit secondaire à l'inflammation.

La place des anticoagulants chez les patients faisant un AVC lorsqu'il complique une ACG n'est pas définie.

Boettinger et al. proposent leur utilisation lorsque des signes de perturbations hémodynamiques secondaires aux sténoses artérielles sont mis en évidence. (42)

3.6.5 Les immunosuppresseurs

➤ Méthotrexate

L'utilité du méthotrexate dans le traitement de l'ACG est au mieux modeste. Pour le traitement des AVC, il n'y a pas d'étude de l'efficacité de ce traitement.

➤ Azathioprine

Un seul cas d'utilisation de l'azathioprine pour traiter un AVC compliquant une ACG est rapporté. (152)

➤ Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide n'est pas un traitement habituel de l'ACG, néanmoins il a été utilisé par plusieurs équipes dans le cas de suspicion d'atteinte intra-cérébrale.

Le cyclophosphamide est un traitement indiqué dans le cas de vascularite primitive du système nerveux central. (164) L'utilisation du cyclophosphamide à la dose habituellement utilisée pour traiter les patients atteints de vascularite primitive du système nerveux central, dans cette indication n'a pas eue d'efficacité remarquable : les sténoses vertébrales se sont aggravées avec apparition d'une occlusion au niveau des deux artères vertébrales pour le patient décrit par Ruegg et al. (117) Le patient traité par cyclophosphamide décrit par Salvarani et al. est décédé (118). Les deux patients décrits par Emerson et al. ayant une atteinte artérielle au niveau des artères vertébrales principalement sont décédés des suites de la poursuite des infarctus cérébraux malgré le traitement par corticoïdes et

cyclophosphamide. (165) Le patient décrit par Boettinger est décédé. (42) Le patient décrit par Chausson et al ; a reçu du cyclophosphamide après une pose de stent et s'est amélioré. (125)

Ce traitement ne fait pas la preuve de son utilité chez les patients atteints d'ACG n'ayant pas fait d'AVC, mais une vascularite primitive du système nerveux central ne doit pas être méconnue.

3.6.5 L'Immunothérapie

➤ Anti TNF α

Aucun essai n'a été fait chez des patients ayant eu un AVC et les connaissances actuelles ne placent pas le TNF- α parmi les cytokines prépondérantes au niveau de la physiopathologie de la lésion de la paroi cellulaires. Par ailleurs, les essais réalisés chez les patients n'ayant pas présenté de complication ischémique d'ACG ne sont pas concluants. Morianu et al. décrivent un cas d'utilisation de l'etanercept chez un patient ayant fait un AVC suite à une atteinte bilatérale au niveau des vertébrales sans succès thérapeutique, le patient est décédé. (166)

➤ Anti IL-6

Le taux d'IL-6 a plutôt tendance à être diminué chez les patients victimes d'AVC ou de complication céphalique de la pathologie. Actuellement les patients présentant des complications ischémiques graves sont exclus des essais cliniques de ce traitement. Il n'y a donc pas de données disponibles.

➤ Anti IL-1

L'anakinra est actuellement utilisé dans la maladie de Still et le syndrome de muckle Weiss avec efficacité. Son action chez des patients atteints d'ACG corticorésistante semble intéressante. Il n'y a pas eu d'essai réalisés chez les patients atteints d'ACG ayant fait un AVC.

3.6.6 L'angioplastie et la pose de stent

L'angioplastie est un traitement utilisé dans certaines vascularites atteignant les artères de gros calibre. Dans la maladie de Takayasu ou le syndrome de Kawasaki, l'angioplastie au niveau du tronc artériel brachio-céphalique ou des artères sous-clavières peut être proposée. (152)

L'angioplastie et la mise en place de stent est possible au niveau des artères carotides internes et vertébrales y compris dans leur portion intracrânienne bien que son évaluation dans l'athérosclérose ne la place pas comme une technique de première intention. (167)

Dans l'ACG, deux cas d'angioplastie au niveau de l'artère axillaire et de l'artère mésentérique ont été entrepris avec succès. (152)

Un cas d'angioplastie carotidienne et pose de stent chez un patient diagnostiqué comme ayant un AVC compliquant une ACG est décrit chez une patiente de 78 ans qui a fait

un AVC 19 jours après l'introduction d'un traitement par corticoïdes 0.7mg/kg/j et aspirine 160 mg. Les examens d'imagerie (angioTDM et ARM) retrouvent des sténoses serrées au niveau de l'extrémité terminale des deux carotides internes. (125) Les symptômes et les lésions vues sur l'IRM cérébrale s'aggravant malgré l'adjonction d'un second antiagrégant plaquettaire, le clopidogrel et l'augmentation de la dose de corticoïdes avec injection de bolus de méthylprednisone 120 mg/j pendant 3 jours. Une procédure de radiologie interventionnelle est faite 26 jours après le premier AVC symptomatique. L'angiographie per opératoire confirme la présence de sténoses proximale et distale au niveau de la carotide interne à droite et à gauche. Une dilatation simple est faite au niveau des sténoses distales et un stent est mis en place au niveau des sténoses proximales des deux côtés. Le résultat de ces gestes est satisfaisant avec des sténoses résiduelles inférieures à 30%. A l'issue de la procédure, l'état clinique de la patiente s'est amélioré avec une bonne tolérance de l'orthostatisme et une régression du déficit moteur. (125)

Un cas de recours à l'angioplastie avec pose de stent est également rapporté au niveau des artères vertébrales. (152) Les auteurs décrivent le cas d'une patiente chez qui un diagnostic d'ACG est posé deux mois après un diagnostic de myasthénie ophtalmique, chez une patiente traitée par faible dose de corticoïdes et prostigmine. Elle présente des signes cliniques typiques d'ACG, un syndrome inflammatoire biologique, la survenue d'un AVC cérébelleux bilatéral et une BAT bilatérale positive. L'ARM révèle une occlusion de l'artère vertébrale gauche au niveau de la portion V3-V4 et une sténose serrée de l'artère vertébrale droite au niveau de la jonction V3-V4. Le calibre des deux artères vertébrales apparaît comme irrégulier sur l'ensemble de leur trajet. Un traitement par Bolus de Méthylprednisone 1g par jour pendant trois jours suivi de prednisone 50 mg/j est entrepris. Suite à la constatation de troubles de l'équilibre et d'une chute, une IRM cérébrale met en évidence une progression des lésions ischémiques cérébelleuses et l'ARM retrouve une occlusion de l'artère vertébrale droite au niveau de la jonction V3-V4, confirmée par angiographie. Un traitement par Azathioprine 50mg/ jour est introduit. Devant l'apparition d'une hémiplégie d'une dysarthrie et d'une paralysie faciale gauche, une procédure de radiologie interventionnelle est entreprise en urgence : une angioplastie et la pose de trois stents au niveau de l'artère vertébrale droite. A la suite de ce geste le traitement par azathioprine est interrompu et un traitement par cyclophosphamide est introduit. Un mois après l'angioplastie et la mise en place de stent, l'état clinique de la patiente s'améliore, elle n'a pas présenté d'aggravation.

Les auteurs dans les deux publications (152)(125) proposent d'envisager le recours à l'angioplastie et la pose de stent dans le cas d'AVC compliquant une ACG non contrôlé par le traitement médical.

Le faible nombre de cas rapporté, le fait que la procédure ne soit pas dénuée de risque (167) ne permet pas d'évaluer la balance bénéfice/risque de cette attitude.

4. DISCUSSION

Après synthèse de la littérature concernant les AVC compliquant une ACG, il apparaît que cette complication est rare mais doit être identifiée pour éviter de méconnaître le diagnostic et ne pas retarder l'initiation d'un traitement.

Nous allons confronter nos cas cliniques avec les données de la littérature et discuter la prise en charge pour essayer d'identifier une attitude consensuelle si elle existe.

N° du cas	Patient Age lors du diagnostic)	Signes cliniques initiaux	Résultat biologique au diagnostic de l'ACG	Durée entre le début de la corticothérapie et l'AVC	Localisation de l'AVC sur IRM	Résultat de l'ARM ou Angio TDM	BAT	Traitement	Evolution
1	M. 64 ans	P -Céphalée -AVC du tronc	CRP 83, VS 105mm	non traite	Tronc cérébral	Non fait echo sans particularité	Positive	Acide acétylsalicylique 160 mg puis prednisone 20mg/j 3 mois après l'AVC	Récupération totale
2 (1er AVC)	Mme 73 ans	C -Céphalée -PPR -Claudication de la mâchoire -Hyperesthésie du cuir chevelu	CRP 61, VS 80mm	44 jours	Cérébelleux gauche	Thrombose bilatérale des artères vertébrales, thrombose du tronc basilaire au niveau de sa portion initiale	Positive	methylprednisolone 250 mg bolus 3 jours; HBPM curatif 15j puis 60mg per os; acide acétylsalicylique, clopidogrel après 15j lors arrêt HBPM	AVC 25j plus tard
2 (2 ^{ième} AVC)	Mme 73 ans	C -Céphalée -PPR -Claudication de la mâchoire -Hyperesthésie du cuir chevelu		69 jours	Cérébelleux droit	Lésion identique à celle de l'examen précédent et thrombose terminale du tronc basilaire		prednisolone 60 mg, acide acétylsalicylique 160mg, fluindione	Syndrome cérébelleux sequellaire
3	M. 66 ans	S -AVC -Anévrisme de l'aorte	CRP 142mg/L	non traité	Tronc cérébral	Discrète athéromatose carotidienne	Positive	prednisolone 80 mg	Ataxie sequellaire
4	M. 75 ans	L -Céphalée -Amaurose transitoire -Claudication de la mâchoire -Hyperesthésie du cuir chevelu	CRP 124, VS 77mm	non traité	Cérébelleux droit	Occlusion de l'artère vertébrale droite jusque dans sa portion V4	Positive	Methylprednisolone bolus 1g pdt 3j, acide acétylsalicylique 75mg, HBPM preventif	Ataxie modérée

Tous les patients rapportés répondent aux critères de classification de l'ACR et ont une BAT positive.

La destruction de la LEI est décrite pour les patients des cas n° 1, 2 et 3. Chez le patient 4 un infiltrat inflammatoire lymphoïde et de très nombreuses cellules géantes sont présentes.

Dans les quatre cas, le diagnostic d'ACG est certain.

4.1 L'IMPUTABILITE DE L'AVC A L'ACG

4.1.1 Séquence temporelle entre l'apparition des signes cliniques, introduction du traitement par corticoïdes et survenue de l'AVC.

Les AVC compliquant une ACG surviennent le plus fréquemment entre le moment où les signes cliniques initiaux de l'ACG apparaissent, et quatre semaines après l'introduction de la corticothérapie, l'AVC peut également être le signe clinique initial révélant l'ACG.

L'AVC est survenu dans cette période pour les patients des cas n° 1, 3 et 4.

Certains auteurs (38,111,113) considèrent que l'AVC est imputable à l'ACG du fait de sa survenue dans cette période. La seule séquence temporelle est considérée comme un argument suffisant.

Il existe des descriptions de cas de survenue d'AVC plus d'un mois après l'initiation du traitement.

En effet, la patiente 2 fait un AVC 45 jours après l'introduction de la corticothérapie.

Dans cette période, les AVC sont moins probablement liés à l'ACG. Gonzalez Gay et al. (111) remarquent que la proportion d'AVC postérieurs est moins importante dans ce cas, ce qui est mis en évidence dans une étude réalisée préalablement par Pego-Reigosa et al. (133) ou encore dans l'étude de Caselli et al. (39)

Dans la littérature, les AVC survenant plus d'un mois après l'introduction de la corticothérapie sont considérés comme secondaires à l'ACG uniquement si des signes cliniques ou biologiques d'ACG actives sont présents (112), ou si une ACG active est mise en évidence au niveau d'une BAT (118).

Pour la patiente 2, l'AVC est considéré secondaire à l'ACG car il survient peu de temps après la période de fréquence maximale ; sa topographie est postérieure, il existe une zone hypoéchogène au niveau de l'échographie des carotides entraînant un doute sur une atteinte artéritique, il n'existe pas d'argument en faveur d'un diagnostic différentiel. La dose de corticoïdes est faible.

4.1.2 Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels de l'ACG comme cause de l'AVC sont les causes les plus fréquentes d'AVC : les cardiopathies emboligènes, l'athérosclérose, éventuellement certaines coagulopathies. Un bilan doit être réalisé pour éliminer ces diagnostics, d'autant plus que l'AVC survient en dehors de la période de risque maximale.

Dans des études de cas, les auteurs détaillent le bilan diagnostique réalisé lors de survenue de l'AVC.

Solans-Laqué et al. (115) s'assurent avant d'incriminer l'ACG que les causes les plus fréquentes d'ACG sont exclues. Ils considèrent que :

- l'absence de facteur de risque cardio-vasculaire, associée à une élévation de la VS et une normalité de l'échoDoppler des troncs supra-aortiques entraîne une probabilité faible d'athérosclérose.
- Un ECG sans anomalie et une échographie trans-œsophagienne sans particularité éliminent une cause cardio-embolique
- une normalité des dosages de protéine S, anti thrombine III, homocystéine, absence de mutation du facteur V Leiden, et absence d'Ac anti-cardiolipine permet d'exclure une hypercoagulabilité

Si une vascularite intra-cérébrale est suspectée, ils considèrent que l'absence de lésion au niveau des artères proximales au niveau de l'ARM ou de l'angiographie cérébrale et que la présence de multiples lésions au niveau des artères intra-cérébrales permettent de retenir une artérite intra cérébrale. (Dans le cas de l'athérosclérose il est rare que les lésions touchent uniquement les artères intra-cérébrales).

Une positivité de la BAT et une régression des symptômes sous corticoïdes confirment leur diagnostic.

On remarque toutefois que des Ac anti-cardiolipine sont présents dans 30% des cas chez des patients atteints d'ACG. (35)

Un bilan à la recherche de diagnostics différentiels est fait pour tous les patients, il est recommandé lors de la survenue d'un AVC. (138)

Dans le cas du patient 1, des facteurs de risque cardiovasculaires sont présents. Le bilan étiologique ne retrouve pas d'argument en faveur d'une cardiopathie emboligène ; la topographie de l'AVC (territoire vertébro-basilaire) et l'absence de lésion évocatrice d'athérome au niveau de l'écho des TSA plaident pour un lien de causalité entre l'AVC et l'ACG.

Chez la patiente n° 2, le diagnostic d'AVC secondaire à une ACG est retenu devant un AVC survenant au niveau du territoire postérieur avec une atteinte bilatérale des artères vertébrales, situation exceptionnellement rencontrée dans le cas d'atteinte athéromateuse (117) et devant une échographie mettant en évidence un œdème de paroi compatible avec une vascularite.

Pour les patients 3 et 4, le bilan ne met pas de diagnostic différentiel en évidence et l'AVC survient dans la période de risque maximale. L'imputabilité de l'ACG est établie.

Devant un AVC suspect de compliqué une ACG, des examens permettront d'éliminer les principaux diagnostics différentiels (168) :

- La réalisation d'un ECG et d'une surveillance scopique durant 48h ou d'un holter ECG pour éliminer une FA paroxystique est utile.
- Une échographie trans-thoracique permet de rechercher un trouble de la cinétique pariétale myocardique, un foramen ovale persistant, une valvulopathie.
- Une échographie trans-œsophagienne permet d'éliminer une athéromatose de la crosse aortique, un thrombus au niveau de l'auricule, un foramen ovale perméable.
- Eventuellement un bilan de coagulation : TP et TCA

L'interrogatoire et le bilan biologique, rechercheront des facteurs de risque cardio-vasculaires.

Lorsque l'AVC survient entre l'apparition des signes cliniques d'ACG et un mois après l'initiation de traitement par corticoïdes, en l'absence d'une forte probabilité en faveur d'un diagnostic différentiel, le diagnostic d'AVC compliquant une ACG peut être retenu.

Lorsque l'AVC survient plus d'un mois après l'introduction de la corticothérapie, les diagnostics différentiels doivent être éliminés, une activité de l'artérite doit être mise en évidence par la constatation d'un syndrome inflammatoire biologique ou de signe clinique fortement évocateur. Dans l'idéal, une preuve de l'atteinte artéritique au niveau des artères concernées doit être obtenue. Actuellement seule l'échographie a montré une capacité à apporter cette preuve chez un nombre conséquent de patients.

Des espoirs sont permis pour l'utilisation de la TEP au FDG et de l'IRM haute résolution.

4.1.3 Le type d'atteinte au niveau de l'artère conduisant à un AVC lorsqu'il complique une ACG

Des auteurs évoquent la possibilité d'une accélération des lésions athéromateuses par l'inflammation. (110,133) Cependant le fait il n'y ait pas de démonstration claire de l'influence des facteurs de risque cardio-vasculaires comme facteurs de risque de faire un AVC lorsque l'on est atteint d'une ACG, les études de Mackie et al. (114), de Nesher et al. (134) ne retrouvent pas de lien statistique significatif entre ces deux paramètres. Ces arguments mettent en doute l'action de l'inflammation sur l'athérosclérose. De plus la physiopathologie de la sténose artéritique est comme nous l'avons vu, très différente de celle de la plaque d'athérome.

Tervaert et al. (135), dans leur revue de littérature, retrouvent peu d'arguments en faveur d'une aggravation des lésions d'athérosclérose chez les patients atteints d'ACG. La mortalité à long terme n'est pas augmentée ; le nombre de cardiopathies ischémiques à distance de la pathologie n'est pas plus important chez les témoins ; dans une étude, l'épaisseur média intima mesurée à l'échographie au niveau des carotides est moins importante chez les patients atteints d'ACG que chez les témoins et il n'y a pas plus de plaques au niveau carotidien chez les patients que chez les témoins ; toutes ces observations ne plaident pas en faveur d'une aggravation de l'artériosclérose.

Il ne fait pas de doute que les AVC compliquant une ACG soient exclusivement la conséquence de l'atteinte artéritique. Dans le cadre de l'ACG il est peu probable que l'inflammation participe à la majoration de lésions athéromateuses préexistantes.

La mise en évidence de l'atteinte artéritique au niveau des artères à destination cérébrale dans le territoire de l'AVC est donc un argument fort pour conclure à un AVC compliquant une ACG.

4.1.4 La visualisation de l'atteinte artéritique

Plusieurs techniques d'imagerie peuvent mettre en évidence une atteinte artéritique au niveau des artères carotides ou vertébrales.

Pour les artères intra-cérébrales, nous ne disposons actuellement d'aucun moyen non invasif de mise en évidence de l'atteinte et de ses lésions spécifiques. Seules les techniques ayant permis de mettre en évidence une atteinte artéritique spécifique seront discutées. Les

techniques d'ARM et d'angioTDM au temps tardif décrites par Boettinger et al. (42) ne seront pas évoquées faute d'étude permettant une description du type d'atteinte.

L'écho Doppler des artères à destination cérébrale :

Cet examen permet de visualiser les vertébrales dans leur portion V1 et V2, éventuellement V0 et les carotides internes. (42,141,142) Il met en évidence l'atteinte artéritique avec l'identification de signes spécifiques au niveau de territoire atteint ayant entraîné un AVC. La plupart des auteurs s'accordent à dire que l'échographe doit être formé à l'examen des atteintes de vascularite au niveau des artères cervicales pour mettre en évidence un signe du halo avec une bonne sensibilité. (50,53,142)

Garcia-Garcia et al. (142) réalisent un échoDoppler systématique des carotides, des artères vertébrales et un Doppler transcrânien chez 1 237 patients victimes d'AVC depuis moins de 24h. Ils identifient 5 patients atteints d'ACG avec une atteinte au niveau des artères vertébrales. Un signe du Halo est également présent chez tous les patients au niveau des artères temporales. Les BAT sont positives pour les 5 patients. Les auteurs ne décrivent pas dans leur étude de cas d'AVC au niveau du territoire vertébro-basilaire compliquant une ACG avec une échographie normale. Des descriptions de mise en évidence de signe du Halo au niveau des artères carotides sont également faites. (42)

Cet examen présente plusieurs avantages : disponible, peu coûteux fréquemment utilisé dans le bilan d'un AVC ischémique.

Il permet de visualiser l'atteinte artéritique et son retentissement sur le calibre de la lumière artérielle et sur la cinétique du flux sanguin.

L'échoDoppler a également des limites dans cette indication. Les atteintes touchant les segments les plus profonds des artères cérébrales ne sont pas visualisables autrement que par leur éventuel retentissement hémodynamique. Seul un opérateur formé détectera un signe du halo avec une bonne sensibilité. (50,53,141) La différence avec une dissection au niveau des artères vertébrales est difficile. (142,143)

La TEP au FDG couplé ou non au TDM :

La TEP couplé ou non au TDM a montré un marquage au niveau des artères vertébrales chez les trois patients ayant fait une complication ischémique cérébrales (AVC ou AIT). Il n'y a par contre qu'une seule étude concernant l'utilisation de la TEP pour détecter une atteinte au niveau des artères vertébrales. (126) L'utilité de cet examen doit être démontrée sur de plus large série de patients.

Cet examen est peu disponible et coûteux. Il est possible que sa sensibilité soit diminuée lors de l'utilisation de corticoïdes. Il ne permet pas l'étude morphologique de l'artère.

L'IRM haute résolution :

L'IRM haute résolution avec des appareils à 3 tesla permet de visualiser la paroi des artères carotides et vertébrales et d'étudier la stabilité de plaques d'athérome.

Haisa et al. décrivent un cas d'AVC ischémique au niveau du territoire vertébro-basilaire chez un patient. L'IRM au niveau de la séquence STIR permet de mettre en évidence des lésions sténosantes concentriques au niveau des artères vertébrales. (156) Aucune étude n'a pour l'instant permis de caractériser l'atteinte artéritique ni d'évaluer la performance de cet examen pour identifier les atteintes artéritiques.

La limite principale de cet examen est la faible disponibilité des appareils d'IRM 3 tesla en France.

Dans le cas de nos patients, des lésions suspectes d'être secondaires à une atteinte artéritique est mise en évidence au niveau de l'échoDoppler des carotides pour la patiente 2 chez qui l'ACG était connue et au niveau de l'échographie de l'aorte du patient 3. Chez ce patient il n'a pas été fait d'échographie au niveau de l'artère temporale suite à la découverte de la probable aortite. La méconnaissance de l'imputabilité de l'AVC à l'ACG, l'absence d'indication de l'échographie de l'artère temporale pour poser le diagnostic de certitude d'ACG peut expliquer le fait que l'échographiste n'est pas réalisé cet examen. Dans le cas d'une découverte d'ACG au décours d'un AVC, il apparaît pourtant que les arguments amenés par l'échoDoppler peuvent permettre de suspecter plus vite le diagnostic et d'éviter un retard à l'initiation du traitement.

Pour le patient 3 chez qui aucune lésion n'est visible au niveau des artères vertébrales, la réalisation d'un TEP scan peut être discutée. Le CH Dax ne dispose pas de l'appareillage nécessaire pour la réalisation de cet examen. La sensibilité de cet examen pouvant être modifiée par la mise en route de la corticothérapie, il semble plus logique de réaliser cet examen le plus rapidement possible. Cependant le transport et la réalisation d'un examen long (environ 1h d'acquisition) n'est pas facile pour un patient relevant d'une hospitalisation en UNV.

Il semble indispensable de préciser la sensibilité de cet examen et le temps nécessaire à la corticothérapie pour rendre le signal indétectable par des études pour poser les indications de cet examen surtout lorsqu'un transport du patient est nécessaire.

La disponibilité des IRM haute résolution en France actuellement est telle qu'il est difficile de lui octroyer une place dans la prise en charge des patients victimes d'AVC. Cet examen n'a pas été envisagé pour nos patients.

Pour les patient 1 et 4, devant la mise en évidence de lésions non spécifiques mais compatibles avec une atteinte artéritique, et la forte probabilité de lésion artéritique, il n'apparaît pas indispensable de chercher à visualiser une atteinte spécifique pour pouvoir conclure que l'AVC complique une ACG.

4.1.5 Cas dans lequel le diagnostic d'ACG est méconnu ou inconnu

Lorsqu'un AVC survient et que le diagnostic d'ACG n'est pas connu, deux cas de figures sont distingués. Il est possible que le diagnostic soit suspecté avant que cette complication ne survienne, ou qu'il soit totalement méconnu. Plusieurs descriptions de cas montrent que l'AVC peut être un des symptômes initiaux de la maladie.

Dans le cas de notre patient 4, le diagnostic d'ACG est suspecté, l'interrogatoire et le bilan biologique doivent rechercher des arguments en faveur du diagnostic d'ACG. La BAT doit être pratiquée sans retarder l'initiation du traitement, la probabilité d'avoir une biopsie négative restant faible surtout dans les premiers temps qui suivent la prise de corticoïdes. (35)

Dans le cas où la pathologie n'est pas suspectée, il est arrivé que le diagnostic soit méconnu et découvert au cours d'une autopsie. (122,169)

Il est possible que les signes généraux soient peu présents et que l'AVC constitue le symptôme initial de l'ACG, pour cette raison Zenone et al. proposent de rechercher systématiquement un syndrome inflammatoire biologique par un dosage de la CRP et/ou une détermination de la VS chez tous les patients âgés de plus de 50 ans faisant un AVC. (113)

Un syndrome inflammatoire n'est pas habituel à la phase aigüe d'un AVC.

Devant un syndrome inflammatoire chez un patient âgé, l'interrogatoire et l'examen clinique devra en premier lieu rechercher une infection. (170)

Si le diagnostic n'est pas apporté par les données d'interrogatoire, des examens complémentaires sont réalisés : (170)

- Hemogramme, bilan de coagulation, bilan hépatique, électrophorèse des protéines, dosage du fibrinogène éventuellement pro calcitonine.
- ECBU
- Ponction lombaire
- Radiographie thoracique, scanner des sinus, panoramique dentaire
- Echographie abdominale.

En l'absence d'infection et devant un syndrome inflammatoire chez le sujet âgé, en l'absence de diagnostic à l'issue du premier bilan, un TDM TAP ou la réalisation d'une BAT sont les examens ayant le plus grand rendement diagnostique. (170) Ainsi la découverte d'un syndrome inflammatoire biologique devrait conduire au diagnostic d'ACG soit par la constatation de la présence d'un ensemble de signes compatibles avec le diagnostic soit au cours de l'exploration du syndrome inflammatoire.

Dans le cas du patient 3, la VS et la CRP étaient augmentées. Une infection a été éliminée initialement. Peu de signes cliniques d'ACG étaient retrouvés. La découverte d'une aortite lors de l'échographie a conduit immédiatement à la réalisation d'une BAT bilatérale et à poser le diagnostic.

Dans le cas du patient 1, il n'y a pas eu de dosage de la CRP ni de détermination de la VS initialement. Le patient présentait uniquement des céphalées. Ce symptôme n'a pas été considéré comme un point d'appel pour rechercher une ACG, des céphalées postérieures étant présente dans 20% des cas lors d'une atteinte athéromateuse des artères vertébrales. (117)

Le diagnostic a été suspecté après la découverte du syndrome inflammatoire biologique 15 jours après la survenue de l'AVC.

Il est probable que l'obtention d'une BAT positive soit fréquente chez ces patients.

Deux études retrouvent un risque moins important de développer une complication ischémique sévère chez les patients atteints d'ACG lorsque la BAT est négative. (171,172) Il est donc possible que les patients ayant un AVC n'aient que rarement une BAT négative bien que des cas de description de cette situation existent. Zenone et al. comparent la proportion d'AVC survenant parmi les patients qui dans leur groupe ont un AVC avec une BAT positive (5/68) ou une BAT négative (1/30). La différence entre ces deux groupes n'est pas significative. (113) La biopsie doit être faite de manière systématique. Il n'y a pas actuellement d'attitude diagnostique qui est une spécificité et une sensibilité telles qu'elle permette un diagnostic de certitude en dehors de la réalisation de la biopsie temporale.

Il est possible de conclure à une ACG même en l'absence de positivité de la BAT sur des critères cliniques et biologiques avec une probabilité d'erreur acceptable.

Il apparaît donc que chez les patients victimes d'AVC, lorsqu'une ACG est suspectée, la BAT doit être faite sans délai. Lorsque l'ACG n'est pas suspectée, une détermination de la VS et un dosage de la CRP devraient permettre de ne pas méconnaître le diagnostic.

La sensibilisation des médecins amenés à prendre en charge des patients atteints d'AVC au fait que l'ACG est une étiologie possible de l'AVC et une bonne connaissance de la clinique et des éléments paracliniques de cette pathologie peuvent permettre de limiter les risques de méconnaître le diagnostic.

4.2 QUEL TRAITEMENT PROPOSER ?

Devant le diagnostic d'AVC secondaire à une ACG, le traitement doit être débuté le plus tôt possible. (113,142)

Les AVC surviennent jusqu'à un mois après l'introduction du traitement et exceptionnellement au-delà. Il est probable que les corticoïdes aient un rôle protecteur par rapport à la survenue de cet événement à long terme.

Le fait d'avoir présenté un AVC est un facteur de risque probable de présenter une perte de vision définitive. (112) La protection conférée par les corticoïdes étant beaucoup plus rapide pour les atteintes visuelles, l'initiation du traitement est une urgence.

Un rôle de la corticothérapie dans la survenue de l'AVC est suspecté par certains auteurs mais aucune démonstration n'a été faite et de nombreux cas d'AVC surviennent en dehors de toute corticothérapie, (113,116).

Dans le cas de nos patients l'AVC ne survient après l'introduction de la corticothérapie que dans le cas n°2, les autres patients ne prenaient pas de traitement immunosuppresseur au moment de la survenue de l'AVC.

Il n'y a pas de consensus quant au traitement des patients atteints d'ACG compliquée d'un AVC. L'attitude thérapeutique est donc empirique. (97)

L'utilisation de bolus de corticoïdes est admise dans les cas où des complications ischémiques surviennent sans qu'il y ait de preuve de l'efficacité de cette attitude pour réduire la survenue de ces complications. (99) Nous avons vu que seul des bolus IV de 1g de méthylprednisone pendant trois jours montrent dans une étude une réduction du nombre de récurrence de l'ACG et permettent une réduction plus rapide de la dose de corticoïdes orale. (100)

L'EULAR recommande l'administration de fortes doses de corticoïdes (1 mg/kg/j sans excéder 60mg/j) pendant un mois puis une diminution progressive de la posologie. Zenone et al. utilisent chez les patients ayant une ACG, une posologie de prednisone de 1mg/kg/j et de l'acide acétylsalicylique. Ils ne notent pas de récurrence d'AVC au cours du suivi de leurs patients. Pour les patients n'ayant pas de complication, ils déclarent utiliser des doses de 0.5 à 0.7 mg/kg/jour d'équivalent prednisone associées à une prescription d'acide acétylsalicylique à la phase initiale du traitement. (113)

L'utilisation de traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant est discutée. L'EULAR recommande l'administration d'acide acétylsalicylique chez tous les patients atteints d'ACG (recommandation de grade C) pour prévenir le risque de survenue de complication ischémique. (97)

Une étude montre que le fait de prendre un traitement antiagrégant plaquettaire ou anti vitamine K réduit le risque de développer des complications ischémiques de l'ACG. (109) Morianu et al. (166) rapportent un cas d'AVC compliquant une ACG avec aggravation survenant malgré un traitement anticoagulant. Il y a également des descriptions d'AVC survenant chez des patients traités par corticoïde 1 mg/kg/j et acide acétylsalicylique. (173) Weyand et al. (76) montrent un effet synergique entre les corticoïdes et l'acide acétylsalicylique pour réduire le taux d'IL-1 β produit et un effet de l'acide acétylsalicylique sur l'inhibition de la production d'IFN- γ , cytokine impliquée dans l'hyperplasie intinale et la survenue de complication ischémique. Boettinger et al. (42) proposent de traiter les patients ayant un AVC compliquant une ACG par corticoïdes et acide acétylsalicylique et de traiter par anticoagulants les patients ayant des perturbations de l'hémodynamique au niveau de la circulation cérébrale.

Quant à l'usage des immunosuppresseurs, Rüegg et al. (117) proposent de traiter tous les patients ayant une artérite intra-crânienne par cyclophosphamide, ce traitement étant la référence dans le cas des vascularites primitives du système nerveux central. (174) Cependant ce traitement n'a pas montré une balance bénéfice/risque favorable chez les patients atteints d'ACG. (175) Des cas d'utilisation d'azathioprine sont également rapportés (152) sans preuve d'efficacité de ce traitement ni comme traitement de l'ACG ni comme traitement de l'ACG (160) compliqué d'AVC. Le méthothrexate n'a pas montré d'efficacité importante dans cette situation non plus. (142)

Pour les biothérapies, le tocilizumab comme nous l'avons vu n'est probablement pas un traitement à envisager chez les patients ayant un AVC compliquant une ACG du fait de la réduction chez ces patients du taux d'IL-6, tant au niveau du sang circulant que des lésions temporales.

L'utilisation de l'anakinra n'est pas rapporté, une évaluation de son efficacité est souhaitable, son mécanisme d'action sur l'IL-1 laissant présager une possible efficacité.

Deux cas d'angioplastie et pose de stent (un au niveau des artères carotides (125), un au niveau d'une artère vertébrale (152)) sont rapportés avec une efficacité du traitement. Le nombre de patients traités est très insuffisant pour pouvoir émettre une hypothèse quant à l'intérêt de ces traitements.

Parmi nos patients, tous ont été traités par corticothérapie dès le diagnostic d'ACG posé.

Dans le cas de la patiente n°2, l'AVC survient 45 jours après l'introduction d'une corticothérapie à faible dose : prednisone 20mg/j (plus d'un mois après l'initiation de la corticothérapie). La posologie de prednisone était faible : 20mg /j. Il existe d'autre cas décrits où les AVC surviennent tard au cours de l'évolution de la pathologie après la décroissance des doses (112) ou alors qu'ils sont traités par faibles doses de corticoïdes pour une autre étiologie. (115) Il apparait donc probable qu'une dose inférieure à 0.7 mg/kg/jours d'équivalent prednisone soit trop faible pour prévenir le risque de survenue d'un AVC. L'absence de facteur de risque identifié de la survenue d'AVC chez les patients atteints d'ACG tend à faire penser que tous les patients atteints d'ACG doivent être traités initialement avec des doses fortes de corticoïdes.

Le patient n°1, pour qui la corticothérapie n'est débutée que deux mois après la survenue de l'AVC, a reçu une dose initiale de 20 mg de prednisone également. Cette dose est sans doute trop faible même si aucune complication n'est survenue depuis.

Les Patients 3 et 4 ont été traités à la dose couramment admise comme efficace.

Concernant les traitements antiagrégants et anticoagulants, les patients 1 et 4 étaient traités avant l'AVC par acide acétylsalicylique, ce traitement a été maintenu. Chez le patient 3 un traitement par acide acétylsalicylique a été introduit. Pour la patiente n°2, la récurrence est survenue alors qu'un traitement par clopidogrel était en cours. Il n'y a pas d'argument permettant de penser que le clopidogrel soit plus efficace que l'acide acétylsalicylique dans cette situation. Suite à l'aggravation de l'AVC une anticoagulation est entreprise avec maintien d'une antiagrégation par acide acétylsalicylique. Cette attitude n'est pas évaluée. Devant le pronostic très péjoratif de la thrombose bilatérale des artères vertébrales chez les patients atteints d'ACG, des thérapeutiques ayant un profil d'effets indésirables plus importants telles la revascularisation endoluminale ou l'association antiagrégant/anticoagulant semblent acceptables. Leur efficacité dans cette indication n'est pas évaluée.

La corticothérapie doit être entreprise sans délai chez les patients ayant fait un AVC qui complique une ACG. La posologie doit être forte au moins 0.7mg/kg/j. Les bolus peuvent être entrepris. Seule une dose de 15mg/kg/jour pendant trois jours a montré un surplus d'efficacité dans la réduction de la durée de la corticothérapie orale sur une population faible.

Il n'y a actuellement aucun argument en faveur d'une prescription de traitement immunosuppresseur.

Des essais cliniques prospectifs sur des populations de grande ampleur sont nécessaires, principalement pour préciser la place des traitements antiagrégants plaquettaires et anticoagulants en tant que traitement de l'AVC ou en préventif chez les patients atteints d'ACG.

La prescription d'antiagrégant ou d'anti coagulant pour une durée réduite à la période où le risque de complication ischémique est maximal à savoir le premier mois suivant l'initiation de la corticothérapie mériterait d'être évaluée.

L'utilisation de biothérapie ou de revascularisation par angioplastie et pose de stent nécessitent d'être évalués dans les situations où le pronostic est très sombre.

4.3 QUEL SUIVI POUR CES PATIENTS ?

4.3.1 Le bilan d'extension de la vascularite

Une aortite a été mise en évidence chez les patients 1, 3 et 4.

La question du bilan d'extension à faire lors de la découverte d'une ACG et de ses modalités se pose.

Une aortite inflammatoire au cours de l'ACG est très fréquente. Le risque relatif de développer une dissection ou un anévrisme au niveau de l'aorte thoracique est 17.3

fois plus important chez les patients atteints d'ACG et celui de développer un anévrisme au niveau de l'aorte abdominale serait de 2.4. Des cas de décès de patients suite à des ruptures d'anévrisme aortique ou consécutifs à des dissections de l'aorte sont rapportés. (41)

Différentes études retrouvent sur des séries de patients atteints d'ACG au niveau du TDM, une atteinte au niveau de l'aorte thoracique dans 33 à 50% des cas et une atteinte de l'aorte abdominale dans 47% des cas.

Les études utilisant la TEP retrouve une atteinte de l'aorte thoracique dans 50% des cas et une atteinte de l'aorte abdominale dans 22 à 54% des cas. Cette atteinte est le plus souvent asymptomatique. (41)

Le diagnostic d'aortite secondaire à l'artérite peut être fait par échodoppler, TDM, IRM et TEP/TDM.

L'évolution des lésions d'aortite vers des lésions de type anévrysmales ou une dissection n'est actuellement pas prévisible. La recherche systématique d'aortite chez les patients atteints d'ACG ne semble pas utile. Il paraît cependant utile de surveiller l'apparition de lésions aortiques de type anévrysmale par la réalisation de radiographie de thorax et d'échographie.

Le rythme de cette surveillance n'est pas déterminé mais des lésions anévrysmales se développant plusieurs années après la fin du traitement de l'ACG même en absence de récurrence sont décrites. (41)

Des atteintes de l'ACG peuvent être décrites au niveau de nombreux territoires : artère axillaire, sous-clavière, mésentérique, tronc artériel brachio-céphalique, ... il n'est pas démontré que la méconnaissance d'une atteinte lorsqu'elle est asymptomatique soit associée à une modification du pronostic. Il n'est donc pas indiqué de les rechercher en dehors de symptômes évocateurs telle qu'une claudication d'un membre. (59)

Dans le cas de nos patients, le suivi par imagerie régulière des anévrysmes connus pour les patient 1, 3 et 4 a été prévu selon les modalités habituelles de suivi recommandé dans cette situation chez les patients non atteints d'ACG (41). Pour la patiente 2 chez qui il n'a pas été découvert d'anévrisme de l'aorte aucun suivi n'a été prévu à distance. Cela témoigne d'une méconnaissance du risque de survenue de ce type de lésion à distance. L'évaluation de méthodes de dépistage et la mise en place de recommandations pour le dépistage de cette atteinte seraient utiles.

Le dépistage de la survenue d'un anévrisme devrait être fait chez les autres patients par réalisation d'une échographie aortique et d'une radiographie de thorax à intervalles réguliers.

4.3.2 Le suivi à distance

Au cours du suivi, aucun des patients dont nous rapportons l'observation n'a présenté de récurrence. Le second AVC de la patiente n°2 survenant rapidement après le premier est considéré comme une aggravation de ce dernier.

Aucun des patients n'a présenté de corticorésistance.

On note la survenue d'effets secondaires des corticoïdes avec une prise de 17 kg et la décompensation du diabète chez le patient 1 et la prise de 15 kg chez le patient 3.

La prévention de l'iatrogénie due à la corticothérapie est importante au cours du suivi.

a. La décroissance de la corticothérapie

Pour les patients ayant eu un AVC compliquant une ACG, la corticothérapie est initiée à forte dose. La décroissance suit les modalités habituellement retenues pour les patients ayant une ACG.

La décroissance débute dès que la VS et la CRP sont normalisées. Elle se fait initialement par palier de 10mg tous les 15 jours jusqu'à une posologie de 15 à 20 mg/j, puis par palier de 2.5 mg par mois jusqu'à 10 mg d'équivalent prednisone par jour puis de 1mg par mois soit jusqu'à atteindre une dose de 5mg soit jusqu'au sevrage s'il est possible.

La CRP et les paramètres cliniques sont évalués au moment de chaque réduction de dose. En cas de réascension de la CRP ou de la VS (des dissociations entre les deux paramètres peuvent exister) ou de la présence de signes cliniques évocateurs d'ACG, la posologie est réaugmentée au palier précédent. (176)

On constate que pour nos patients le schéma de décroissance préconisé était un schéma habituel. Le début de la décroissance a été retardé pour le patient 1 du fait d'une mauvaise observance et probablement d'un manque d'éducation thérapeutique.

Il apparaît important d'expliquer au patient le principe et le but du traitement afin d'augmenter l'observance et la congruence au traitement.

b. Le sevrage en corticoïdes

Le sevrage de la corticothérapie au cours de l'évolution de l'ACG est possible. Les données de la littérature concernant la durée de traitement nécessaire pour permettre un sevrage sont très différentes. Certains auteurs retrouvent un sevrage en corticoïdes au bout de 24 mois chez 80% des patients, d'autre uniquement chez 24%. Une rechute surviendrait chez 50% des patients. (176)

Les modalités du sevrage ne sont pas consensuelles, plusieurs attitudes sont proposées. Une réduction de la dose par palier de 1mg progressivement jusqu'à l'arrêt ou l'adjonction d'hydrocortisone 20 mg lorsque la dose de prednisone atteint 7.5 à 5 mg avec arrêt progressif de la prednisone sont possibles.

La complication redoutée du sevrage en corticoïdes est l'insuffisance surrénalienne.

Le test diagnostique de référence de l'insuffisance surrénalienne aiguë est le test à la metopirone mais ses conditions de réalisation lourdes font qu'il est habituellement remplacé par le test au synacthène à 250µg.

Il n'y a pas d'attitude consensuelle concernant l'utilisation ou non du test au synacthène lors du sevrage en corticoïdes.

Un test au synacthène peut également être fait devant l'apparition de signes aspécifiques d'ACG pour faire le diagnostic différentiel entre une récurrence de l'ACG et des signes d'insuffisance surrénale ou avant une intervention chirurgicale chez un patient traité par faible dose de corticoïdes (inférieures à 7.5mg) au long cours.

Le sevrage a été obtenu selon ces préconisations pour les patients 1 et 4.

Le test au synacthène a été réalisé pour le patient 1.

c. La prévention des effets secondaires de la corticothérapie

Les effets secondaires de la corticothérapie doivent être prévenus et leur survenue recherchée au cours du suivi par tous les médecins intervenant autour d'un patient traité par corticoïdes au long cours.

Dans une revue de la littérature concernant les effets secondaires de la corticothérapie chez les patients atteints d'ACG (177), il apparaît que les complications graves de la corticothérapie chez ces patients atteints d'ACG sont initialement infectieuses puis osseuses et métaboliques. Les auteurs de cette revue de littérature notent également que les complications mineures du traitement sont fréquemment sous-évaluées par les médecins alors qu'elles sont probablement le plus à l'origine des problèmes d'observance du traitement.

L'EULAR (178) a émis des recommandations concernant l'usage des corticoïdes à long terme :

- Information des patients par rapport au traitement
- Remise d'une carte de corticothérapie aux patients
- Recherche de la posologie minimale efficace
- Surveillance clinique régulière : poids, pression artérielle, examen ophtalmologique, surveillance des œdèmes de membre inférieurs, dosage de la glycémie (plutôt post prandiale (177)), surveillance de l'apparition de signe d'insuffisance cardiaque.
- Prévention de l'ostéoporose par une activité physique régulière et des apports suffisants en calcium et vitamine D, prescription de biphosphonate en cas de facteur de risque de fracture porotique. (En France L'Etidronate et le risédronate sont pris en charge dans cette indication (179))
- Prescription de protecteur gastrique en cas de coprescription d'AINS, les IPP ou le Misoprostol peuvent être utilisés
- Prévention de l'insuffisance surrénalienne en cas de chirurgie programmée

L'activité physique régulière doit être encouragée pour prévenir les complications de type myopathie cortico-induite, les troubles métaboliques doivent être dépistés et traités particulièrement l'hyperglycémie et les perturbations du bilan lipidique. (177)

Il persiste des inconnues quant au régime alimentaire à recommander : un régime pauvre en sodium ne permettant pas de lutter contre l'HTA cortico-induite, le risque de dénutrition doit également être pris en considération chez des patients âgés.

Les risques infectieux doivent être pris en compte : la vaccination anti-grippale doit être proposée, un traitement contre l'anguillulose (Ivermectine 200µg/kg en prise unique) doit être administré en cas d'antécédent de séjour en zone endémique. Les modalités de dépistage d'une tuberculose ne sont pas codifiées. (177)

Il est probablement utile d'apporter une information aux patients également sur les complications bénignes : trouble du sommeil, risque de tremblement, trouble de l'humeur.

Le risque de l'insuffisance surrénalienne et les symptômes nécessitant de consulter rapidement : douleurs abdominale ou thoracique, trouble du transit, fièvre devront être expliqués aux patients, de même que le risque de survenue d'une insuffisance surrénalienne à distance de l'arrêt du traitement. (177)

Pour les patients 1 et 3, une prise de poids importante a été notée avec une décompensation du diabète pour le patient 1.

La patiente 2 et le patient 4 n'ont pas présenté de complication notable.
Les complications de la corticothérapie doivent être connues et prévenues par tous les intervenants, de même que les recommandations de bonnes pratiques.

CONCLUSION

L'analyse de quatre observations de patients atteints d'artérite à cellules géantes et une revue de la littérature nous a permis d'étudier une de ses complications: l'accident vasculaire cérébral. C'est une complication rare mais extrêmement grave de cette pathologie. Evoquer l'ACG devant la constatation d'un syndrome inflammatoire ou en présence de signes évocateurs en présence d'un AVC permet d'initier le traitement au plus tôt.

Cette complication survient chez 2.5 à 7% des patients et représenterait environ 0.17% des AVC.

Les connaissances sur les patients atteints d'ACG compliquée par un AVC sont issues en grande majorité d'études rétrospectives de faible puissance statistique ou de descriptions de cas.

Il y a donc très peu de certitudes concernant cette pathologie.

Les atteintes artéritiques symptomatiques concernent principalement les artères vertébrales et dans une moindre mesure les artères carotides internes. Des atteintes des artères intracérébrales peuvent survenir mais semblent extrêmement rare.

Il n'apparaît pas de facteurs de risque clairement identifiés de la survenue de cette complication. L'AVC peut être le symptôme initial de la pathologie. Le diagnostic dans ce cas peut être complexe. Il doit être évoqué devant la constatation d'un syndrome inflammatoire biologique. Une bonne connaissance de la clinique de l'ACG est nécessaire.

Actuellement l'imagerie spécifique des lésions des artères supra-aortiques est l'échographie. La connaissance des signes échographiques spécifiques principalement le signe du Halo est indispensable pour identifier la pathologie. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser la place de techniques d'imagerie comme le TEP scan ou l'IRM haute résolution dans cette indication.

Le traitement de cette complication repose principalement sur la corticothérapie introduite à forte dose qui permet de limiter le risque de survenue de cette complication plus d'un mois après son introduction mais elle n'empêche pas la survenue ni la récurrence précoce des AVC. La corticothérapie doit être débutée dès que le diagnostic d'artérite est suspecté.

La prescription d'acide acétylsalicylique chez les patients ayant un AVC qui complique une ACG est très probablement utile et est actuellement indiquée. La place des traitements anticoagulants nécessite d'être évaluée par des études prospectives.

L'évaluation de la place des biothérapies principalement l'anakinra nécessite également la réalisation d'études prospectives. Des évaluations de l'intérêt d'attitude invasive telles que la réalisation d'angioplastie et la pose de stent semblent également intéressantes.

Le suivi de ces patients plus d'un mois après la survenue de l'AVC ne différera pas de celui des autres patients atteints d'artérite à cellules géantes. La décroissance rapide de la corticothérapie se fera selon les mêmes modalités.

Cette pathologie est actuellement méconnue et probablement sous diagnostiquée. Les données actuellement disponibles reposent sur un petit nombre d'études rétrospectives incluant peu de patients victimes d'AVC. Le niveau de preuve est donc faible.

La constitution d'un registre regroupant les patients victimes d'AVC compliquant une ACG, ou d'études prospectives multicentriques permettant d'inclure un nombre important de patients sont souhaitables pour permettre de déterminer une attitude diagnostic et thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Samson M, Audia S, Jacquin A, Leguy-Seguin V, Berthier S, Devilliers H, et al. Incidence et caractéristiques des accidents vasculaires cérébraux associés à l'artérite à cellules géantes. *Rev Médecine Interne*. déc 2013;34, Supplement 2:A74-A75.
2. Appelboom T, Van Eigem A. How ancient is temporal arteritis? *J Rheumatol*. 1990;17(7):929-31.
3. Hunder GG. The Early History of Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: First Descriptions to 1970. *Mayo Clin Proc*. août 2006;81(8):1071-1083.
4. Barrier J, Pion P, Massari R, Peltier P, Rojouan J, Grolleau JY. [Epidemiologic approach to Horton's disease in the department of Loire-Atlantique. 110 cases in 10 years (1970-1979)]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. mars 1982;3(1):13-20.
5. Ramstead CL, Patel AD. Giant cell arteritis in a neuro-ophthalmology clinic in Saskatoon, 1998-2003. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. avr 2007;42(2):295-298.
6. Smith CA, Fidler WJ, Pinals RS. The epidemiology of giant cell arteritis. Report of a ten-year study in Shelby County, Tennessee. *Arthritis Rheum*. oct 1983;26(10):1214-1219.
7. Jonasson F, Cullen JF, Elton RA. Temporal arteritis. A 14-year epidemiological, clinical and prognostic study. *Scott Med J*. avr 1979;24(2):111-117.
8. Sonnenblick M, Nesher G, Friedlander Y, Rubinow A. Giant cell arteritis in Jerusalem: a 12-year epidemiological study. *Br J Rheumatol*. oct 1994;33(10):938-941.
9. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, et al. Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: The first government-supported nationwide survey. *Arthritis Care Res*. 2003;49(4):594-8.
10. Haugeberg G, Paulsen PQ, Bie RB. Temporal arteritis in Vest Agder County in southern Norway: incidence and clinical findings. *J Rheumatol*. nov 2000;27(11):2624-2627.
11. Elling P, Olsson AT, Elling H. Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Rheumatol*. janv 1996;23(1):112-119.
12. Boesen P, Sørensen SF. Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish county. A prospective investigation, 1982-1985. *Arthritis Rheum*. mars 1987;30(3):294-299.

13. Franzén P, Sutinen S, von Knorring J. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in a region of Finland: an epidemiologic, clinical and pathologic study, 1984-1988. *J Rheumatol.* févr 1992;19(2):273-276.
14. Baldursson O, Steinsson K, Björnsson J, Lie JT. Giant cell arteritis in Iceland. An epidemiologic and histopathologic analysis. *Arthritis Rheum.* juill 1994;37(7):1007-1012.
15. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Occupational and socio-economic risk factors for giant cell arteritis: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(6):487-497.
16. Salvarani C, Crowson CS, O'Fallon WM, Hunder GG, Gabriel SE. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. *Arthritis Rheum.* 15 avr 2004;51(2):264-268.
17. Salvarani C, Macchioni P, Zizzi F, Mantovani W, Rossi F, Castri C, et al. Epidemiologic and immunogenetic aspects of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in northern Italy. *Arthritis Rheum.* mars 1991;34(3):351-356.
18. Gonzalez-Gay MA, Miranda-Filloy JA, Lopez-Diaz MJ, Perez-Alvarez R, Gonzalez-Juanatey C, Sanchez-Andrade A, et al. Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore).* mars 2007;86(2):61-68.
19. Zeng Q, Huang S, Chen R. [10-year epidemiological study on rheumatic diseases in Shantou area]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* mars 1997;36(3):193-197.
20. Wigley RD, Zhang NZ, Zeng QY, Shi CS, Hu DW, Couchman K, et al. Rheumatic diseases in China: ILAR-China study comparing the prevalence of rheumatic symptoms in northern and southern rural populations. *J Rheumatol.* août 1994;21(8):1484-1490.
21. Richards BL, March L, Gabriel SE. Epidemiology of large-vessel vasculidities. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* déc 2010;24(6):871-883.
22. Cullen JF, Chan BMJ, Wong CF, Chew WCI. Giant cell (temporal) arteritis in Singapore: an occult case and the rationale of treatment. *Singapore Med J.* janv 2010;51(1):73-77.
23. Chaudhry IA, Shamsi FA, Elzaridi E, Arat YO, Bosley TM, Riley FC. Epidemiology of giant-cell arteritis in an Arab population: a 22-year study. *Br J Ophthalmol.* juin 2007;91(6):715-718.
24. Pereira LS, Yoon MK, Hwang TN, Hong JE, Ray K, Porco T, et al. Giant cell arteritis in Asians: a comparative study. *Br J Ophthalmol.* févr 2011;95(2):214-216.
25. Liu NH, LaBree LD, Feldon SE, Rao NA. The epidemiology of giant cell arteritis: A 12-year retrospective study. *Ophthalmology.* juin 2001;108(6):1145-1149.

26. Devauchelle-Pensec V, Jousse S, Destombe C, Saraux A. Epidémiologie, imagerie et traitement de la maladie de Horton. *Rev Rhum.* mai 2008;75(5):392-397.
27. Khalifa M, Karmani M, Jaafoura NG, Kaabia N, Letaief AO, Bahri F, et al. Epidemiological and clinical features of giant cell arteritis in Tunisia. *Eur J Intern Med.* mars 2009;20(2):208-212.
28. Bas-Lando M, Breuer GS, Berkun Y, Mates M, Sonnenblick M, Neshier G. The incidence of giant cell arteritis in Jerusalem over a 25-year period: annual and seasonal fluctuations. *Clin Exp Rheumatol.* févr 2007;25(1 Suppl 44):S15-17.
29. Ly K-H, Liozon E, Fauchais A-L, Vidal E. Physiopathologie de l'artérite à cellules géantes. *Rev Médecine Interne* [Internet]. [cité 21 juin 2013]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866313000830>
30. Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. The geo-epidemiology of temporal (giant cell) arteritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* oct 2008;35(1-2):88-95.
31. Guillevin L, Terrier B. Classification des vascularites systémiques. *Presse Médicale.* oct 2012;41(10):986-995.
32. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* août 1990;33(8):1122-1128.
33. Marie I. Maladie de Horton et pseudopolyarthrite rhizomélisque : critères diagnostiques. *Rev Médecine Interne* [Internet]. [cité 21 juin 2013]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866313000714>
34. Le Page L, Duhaut P, Seydoux D, Bosshard S, Ecochard R, Abbas F, et al. Incidence des accidents cardiovasculaires au cours de la maladie de Horton : résultats préliminaires de l'étude prospective en double cohorte GRACG. *Rev Médecine Interne.* févr 2006;27(2):98-105.
35. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia Rheumatica and Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 2002;347(4):261-271.
36. Calamia KT, Hunder GG. Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin. *Arthritis Rheum.* nov 1981;24(11):1414-1418.
37. Salvarani C, Hunder GG. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* juin 1999;42(6):1259-1266.
38. González-Gay MA, Blanco R, Rodríguez-Valverde V, Martínez-Taboada VM, Delgado-Rodríguez M, Figueroa M, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum.* août 1998;41(8):1497-1504.
39. Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology.* mars 1988;38(3):352-359.

40. Larson TS, Hall S, Hepper NGG, Hunder GG. Respiratory Tract Symptoms as a Clue to Giant Cell Arteritis. *Ann Intern Med.* 1 nov 1984;101(5):594-597.
41. Josselin-Mahr L, el Hessen TA, Toledano C, Fardet L, Kettaneh A, Tiev K, et al. Aortite inflammatoire au cours de la maladie de Horton. *Presse Médicale.* févr 2013;42(2):151-159.
42. Boettinger M, Boettinger MR, Sebastian S, Sebastian SR, Gamulescu M-A, Gamulescu M-AR, et al. Bilateral vertebral artery occlusion with retrograde basilar flow in three cases of giant cell arteritis. *BMJ Case Rep.* 2009;2009.
43. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Matteson EL, et al. Utility of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* juin 2012;41(6):866-871.
44. Duhaut P, Berruyer M, Pinede L, Demolombe-Rague S, Loire R, Seydoux D, et al. Anticardiolipin antibodies and giant cell arteritis: a prospective, multicenter case-control study. *Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes. Arthritis Rheum.* avr 1998;41(4):701-709.
45. Liozon E, Roblot P, Paire D, Loustaud V, Liozon F, Vidal E, et al. Anticardiolipin antibody levels predict flares and relapses in patients with giant-cell (temporal) arteritis. A longitudinal study of 58 biopsy-proven cases. *Rheumatol Oxf Engl.* oct 2000;39(10):1089-1094.
46. Liozon E, Roussel V, Roblot P, Liozon F, Preud'Homme JL, Loustaud V, et al. Absence of anti-beta2 glycoprotein I antibodies in giant cell arteritis: a study of 45 biopsy-proven cases. *Rheumatology.* 10 janv 1998;37(10):1129-1131.
47. Baerlecken NT, Linnemann A, Gross WL, Moosig F, Vazquez-Rodriguez TR, Gonzalez-Gay MA, et al. Association of ferritin autoantibodies with giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 6 janv 2012;71(6):943-947.
48. Régent A, Ly KH, Blet A, Agard C, Puéchal X, Guillevin L, et al. Quelle place pour le dosage des anticorps anti-ferritine au cours de l'artérite à cellules géantes ? *Rev Médecine Interne.* déc 2012;33, Supplement 2:A54.
49. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med.* 6 nov 1997;337(19):1336-1342.
50. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Ioannidis JPA. Meta-analysis: test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. *Ann Intern Med.* 1 mars 2005;142(5):359-369.
51. Karahaliou M, Vaiopoulos G, Papaspyrou S, Kanakis MA, Revenas K, Sfrikakis PP. Colour duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy: a prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther.* 19 juill 2006;8(4):R116.

52. Begarin L, Dumesnil A, Assie-Chauvier C, Benhamou Y, Cailleux-Talbot N, Levesque H. Performance diagnostique de nouveaux critères échographiques dans la maladie de Horton : mesure de l'épaississement temporel et rapport à l'épaisseur intima-media carotidienne. *Rev Médecine Interne*. déc 2013;34:A75.
53. Brunetti E, Choukroun ML, Constans J, Conri C, Midy D. Évaluation des performances de l'échographie-doppler des artères temporales pour le diagnostic de maladie de horton. À propos de 39 examens. *J Mal Vasc*. sept 2006;31(4, Part 2):29.
54. Bley TA, Uhl M, Carew J, Markl M, Schmidt D, Peter H-H, et al. Diagnostic value of high-resolution MR imaging in giant cell arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol*. oct 2007;28(9):1722-1727.
55. Bley TA, Ness T, Warnatz K, Frydrychowicz A, Uhl M, Hennig J, et al. Influence of corticosteroid treatment on MRI findings in giant cell arteritis. *Clin Rheumatol*. sept 2007;26(9):1541-1543.
56. 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):444-447.
57. Besson FL, Parienti J-J, Bienvenu B, Prior JO, Costo S, Bouvard G, et al. Diagnostic performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 sept 2011;38(9):1764-1772.
58. Treglia G, Mattoli MV, Leccisotti L, Ferraccioli G, Giordano A. Usefulness of whole-body fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with large-vessel vasculitis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. oct 2011;30(10):1265-1275.
59. Liozon É, Monteil J. Place de la tomographie par émission de positons (TEP) au [18F]FDG dans l'exploration des vascularites. *Médecine Nucl*. oct 2008;32(10):511-522.
60. Niederkohr RD, Levin LA. A Bayesian analysis of the true sensitivity of a temporal artery biopsy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. févr 2007;48(2):675-680.
61. Saedon H, Saedon M, Goodyear S, Papettas T, Marshall C. Temporal artery biopsy for giant cell arteritis: retrospective audit. *JRSM Short Rep* [Internet]. 22 oct 2012 [cité 30 nov 2013];3(10). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3499961/>
62. Breuer GS, Nesher R, Nesher G. Effect of biopsy length on the rate of positive temporal artery biopsies. *Clin Exp Rheumatol*. févr 2009;27(1 Suppl 52):S10-13.
63. Mahr A, Saba M, Kambouchner M, Polivka M, Baudrimont M, Brochériou I, et al. Temporal artery biopsy for diagnosing giant cell arteritis: the longer, the better? *Ann Rheum Dis*. juin 2006;65(6):826-828.

64. Ypsilantis E, Courtney ED, Chopra N, Karthikesalingam A, Eltayab M, Katsoulas N, et al. Importance of specimen length during temporal artery biopsy. *Br J Surg*. nov 2011;98(11):1556-1560.
65. Guillevin L, Mahr A, Cohen P. Les vascularites nécrosantes systémiques : classification et stratégies actuelles de traitement. *Rev Médecine Interne*. 1 mars 2003;24(3):172-182.
66. Gonzalez-Gay M, Garcia-Porrúa C, Hajeer A, Dababneh A, Ollier W. HLA-DRB1*04 may be a marker of severity in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. juill 2000;59(7):574-575.
67. Gènéreau T, Tiev K, Rabhi M, Baret M, Cabane J. Données physiopathologiques. *Presse Médicale*. janv 2004;33(1):33-40.
68. Enjuanes A, Benavente Y, Hernández-Rodríguez J, Queralt C, Yagüe J, Jares P, et al. Association of NOS2 and potential effect of VEGF, IL6, CCL2 and IL1RN polymorphisms and haplotypes on susceptibility to GCA—a simultaneous study of 130 potentially functional SNPs in 14 candidate genes. *Rheumatology*. 5 janv 2012;51(5):841-851.
69. Blanco P, Palucka AK, Pascual V, Banchereau J. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. févr 2008;19(1):41-52.
70. Pryshchep O, Ma-Krupa W, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation*. 16 sept 2008;118(12):1276-1284.
71. Deng J, Ma-Krupa W, Gewirtz AT, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Toll-like receptors 4 and 5 induce distinct types of vasculitis. *Circ Res*. 27 févr 2009;104(4):488-495.
72. Ma-Krupa W, Jeon M-S, Spoerl S, Tedder TF, Goronzy JJ, Weyand CM. Activation of arterial wall dendritic cells and breakdown of self-tolerance in giant cell arteritis. *J Exp Med*. 19 janv 2004;199(2):173-183.
73. Krupa WM, Dewan M, Jeon M-S, Kurtin PJ, Younge BR, Goronzy JJ, et al. Trapping of Misdirected Dendritic Cells in the Granulomatous Lesions of Giant Cell Arteritis. *Am J Pathol*. nov 2002;161(5):1815-1823.
74. Brack A, Geisler A, Martinez-Taboada VM, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Giant cell vasculitis is a T cell-dependent disease. *Mol Med Camb Mass*. août 1997;3(8):530-543.
75. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation*. 23 févr 2010;121(7):906-915.
76. Weyand CM, Kaiser M, Yang H, Younge B, Goronzy JJ. Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):457-66.

77. Samson M, Bonnotte B. Pathogénie de l'artérite à cellules géantes. *Presse Médicale*. oct 2012;41(10):937-947.
78. Schmits R, Kubuschok B, Schuster S, Preuss K-D, Pfreundschuh M. Analysis of the B cell repertoire against autoantigens in patients with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Immunol*. 2002;127(2):379-85.
79. Régent A, Dib H, Ly KH, Agard C, Tamby MC, Tamas N, et al. Identification of target antigens of anti-endothelial cell and anti-vascular smooth muscle cell antibodies in patients with giant cell arteritis: a proteomic approach. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R107.
80. Weyand CM, Wagner AD, Björnsson J, Goronzy JJ. Correlation of the topographical arrangement and the functional pattern of tissue-infiltrating macrophages in giant cell arteritis. *J Clin Invest*. 1 oct 1996;98(7):1642-1649.
81. Rodríguez-Pla A, Bosch-Gil JA, Rosselló-Urgell J, Huguet-Redecilla P, Stone JH, Vilardell-Tarres M. Metalloproteinase-2 and -9 in giant cell arteritis: involvement in vascular remodeling. *Circulation*. 12 juill 2005;112(2):264-269.
82. Rittner HL, Hafner V, Klimiuk PA, Szweda LI, Goronzy JJ, Weyand CM. Aldose reductase functions as a detoxification system for lipid peroxidation products in vasculitis. *J Clin Invest*. avr 1999;103(7):1007-1013.
83. Kaiser M, Weyand CM, Björnsson J, Goronzy JJ. Platelet-derived growth factor, intimal hyperplasia, and ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. avr 1998;41(4):623-633.
84. Kaiser M, Younge B, Björnsson J, Goronzy JJ, Weyand CM. Formation of new vasa vasorum in vasculitis. Production of angiogenic cytokines by multinucleated giant cells. *Am J Pathol*. sept 1999;155(3):765-774.
85. Cid MC, Cebrián M, Font C, Coll-Vinent B, Hernández-Rodríguez J, Esparza J, et al. Cell adhesion molecules in the development of inflammatory infiltrates in giant cell arteritis: inflammation-induced angiogenesis as the preferential site of leukocyte-endothelial cell interactions. *Arthritis Rheum*. janv 2000;43(1):184-194.
86. 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):1664-1671.
87. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1beta, TNFalpha and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatol Oxf Engl*. mars 2004;43(3):294-301.

88. Duhaut P. Maladie de Horton et pseudopolyarthrite rhizomélisque : nouveautés thérapeutiques ? Évolution et pronostic. *Rev Médecine Interne*. déc 2008;29:S281 - S285.
89. Uddhammar A, Eriksson A-L, Nyström L, Stenling R, Rantapää-Dahlqvist S. Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in northern Sweden. *J Rheumatol*. avr 2002;29(4):737-742.
90. Bisgård C, Sloth H, Keiding N, Juel K. Excess mortality in giant cell arteritis. *J Intern Med*. août 1991;230(2):119-123.
91. Crow RW, Katz BJ, Warner JEA, Alder SC, Zhang K, Schulman S, et al. Giant Cell Arteritis and Mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. mars 2009;64A(3):365-369.
92. Nesher G, Sonnenblick M, Friedlander Y. Analysis of steroid related complications and mortality in temporal arteritis: a 15-year survey of 43 patients. *J Rheumatol*. juill 1994;21(7):1283-1286.
93. Nordborg E, Bengtsson BA. Death rates and causes of death in 284 consecutive patients with giant cell arteritis confirmed by biopsy. *BMJ*. 26 août 1989;299(6698):549-550.
94. Gran JT, Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK. Survival in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a study of 398 cases and matched population controls. *Rheumatology*. 11 janv 2001;40(11):1238-1242.
95. Schmidt J, Duhaut P, Salle V, Smail A, Chatelain D, Bosshard S, et al. Causes de mortalité dans la maladie de Horton et la pseudopolyarthrite rhizomélisque : étude prospective en double cohorte GRACG. *Rev Médecine Interne*. déc 2008;29, Supplement 3:S324-S325.
96. Chaigne-Delalande S, de Menthon M, Lazaro E, Mahr A. Artérite à cellules géantes et maladie de Takayasu : aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. *Presse Médicale*. oct 2012;41(10):955-965.
97. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, Groot K de, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 3 janv 2009;68(3):318-323.
98. Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, Jay WM. Giant Cell Arteritis: Oral Versus Intravenous Corticosteroids. *Neuro-Ophthalmol*. 1 sept 2009;33(1 - 1):5-9.
99. Hayreh SS, Zimmerman B. Management of giant cell arteritis. Our 27-year clinical study: new light on old controversies. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd*. août 2003;217(4):239-259.
100. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum*. oct 2006;54(10):3310-3318.

101. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalley MP, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* août 2007;56(8):2789-2797.
102. De Boysson H, Boutemy J, Creveuil C, Ollivier Y, Letellier P, Pagnoux C, et al. Is there a place for cyclophosphamide in the treatment of giant-cell arteritis? A case series and systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* août 2013;43(1):105-112.
103. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis.* févr 1986;45(2):136-138.
104. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1 mai 2007;146(9):621-630.
105. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, Paolazzi G, Trotta A, Manganelli P, et al. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1 mai 2007;146(9):631-639.
106. Pazzola G, Padovano I, Boiardi L, Versari A, Pipitone N, Catanoso M, et al. Tocilizumab in glucocorticoid-naïve large-vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* févr 2013;31(1 Suppl 75):S59-61.
107. Ly K-H, Stirnemann J, Liozon E, Michel M, Fain O, Fauchais A-L. Interleukin-1 blockade in refractory giant cell arteritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 23 juill 2013;
108. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, Butjosa M, Tavera-Bahillo I, et al. Treatment with angiotensin II receptor blockers is associated with prolonged relapse-free survival, lower relapse rate, and corticosteroid-sparing effect in patients with giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. [cité 2 janv 2014]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017213002151>
109. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* oct 2006;54(10):3306-3309.
110. Salvarani C, Della Bella C, Cimino L, Macchioni P, Formisano D, Bajocchi G, et al. Risk factors for severe cranial ischaemic events in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Rheumatol Oxf Engl.* mars 2009;48(3):250-253.
111. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Pego-Reigosa R, Lopez-Diaz MJ, Vazquez-Triñanes MC, et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore).* juill 2009;88(4):227-235.
112. Nesher G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Nesher R, Rubinow A, et al. Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore).* mars 2004;83(2):114-122.

113. Zenone T, Puget M. Characteristics of cerebrovascular accidents at time of diagnosis in a series of 98 patients with giant cell arteritis. *Rheumatol Int.* 1-7.
114. Mackie SL, Dasgupta B, Hordon L, Gough A, Green M, Hollywood J, et al. Ischaemic manifestations in giant cell arteritis are associated with area level socio-economic deprivation, but not cardiovascular risk factors. *Rheumatology.* 11 janv 2011;50(11):2014-2022.
115. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Molina-Catenario CA, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabin J, Vilardell-Tarres M. Stroke and Multi-Infarct Dementia as Presenting Symptoms of Giant Cell Arteritis: Report of 7 Cases and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* nov 2008;87(6):335-344.
116. Sève-Söderbergh J, Malmvall BE, Andersson R, Bengtsson BA. Giant cell arteritis as a cause of death. Report of nine cases. *JAMA J Am Med Assoc.* 24 janv 1986;255(4):493-496.
117. Rüegg S, Engelter S, Jeanneret C, Hetzel A, Probst A, Steck AJ, et al. Bilateral vertebral artery occlusion resulting from giant cell arteritis: report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* janv 2003;82(1):1-12.
118. Salvarani C, Giannini C, Miller DV, Hunder G. Giant cell arteritis: Involvement of intracranial arteries. *Arthritis Rheum.* 15 déc 2006;55(6):985-989.
119. Broalet E, Zunon-Kippre Y, KAKOU M, Legars D. Microanatomie de la traversée durale de l'artère vertébrale. *Rev Int Sci Médicales.* 2006;8(3):39-43.
120. Maladies cardiovasculaires et irradiation chronique par des faibles doses. [Internet]. [cité 17 janv 2014]. Disponible sur: <http://amfpagn.org/site/maladies-cardio-vasculaires-et-irradiation-chronique-par-des-faibles-doses-role-des-radicaux-libres-dans-linduction-de-ces-maladies/>
121. Wilkinson IS, Russell RR. Arteries of the head and neck in giant cell arteritis: A pathological study to show the pattern of arterial involvement. *Arch Neurol.* 1 nov 1972;27(5):378-391.
122. Sheehan MM, Keohane C, Twomey C. Fatal vertebral giant cell arteritis. *J Clin Pathol.* déc 1993;46(12):1129-1131.
123. Butt Z, Cullen JF, Mutlukan E. Pattern of arterial involvement of the head, neck, and eyes in giant cell arteritis: three case reports. *Br J Ophthalmol.* juin 1991;75(6):368-371.
124. Garcia-Porrúa C, Pego-Reigosa R, Martinez-Vazquez F, Armesto V, Gonzalez-Gay MA. Bilateral vertebral artery occlusion in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2006;24(2 Suppl 41):S101.
125. Chausson N, Olindo S, Signaté A, Cohen-Ténoudji P, Aveillan M, Saint-Vil M, et al. Angioplastie carotidienne bilatérale chez une patiente avec infarctus cérébral sur maladie de Horton. *Rev Neurol (Paris).* mars 2010;166(3):328-332.

126. Pfadenhauer K, Weinerth J, Hrdina C. Vertebral arteries: a target for FDG-PET imaging in giant cell arteritis? Clinical, ultrasonographic and PET study in 46 patients. *Nukl Nucl Med.* 2011;50(1):28-32.
127. Cull RE. Internal carotid artery occlusion caused by giant cell arteritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 1979;42(11):1066-1067.
128. Howard GF, Ho SU, Kim KS, Wallach J. Bilateral carotid artery occlusion resulting from giant cell arteritis. *Ann Neurol.* 1984;15(2):204-7.
129. Mclean CA, Gonzales MF, Dowling JP. Systemic giant cell arteritis and cerebellar infarction. *Stroke.* 6 janv 1993;24(6):899-902.
130. Weyand CM, Tetzlaff N, Björnsson J, Brack A, Younge B, Goronzy JJ. Disease patterns and tissue cytokine profiles in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* janv 1997;40(1):19-26.
131. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban M-J, et al. Elevated Production of Interleukin-6 Is Associated With a Lower Incidence of Disease-Related Ischemic Events in Patients With Giant-Cell Arteritis. Angiogenic Activity of Interleukin-6 as a Potential Protective Mechanism. *Circulation.* 20 mai 2003;107(19):2428-2434.
132. Rueda B, Lopez-Nevot MA, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Martín J, Gonzalez-Gay MA. A functional variant of vascular endothelial growth factor is associated with severe ischemic complications in giant cell arteritis. *J Rheumatol.* sept 2005;32(9):1737-1741.
133. Pego-Reigosa R, Garcia-Porrúa C, Piñeiro A, Dierssen T, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Predictors of cerebrovascular accidents in giant cell arteritis in a defined population. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(6 Suppl 36):S13-17.
134. Nesher G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* avr 2004;50(4):1332-1337.
135. Tervaert JWC. Translational mini-review series on immunology of vascular disease: accelerated atherosclerosis in vasculitis. *Clin Exp Immunol.* juin 2009;156(3):377-385.
136. Cid MC, Font C, Oristrell J, de la Sierra A, Coll-Vinent B, López-Soto A, et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(1):26-32.
137. Gonzalez-Gay MA, Lopez-Diaz MJ, Barros S, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Paz-Carreira J, et al. Giant cell arteritis: laboratory tests at the time of diagnosis in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore).* sept 2005;84(5):277-290.
138. Haute Autorité de Santé - Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse)

- [Internet]. [cité 23 déc 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_830203/fr/accident-vasculaire-cerebral-prise-en-charge-precoc-alerte-phase-prehospitaliere-phase-hospitaliere-initiale-indications-de-la-thrombolyse?xtmc=&xtcr=5
139. Caselli RJ. Giant cell (temporal) arteritis: a treatable cause of multi-infarct dementia. *Neurology*. mai 1990;40(5):753-755.
 140. Zeidler M, Hughes T, Zeman A. Confused by arteritis. *The Lancet*. janv 2000;355(9201):374-375.
 141. Pfadenhauer K, Esser M, Berger K. Vertebrobasilar ischemia and structural abnormalities of the vertebral arteries in active temporal arteritis and polymyalgia rheumatica--an ultrasonographic case-control study. *J Rheumatol*. déc 2005;32(12):2356-2360.
 142. García-García J, Ayo-Martín Ó, Argandoña-Palacios L, Segura T. Vertebral artery halo sign in patients with stroke: a key clue for the prompt diagnosis of giant cell arteritis. *Stroke J Cereb Circ*. nov 2011;42(11):3287-3290.
 143. Md MR, Md DS, Md MS, Md AH. Involvement of the vertebral arteries in giant cell arteritis mimicking vertebral dissection. *J Neurol*. 1 août 2003;250(8):1006-1009.
 144. Mikiashvili SZ, Pronin IN, Metelkina LP. [Spiral computed tomographic angiography in the diagnosis of vertebral artery occlusive lesions]. *Vestn Rentgenol Radiol*. oct 2007;(5):21-24.
 145. Khan S, Rich P, Clifton A, Markus HS. Noninvasive detection of vertebral artery stenosis: a comparison of contrast-enhanced MR angiography, CT angiography, and ultrasound. *Stroke J Cereb Circ*. nov 2009;40(11):3499-3503.
 146. Baqué J, Azarine A, Beyssen B, Bonneville JF, Cattin F, Long A. Quand, comment et pourquoi réaliser une imagerie des carotides extracrâniennes ? *J Radiol*. juin 2004;85(6, Part 2):825-844.
 147. Stanson AW, Klein RG, Hunder GG. Extracranial angiographic findings in giant cell (temporal) arteritis. *AJR Am J Roentgenol*. déc 1976;127(6):957-963.
 148. Markl M, Uhl M, Wieben O, Ness T, Langer M, Hennig J, et al. High resolution 3T MRI for the assessment of cervical and superficial cranial arteries in giant cell arteritis. *J Magn Reson Imaging JMRI*. août 2006;24(2):423-427.
 149. Khalaf K, Pages M, Blard JM, Labauge P. [Two ischemic cerebral accidents in treated Horton disease: caused by adrenal cortex hormone therapy?]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 5 mars 1994;23(9):449.
 150. Staunton H, Stafford F, Leader M, O'Riordain D. Deterioration of giant cell arteritis with corticosteroid therapy. *Arch Neurol*. 1 avr 2000;57(4):581-584.

151. Collazos J, García-Moncó C, Martín A, Rodriguez J, Gómez MA. Multiple strokes after initiation of steroid therapy in giant cell arteritis. *Postgrad Med J.* mars 1994;70(821):228-230.
152. Dementovych N, Mishra R, Shah QA. Angioplasty and stent placement for complete occlusion of the vertebral artery secondary to giant cell arteritis. *J Neurointerventional Surg.* mars 2012;4(2):110-113.
153. Fitzgerald AJ, Ironside JW, Summers DM, Dennis MS, McRorie ER. Two cases of recurrent stroke in treated giant cell arteritis: diagnostic and therapeutic dilemmas. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* août 2010;16(5):225-228.
154. Kumar A, Costa DD. Insidious posterior circulation stroke with rapid deterioration due to vertebral giant cell arteritis. *Age Ageing.* nov 2007;36(6):695-697.
155. Polomat K, Chausson N, Olindo S, Smadja D. [Reversibility of vertebrobasilar stenoses following treatment with corticosteroid therapy in patients with giant cell arteritis]. *Rev Neurol (Paris).* nov 2010;166(11):940-943.
156. Haisa T, Tsuda T, Hagiwara K, Kikuchi T, Seki K. Vertebrobasilar Infarction Related to Giant Cell (Temporal) Arteritis: Case Report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 27 déc 2013;
157. Büttner T, Heye N, Przuntek H. Temporal arteritis with cerebral complications: report of four cases. *Eur Neurol.* 1994;34(3):162-167.
158. Conn DL, Tompkins RB, Nichols WL. Glucocorticoids in the management of vasculitis--a double edged sword? *J Rheumatol.* août 1988;15(8):1181-1183.
159. Paccalin M, Amoura Z, Roblot P, Godeau P, Becq-Giraudon B, Piette JC. Accidents vasculaires encéphaliques précoces après instauration d'une corticothérapie au cours de la maladie de Horton. *Rev Médecine Interne.* juin 2000;21(6):550-554.
160. Masson C. Therapeutic approach to giant cell arteritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* mai 2012;79(3):219-227.
161. Ahdab R, Thabuy F, Menager de Froberville E, Di Virgillio G, Brugieres P, Hosseini H. G - 2 Sténose vertébro-basilaire réversible sous corticoïdes et anticoagulant au cours d'une maladie de Horton. *Rev Neurol (Paris).* avr 2007;163(4, Supplement 1):11.
162. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med.* 28 oct 2002;162(19):2197-2202.
163. Defuentes G, Dutasta F, Ficko C. Corticothérapie generale. *Rev Prat Med Gen.* 2009;(830):741-45.
164. Berlit P. Diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Ther Adv Neurol Disord.* janv 2010;3(1):29-42.

165. Lu-Emerson C, Walker M, Huber BR, Ghodke B, Longstreth J, W.T., Khot SP. Lethal giant cell arteritis with multiple ischemic strokes despite aggressive immunosuppressive therapy. *J Neurol Sci.* 15 août 2010;295(1-2):120-124.
166. Moroianu C, Bentz MH, Revenco E, Clerc C, Richard P, Moulin T, et al. Maladie de Horton d'évolution fatale avec atteinte sévère bilatérale des artères vertébrales. *Rev Neurol (Paris).* sept 2006;162(8-9):876-878.
167. Haute Autorité de Santé - Evaluation des endoprothèses utilisées dans l'angioplastie des sténoses athéromateuses intracrâniennes [Internet]. [cité 11 janv 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1598003/fr/evaluation-des-endoprotheses-utilisees-dans-angioplastie-des-stenoses-atheromateuses-intracraniennes?xtmc=&xtcr=27
168. Uchino K, Pary J, Grotta J. 3 - Accident vasculaire cérébral ischémique. In: Uchino K, Pary J, Grotta J, éditeurs. *Urgences neurovasculaires* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2009 [cité 10 janv 2014]. p. 15-38. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782810101221000030>
169. Ronthal M, Gonzalez RG, Smith RN, Frosch MP. Case 21-2003. *N Engl J Med.* 2003;349(2):170-180.
170. Durant R, Blain H, Jeandel C. Syndrome inflammatoire chez la personne âgée. *EMC - Médecine.* juin 2005;2(3):284-290.
171. Duhaut P, Pinede L, Bornet H, Demolombe-Rague S, Dumontet C, Ninet J, et al. Biopsy proven and biopsy negative temporal arteritis: differences in clinical spectrum at the onset of the disease. *Ann Rheum Dis.* juin 1999;58(6):335-341.
172. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Louzao C, Rodriguez-Ledo P. Biopsy-negative giant cell arteritis: Clinical spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy. *Semin Arthritis Rheum.* févr 2001;30(4):249-256.
173. Richard S, Anxionnat R, Delaunay C, Ducrocq X. Giant Cell Arteritis Revealed by Vertebrobasilar Insufficiency. *J Rheumatol.* 2 janv 2009;36(2):457-458.
174. Néel A, Pagnoux C, Guillevin L, Hamidou M. Les vascularites du système nerveux central : mise au point. *Rev Médecine Interne.* juill 2012;33(7):381-389.
175. Quartuccio L, Maset M, Maglio GD, Pontarini E, Fabris M, Mansutti E, et al. Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology.* 23 mai 2012;kes127.
176. Sailler L, Pugnet G, Bienvenu B. Traitement de la maladie de Horton. *Rev Médecine Interne.* juill 2013;34(7):431-437.
177. Fardet L. Complications de la corticothérapie chez les patients souffrant de maladie de Horton ou de pseudopolyarthrite rhizomélique. *Rev Médecine Interne.* juill 2013;34(7):438-443.

178. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgereit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* déc 2007;66(12):1560-1567.
179. Haute Autorité de Santé - Prise en charge de l'ostéoporose : la HAS publie une synthèse à destination des professionnels de santé [Internet]. [cité 30 déc 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_437005/fr/prise-en-charge-de-l-osteoporose-la-has-publie-une-synthese-a-destination-des-professionnels-de-sante?xtmc=&xtcr=1

ANNEXE



SERMENT D'HIPPOCRATE

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.