HAL
open science

Apport pronostique de l'écho-doppler des artères temporales dans l'artérite à cellules géantes au sein d'une cohorte de 114 patients

Benjamin Membrey

To cite this version:

Benjamin Membrey. Apport pronostique de l'écho-doppler des artères temporales dans l'artérite à cellules géantes au sein d'une cohorte de 114 patients. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01599288

HAL Id: dumas-01599288

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01599288

Submitted on 2 Oct 2017

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

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

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE : 2017 **N°**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

PAR

BENJAMIN MEMBREY

Né le 16 Juillet 1987

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 JUIN 2017

Apport pronostique de l'écho-doppler des artères temporales dans l'artérite à cellules géantes au sein d'une cohorte de 114 patients

PRESIDENT DE JURY :
Professeur Hervé LEVESQUE

DIRECTEURS DE THESE :
Docteur Guillaume ARMENGOL
Professeur Ygal BENHAMOU

MEMBRES DU JURY :
Professeur Marc LAMBERT
Docteur Achille AOUBA

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 – 2017

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE** *(détachement)*	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW** *(surnombre)*	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET**	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François **MUIR** *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation

Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Virologie
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques

Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHYOT**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**	Biochimie

Mme Hanane **GASMI**	Galénique
Mme Caroline **LAUGEL**	Chimie organique
Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent êtres considérées comme propres à leur auteurs et qu’elle n’entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur LEVESQUE qui me fait l'honneur de présider le jury de ma thèse, merci pour votre compétence à toutes épreuves, votre gentillesse, vos anecdotes riches d'enseignement et surtout de nous apprendre le fait fondamental que le sens clinique est plus fort que n'importe quel examan complémentaire.

Au Professeur Ygal BENHAMOU, qui m'a mis le pied à l'étrier, a cru en moi dès le début et m'a aidé à grandir. Ta gentillesse et tes conseils (ainsi que tes coups de pression légendaires…) ont été importants pendant ces 6 années.

Au Professeur Marc LAMBERT, qui me fait l'honneur de juger mon travail, et que je remercie pour son enseignement en médecine vasculaire et pour son chaleureux accueil Lillois. Merci pour le travail collaboratif proposé avec Lille et d'avoir été mon chauffeur.

Au Docteur Achille AOUBA, qui me fait également l'honneur de juger ce travail, pour son expertise dans la maladie de Horton. Que nos relations haut et bas-normandes soient toujours aussi amicales.

Au Docteur Guillaume ARMENGOL, qui a été mon modèle de l'internat (et même avant, puisqu'il a a toujours fait partie des murs de la faculté de Rouen !). J'ai eu beaucoup de chance de t'avoir comme directeur de ce travail, tes talents de correcteur et de statisticien ont été une bénédiction et ont permis de rendre cette période (presque…) agréable.

Aux médecins de médecine interne qui m'ont tant apporté lors de mes passages dans le service. Pensées particulières pour Nicole et ses précieux conseils dans la gestion des plaies, Maëlle pour son ecadrement de M2 et nos petits déjeuners, Sébastien qui n'a jamais été loin et qui partage mes passions pour le hard rock et la cigarette électronique, Nicolas dont l'étendue du savoir égale presque sa haine des ordinateurs, Loïc pour son enseignement échographique, Vincent notre éternel référent, Gaëtan le passionné d'hématologie et bien sûr Marion et Alexis dont j'ai souvent squatté le bureau et l'échographe. Je n'oublie pas l'ensemble du personnel paramédical que j'ai pu cotoyer, sans qui le travail serait impossible et dont j'ai régulièrement profité du café. Merci au Dr KERLEAU de m'avoir fait confiance pour le post internat.

Je remercie les Professeurs TAMION, CHASSAGNE, GODIN, JOLY, VITTECOQ, CARON et HATRON ainsi que leurs collaborateurs pour m'avoir si bien accueilli et formé lors de mes différents semestres d'internat. Merci également au Professeur RICHARD de m'avoir permis d'effectuer une année recherche passionnante au sein de son laboratoire.

Pensée amicale à tous les internistes jeunes et moins jeunes qui ont prouvé aux yeux du monde qu'il existe bien une délinquance rouennaise sévissant lors des congrès et journées DES. Pensée particulière pour Charlotte M1 ma sœuw antillaise et son chirurgien, Quentin (mon canapé est le tien), Louise (FAN =1/1200), et Bento (qui chante super bien au piano).

A ceux qui sont devenus bien plus que des cointernes, François, Julien, Alex, Caro, Victor et Sarah mes cousins rhumatologues, Mouad qui a souffert le Mulvany avec moi au son de maître Gims, Juliette et Anne Lyse à qui je dois le meilleur début d'internat qu'on puisse espérer, Philippe le farfadet néphrologue, Anna la violoniste-dermato sans oublier la summer team réa au complet.

A mes amis frères et sœurs d'armes lors de ces longues études médicales, Alexis c'était un AVC, Dave the rockin' reanimator, Smax le captureur de cancers et de steaks hâchés, Clotilde la maitresse des cols, Thibault le sportif inventeur de la triade du smoothie, Laurence qui rêve de diagnostiquer un lupus à Goldman, Anne l'amie des mamies, Coralie et Charline qui connaissent tout de la beauté intérieure de leurs patients, sans oublier Nico qui a le courage de trainer avec une farandole de médecins sans faire de biz. Un certain couronnement de PUPH et toujours en suspends…

A mes amis d'enfance, Romuald mon PPV depuis l'époque des brûlures indiennes, Loïc mon prof de super nintendo et de billard, Thibaud mon éternel rencard au ciné, Benoit et Thomas qui ont créé une étrange religion en mon honneur.

A ma si grande famille, qu'elle reste toujours forte et unie. A mes grands parents, j'espère que de là où vous êtes vous êtes fiers de la poursuite de notre lignée de médecins hospitaliers.

A mes parents, pour leur soutien sans failles, et qui m'ont transmis en plus de l'hérédité médicale dont je suis si fier d'essentielles valeurs d'altruisme, de générosité, de travail et d'humilité.

A mon frère Renaud et ma sœur Céline, mes « petits parents » qui m'ont tout appris de la vie et m'ont donné de merveilleux neveux et nièces.

A Cécile, ma muse, mon âme sœur, la reine de mon château, et toutes ces sortes de choses. Merci d'avoir croisé mon chemin, de m'aimer et de m'accompagner au quotidien de ta belle voix ch'ti. J'espère que tous nos projets se réaliseront et ne jamais te décevoir.

SOMMAIRE

Chapitre 1 – Introduction 1
Chapitre 2 – Généralités sur l'artérite à cellules géantes 3
2.1. Définition 3
2.2. Historique 3
2.3. Epidémiologie 3
2.4. Physiopathologie 4
2.5. Manifestations cliniques classiques 6
2.6. Spectres cliniques 7
2.7. Diagnostic différentiel 7
2.8. Critères de classification 8
2.9. Signes biologiques 8
2.10. Histologie 9
2.11. Imagerie (hors écho-doppler) 10
2.12. Traitements 11
2.12.1. Corticothérapie 11
2.12.2. Méthotrexate 12
2.12.3. Autres traitements immunosuppresseurs et immuno-modulateurs 13
2.12.4. Biothérapies 13
2.12.4.1. Anti TNF-α 13
2.12.4.2. Anti IL-6R 14
2.12.4.3. Autres thérapies ciblées 15
2.12.5. Aspirine 15
2.12.6. Anticoagulants, statines, antihypertenseurs 16
2.13. Rechute et mortalité 16
Chapitre 3 – Apport du doppler des artères temporales 18
3.1. Apport diagnostique 18
3.2. Apport de l'écho-doppler des artères temporales au cours du suivi 20
Chapitre 4 – Patients et méthodes 22
4.1. Patients 22
4.2. Données recueillies 23
4.2.1. Données cliniques 23
4.2.2. Spectres cliniques 23
4.2.3. Données biologiques 23
4.2.4. Doppler des artères temporales 23
4.2.5. Angioscanner de l'aorte 24
4.2.6. Biopsie d'artère temporale 25
4.2.7. Dose cumulée de corticoïdes et traitements adjuvants 25
4.2.8. Définition et recueil des rechutes 25
4.2.9. Complications des traitements 26
Chapitre 5. Analyse statistique 27
Chapitre 6 – Résultats 28

6.1. Patients 28
6.1.1. Description générale de la population 28
6.1.2. Manifestations cliniques 29
6.1.3. Données paracliniques 30
6.1.4. Echo-doppler et biopsie d'artère temporale 31
6.1.5. Traitements initiaux 32
6.2. Suivi et rechutes 33
6.2.1. Rechutes à un an en fonction de l'écho-doppler 34
6.2.2. Etude du lien entre les rechutes et les caractéristiques initiales des patients 35
6.3. Echo-doppler de contrôle à 3 mois 37
6.4. Complications et doses cumulées de corticoïdes à un an 37
Chapitre 7 – Discussion 39
Limites de l'étude 42
Chapitre 8 – Conclusion et perspective 43
BIBLIOGRAPHIE 44
ANNEXES 56

LISTE DES ABBREVIATIONS

3T : 3 Tesla

2D : 2 dimensions

ACG : Artérite à cellules géantes

ACR : American College of Rheumatology

ADN : Acide desoxyribo nucléique

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

ARAII : Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II

ARM : Angiographie par résonnance magnétique

AUC : Area under curve

B-Mode : Mode brillance

BAT : Biopsie d'artère temporale

CCL : Chemokine ligand

CCP : Cyclic citrullinated Peptide

CCR : C-C chemokine receptor

CD : Cluster de différentiation

CIM-10 : Classification internationale des maladies – 10ème révision

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : Cytomegalovirus

CRH : Corticotropin-releasing hormone

CRP : Protéine C réactive

CT : Computerized tomography

CTLA4 : Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

GEFA : Groupe d'études français de l'artérite à cellules géantes

GiACTA : Roactemra in giant cell arteritis

HLA-DRB : Human leucocyte antigen-D-related

HR : Hazard ratio

HSV : Herpes simplex virus

HTA : Hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance

ICAM-1 : Inter-cellular adhesion molecule-1

IF-γ : Interferon gamma

IL: Interleukine

IL-1R : Interleukin-1 receptor

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

kHz : Kilohertz

LEI : Limitante élastique interne

Lyp : Lymphoid tyrosine phosphatase

Mhz : Mégahertz

MR : Mortality ratio

NLRP1 : NACHT, LRR and PYD domains containing protein 1

NOIAA : Neuropathie ischémique antérieure aigue

OR : Odds ratio

PAMP : Pathogen associated molecular pattern

PCR : Polymerase chain reaction

PDGF : Platelet-derived growth factor

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PPR : Pseudo polyarthrite rhizomélique

PRF : Pulse repetition frequency

RANTES : Regulated on activation normal T cell expressed ans secreted

ROC : Receiver operating characteristic

RR : Risque relatif

SD : Standard deviation

TABUL : Temporal artey biopsy versus ultrasound

TCR : T cell receptor

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positrons

Th : T helper

TLR : Toll like receptor

TNF-α : Tumor necrosis factor-α

VCAM : Vascular cell adhesion molecule

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VS : Vitesse de sédimentation

VZV : Virus Varicelle Zona

Chapitre 1 – Introduction

L'artérite à cellules géantes (ACG) ou maladie de Horton est la plus fréquente des vascularites primitives des artères de moyen ou gros calibre survenant chez les sujets de plus de 50 ans(1). Elle touche l'aorte et ses principales branches, en particulier les troncs supra-aortiques, et est souvent responsable d'une altération de l'état général(2) associée de façon variable à des symptômes céphaliques, visuels ou articulaires. Les critères de classification définis par l'ACR en 1990(1) ont une sensibilité de 93.5 % et une spécificité de 91.2 %. Toutefois ces critères sont imparfaits pour classer toutes les formes de cette maladie. En effet le spectre émergent des aorto-artérites primitives du sujet âgé retenu par beaucoup d'auteurs comme une forme clinique d'artérite à cellules géantes n'est pas forcément associé à une atteinte céphalique clinique et histologique(3,4). De plus la biopsie d'artère temporale, définie comme le gold standard pour retenir le diagnostic d'ACG, a une sensibilité extrêmement variable, de 49 à 85 %(5-8) et souvent mise en défaut dans les formes d'aorto-artérite isolées(9).

Ces dernières années plusieurs examens d'imagerie se sont développés avec pour but d'affiner le diagnostic de l'ACG. Parmi ces techniques, l'écho-doppler des artères temporales a démontré une bonne spécificité et une excellente sensibilité pour dépister une atteinte inflammatoire des artères temporales(10) ainsi que des branches de l'aorte(11-13). Récemment l'étude TABUL a même retrouvé une meilleure sensibilité de l'écho-doppler par rapport à la biopsie d'artère temporale(14). Si le rôle diagnostique de l'écho-doppler semble intéressant, son intérêt pronostique dans l'ACG n'a pas été établi.

Or une problématique majeure de la stratégie thérapeutique est d'identifier précocement les patients à risque de rechute. En effet plusieurs travaux ont observé que les patients rechuteurs reçoivent une dose cumulée de corticoïdes plus importante que les patients non rechuteurs(15-17). Or une dose cumulée de corticoïdes plus importante expose des patients souvent âgés à plus de complications iatrogènes(18) et à une mortalité cardiovasculaire et infectieuse accrue(19,20). Ainsi, l'identification précoce des patients les plus à risque de rechute permettrait de proposer des schémas thérapeutiques personnalisés à chaque profil évolutif afin de limiter au maximum la iatrogénie.

L'objectif principal de notre travail était d'évaluer l'impact d'un écho-doppler des artères temporales pathologique au moment du diagnostic sur la survenue de rechutes à un an. Les

objectifs secondaires étaient de comparer les caractéristiques des 2 groupes de patients (rechuteurs ou non), d'évaluer l'intérêt d'un écho-doppler de suivi au cours du traitement et de comparer l'écho-doppler (pathologique ou non) aux caractéristiques initiale de la population.

Chapitre 2 – Généralités sur l'artérite à cellules géantes

2.1. Définition

L'artérite à cellules géantes (anciennement maladie de Horton) est la plus fréquente des vascularites chroniques de l'adulte, caractérisée par une atteinte inflammatoire granulomateuse des gros et moyens vaisseaux, classiquement les branches à visée cervico-encéphalique de l'aorte(21).

2.2. Historique

La plus ancienne trace écrite évoquant l'artérite temporale remonte au Xème siècle avec l'observation d'un ophtalmologiste de Bagdad, Ali Ibn Isa(22). Dans ses mémoires, traduites et publiées en anglais en 1936, l'auteur déclare qu'il « a entrepris l'excision et la cautérisation des artères pour traiter les patients qui souffraient d'inflammation de leurs muscles temporaux et qui finissaient parfois par une perte de vision ». En 1890, un chirurgien anglais, *Hutchinson*, fait la première description clinique d'un cas « d'artères temporales inflammatoires et œdématiées »(23). En 1930, *M. Schmidt* publia un cas probable d'artérite temporale, rapporté dans une revue sur les anévrysmes intracrâniens(24). En 1932, *Horton, Magath et Brown* rapportèrent 2 cas « d'une nouvelle forme d'artérite affectant les vaisseaux temporaux, représentant probablement un nouveau syndrome » et décrivirent par la suite les caractéristiques cliniques de la maladie ainsi que son histologie(25). En 1938, *Jennings* signalait le premier cas de cécité(26). Dès lors, les cas d'artérite temporale sont devenus de plus en plus courants dans la littérature médicale. Le premier cas français a été décrit par *J. Paviot et al*. en 1934(27). En 1948, *J. Chavany* a été le premier à rapporter l'effet spectaculaire des stéroïdes, données confirmées en 1950 par *Birkhead et al*(28).

2.3. Epidémiologie

L'artérite à cellules géantes est caractérisée par sa survenue tardive au cours de la vie, quasi-exclusivement (et selon les critères de classification) après 50 ans. Son pic d'incidence se situe entre 70 et 80 ans avec un sex-ratio de 2 à 3 femmes pour un homme. Ces données sont superposables à celles de la pseudopolyarthrite rhizomélique(29). En revanche les formes à

type d'aorto-artérite isolée semblent affecter l'adulte plus jeune, avec une tendance à l'inversion du sex ratio(30,31). On observe un fort gradient Nord-Sud avec une incidence entre 20 et 30 cas pour 100000 habitants dans les pays scandinaves(32,33) contre 5 à 10 cas/100000 habitants dans les pays du sud de l'Europe. L'incidence est encore plus faible au Moyen Orient et en Asie(34,35). Il existe en outre une prédominance de la maladie dans les populations blanches(36). Après une augmentation constante, l'incidence de l'artérite à cellules géantes semble s'être stabilisée voire diminuer au cours des 15 dernières années, comme en témoigne une analyse des certificats de décès de 1980 à 2011 en France(37). Les données faisant état d'une répartition saisonnière du début de l'artérite à cellules géantes sont extrêmement variables(38-41). L'ensemble de ces éléments pourrait néanmoins corroborer l'hypothèse de facteurs environnementaux dans le développement de la maladie.

2.4. Physiopathologie

La physiopathologie de l'artérite à cellules géantes n'est qu'imparfaitement connue, notamment du fait de l'absence de modèle expérimental disponible. Cependant de nombreuses avancées ont eu lieu dans la compréhension des mécanismes sous-jacents, dont certaines ont permis l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

De nombreux travaux ont montré une prédisposition génétique au développement de la maladie, avec une prévalence élevée des allèles HLA-DRB 01*04, de l'ordre de 60%(42). Certains polymorphismes de gènes de cytokines pro-inflammatoires, tels que ceux codant pour l'IL-6(43), l'IL-10, l'IL-17, du VEGF, de NLRP1(44), de la CRH(45), de l'ICAM-1, du promoteur de RANTES, du TNF-α, de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 ou de CCR5(46) ont été associés au risque de développer la maladie. Une forte association a également été décrite avec un polymorphisme du gène codant pour LYP, une tyrosine phosphatase impliquée dans la voie de signalisation du TCR(44). Ces associations soulignent l'implication de l'immunité adaptative cellulaire dans la physiopathologie de l'artérite à cellules géantes.

Concernant le déclenchement de la maladie, certains auteurs ont avancé l'hypothèse d'un trigger infectieux, s'appuyant sur les données épidémiologiques faisant état de variations cycliques saisonnières dans l'incidence de l'artérite à cellules géantes(47,48). Ainsi les résultats de plusieurs études cas-témoins ont mis en évidence de l'ADN, bactérien (*Chlamydia pneumoniae, Burkholderia psedomallei like*)(2,49) ou viral (CMV, Parvovirus B19, HSV) sur des prélèvements d'artères temporales de malades. Plus récemment l'implication du VZV a

été évoquée. Ce virus neurotrope pourrait en effet, après sa réactivation au niveau du ganglion trijumeau atteindre l'adventice des artères temporales via les vasa nervosum et s'y répliquer, entraînant des lésions de vasculopathie(50). *Gilden et al* ont mis en évidence la présence du virus par immunohistochimie et PCR sur une série de biopsies temporales de malades, que la biopsie soit positive pour une artérite à cellules géantes (virus présent sur 73% des biopsies) ou non (virus présent sur 64% des biopsies), tandis qu'il n'est retrouvé que sur 20% des biopsies de témoins(51). Les mêmes auteurs ont rapporté des observations de patients traités efficacement par aciclovir dans le cadre d'une ACG. Ces données demeurent toutefois très controversées et n'ont pas été confirmées par des plus grandes séries. L'équipe de *Rhee et al*, au sein d'une large cohorte de malades, n'a mise en évidence qu'une association modérée entre antécédent infectieux, notamment à VZV, et incidence d'artérite à cellules géantes(52).

L'équipe de Samson *et al* a décrit un modèle en trois phases, faisant intervenir l'immunité innée, l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité humorale, auxquelles s'associe un certain degré de remodelage vasculaire.

- La première étape correspond à une rupture de tolérance et une activation des cellules dendritiques, présentes physiologiquement à l'état immature dans l'adventice des artères saines. Après activation via leurs toll like receptors (TLR) par un signal danger PAMP (infectieux ?), elles libèrent des cytokines et recrutent des lymphocytes T, via une forte expression du CMH de classe I et de molécules de costimulation (CD 80 et CD 86). Les cellules dendritiques activées restent piégées dans l'adventice via l'expression de la chémokine CCR7(53). Le tropisme préférentiel de la maladie pour les branches de la carotide externe pourrait s'expliquer par le profil d'expression particulier du TLR au niveau des cellules dendritiques à ce niveau (TLR 2, 4 et 8), différent de celui d'autres vaisseaux(54).
- La deuxième étape correspond au recrutement de lymphocytes T CD4+ dans la paroi artérielle, dont ils sont naturellement absents. Ils atteignent l'adventice via les vasa vasorum, attirés par les molécules d'adhésion ICAM-1 et VCAM-1(55,56). Ils sont ensuite activés par les cellules dendritiques via la présentation d'un antigène inconnu. On peut alors observer une polarisation lymphocytaire Th1 et Th17, favorisée par la présence respectivement d'IL-12 et d'IL-18 pour la réponse Th1 et d'IL-6, d'IL-23 et d'IL-1β pour la réponse Th17. Les lymphocytes Th1 produisent alors de l'IF-γ et les lymphocytes Th17 de l'IL-17. La production d'IFN-γ induit la production de plusieurs chémokines par les cellules musculaires lisses vasculaires, notamment CCL2, ligand de CCR2, à l'origine du recrutement de monocytes. Les monocytes se différencient en macrophages sous l'effet de l'IFN-γ puis

fusionnent pour former des cellules géantes multinucléées(57). Les macrophages de l'adventice produisent également des grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires, notamment IL-1β et IL-6, amplifiant la réponse inflammatoire locale et entrainant les manifestations systémiques de la maladie : signes généraux, élévation des protéines de l'inflammation. La chronicisation des phénomènes inflammatoires pourrait s'expliquer par le faible taux de lymphocytes régulateurs dans le sang et au niveau de la paroi artérielle des sujets atteints(58).

- La troisième étape correspond au remodelage vasculaire, responsable des manifestations ischémiques de la maladie. Les macrophages, sous l'action de l'IFN-γ, infiltrent la média et synthétisent des composants toxiques pour la paroi artérielle, notamment des radicaux libres de l'oxygène, du monoxyde d'azote, et des métalloprotéases, responsables de la fragmentation de la LEI et de la destruction de la matrice extra cellulaire(2,56). Macrophages et cellules géantes synthétisent également des facteurs de croissance : VEGF, responsable d'une néo-vascularisation et du recrutement de nouvelles cellules immunitaires et PDGF, à l'origine de l'hyperplasie intimale via la prolifération des cellules musculaires lisses(59). Le recrutement dans la paroi de lymphocytes T CD8 + cytotoxiques aboutit à leur sécrétion de perforines et de granzymes, participant à la destruction de la paroi artérielle, et la libération d'IL-17 et d'IFN-γ participe à la chronicisation de la réponse inflammatoire(60).

2.5. Manifestations cliniques classiques

Les manifestations cliniques habituelles de l'artérite à cellules géantes comprennent par ordre de fréquence : l'apparition de céphalées inhabituelles, diffuses ou localisées en région occipitale (60 à 90% des patients), la sensibilité du scalp ou des artères temporales, notamment à la coiffure, au port de chapeau ou de lunettes (40 à 70%), la claudication de la mâchoire (30 à 70%), des symptômes systémiques de type fièvre et altération de l'état général (20 à 50%), des symptômes de pseudopolyarthrite rhizomélique (30 à 50%) incluant douleur et raideur de la nuque, des épaules ou de la ceinture pelvienne. Des symptômes visuels sont retrouvés chez 12 à 40% des patients, de type amaurose fugace, diplopie, vision trouble, cécité (monoculaire ou binoculaire)(61). L'atteinte binoculaire survient le plus souvent de manière séquentielle, sur plusieurs jours ou semaines. La manifestation ophtalmologique la plus fréquente est la neuropathie optique ischémique antérieure aigue (NOIAA), résultant d'une occlusion inflammatoire des artères ciliaires postérieures ou de l'artère ophtalmique causant une ischémie de la tête du nerf optique, à l'origine d'une perte visuelle indolore et

souvent irréversible(62). Des antécédents d'épisodes de perte visuelle transitoire doivent être recherchés, ces derniers étant associés à 44 % de pertes visuelles définitives lors de poussées ultérieures. La perte visuelle peut plus rarement résulter d'un infarctus occipital ou d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine. Dans 20% des cas la maladie est occulte cliniquement. Bien que les atteintes des branches de la carotide externe soient les plus caractéristiques, toutes les branches de l'aorte peuvent être touchées, le plus souvent de manière asymptomatique(63). La présence d'une aortite est le plus souvent asymptomatique, la surmortalité étant essentiellement liée à l'existence d'un anévrysme ou d'une dissection(64). Une claudication des membres est observée dans 5 à 15 % des cas. Les atteintes nécrosantes (scalp, langue, membres) sont exceptionnelles (< 5%).

2.6. Spectres cliniques

L'artérite à cellules géantes fait état à l'heure actuelle de nombreux bouleversements de son cadre nosologique qui ne se limite plus à l'atteinte céphalique pure décrite jusqu'alors(65). Plusieurs auteurs distinguent désormais le phénotype « céphalique pur » (*cranial giant cell arteritis*), défini par l'atteinte clinique ou histologique des artères à destinée céphalique et l'absence d'aortite, et le phénotype « aorto-artéritique » (*large vessel GCA*), regroupant l'atteinte de l'aorte et de ses branches, isolée ou combinée aux signes céphaliques(3,4). Par ailleurs les formes de PPR typiques associées à une atteinte de l'aorte et de ses branches pourraient également être intégrées dans le spectre de l'artérite à cellules géantes(66).

2.7. Diagnostic différentiel

Les céphalées peuvent correspondre à un état migraineux ou des céphalées de tension, qui ne s'associent ni à des signes systémiques ni à un syndrome inflammatoire biologique. Les manifestations ischémiques cérébrales ou des membres peuvent être d'origine athéromateuse, par argument de fréquence, sans inflammation systémique majeure. La maladie de Takayasu, vascularite qui concerne également les gros et moyens vaisseaux, peut présenter des éléments histologiques et d'imagerie proches de l'artérite à cellules géantes, mais concerne principalement les femmes jeunes (âge moyen : 26 ans), et l'atteinte histologique implique l'adventice plutôt que la média. Il est également nécessaire de rechercher les signes d'une autre vascularite, des moyens (périartérite noueuse) ou des petits vaisseaux (vascularites à

ANCA), qui peuvent être à l'origine de céphalées, avec cependant de très rares atteintes temporales(61).

2.8. Critères de classification

Les critères actuels de classification de la maladie ont été définis par l'American College of Rheumatology en 1990 à partir d'une comparaison entre 214 patients atteints d'artérite à cellules géantes et 593 patients porteurs d'autres vascularites. Ils sont au nombre de 5 et comprennent : un âge ≥ 50 ans au moment du diagnostic, l'apparition de céphalées localisées, une sensibilité des artères temporales et/ou une abolition/diminution d'un pouls temporal, une vitesse de sédimentation > 50 mm et l'existence d'une artérite nécrosante caractérisée par un infiltrat à prédominance de cellules mononuclées et/ou existence d'un granulome à cellules géantes sur le prélèvement d'artère temporale. La présence de 3 ou plus de ces critères est associée à une sensibilité de 93.5 % et à une spécificité de 91.2 %(1).

2.9. Signes biologiques

L'ensemble des marqueurs inflammatoires classiques sont élevés dans l'artérite à cellule géante : vitesse de sédimentation (VS), C-Réactive Protéine (CRP), haptoglobine, orosomucoïde et fibrinogène. Une anémie inflammatoire associée à une thrombocytose est également très fréquente. Des perturbations du bilan hépatique à type de cholestase anictérique sont également possible(67).

Aucun marqueur biologique spécifique de la maladie n'a été validé. *Kermani et al*, dans une cohorte de 764 patients dont 177 avec artérite confirmée ont mis en évidence une sensibilité de 86 % pour la VS et 84 % pour la CRP, avec une spécificité médiocre de l'ordre de 30 % pour ces deux examens. Seuls 4% des patients confirmés avaient une VS et une CRP normales(68). Ces marqueurs semblent de plus peu utiles pour prédire les rechutes(15). Dans une étude prospective concernant 128 patients suivis sur 21 mois, la VS et la CRP étaient toutes deux normales dans 21% des rechutes(69).

Des taux élevés d'interleukine 6 (IL-6), l'une des principales protéines inductrices de la sécrétion de CRP, sont retrouvés chez les patients non traités. Ces taux sont réduits sous traitement, mais souvent plus élevés que chez des individus sains(70). Il n'y a pas de preuve

de la supériorité du dosage d'IL-6 par rapport au dosage de la CRP pour guider la décision clinique et son dosage n'est donc pas recommandé en pratique courante.

L'évaluation des marqueurs inflammatoires est utile pour le diagnostic et le suivi à long terme, mais des niveaux élevés de ces marqueurs ne doivent pas justifier à eux seuls d'une intensification thérapeutique.

L'électrophorèse des protides peut montrer des signes inflammatoires et permet d'écarter une gammapathie monoclonale, plus fréquente dans cette tranche d'âge. En cas de justification dans la démarche diagnostique, un bilan auto immun peut être réalisé pour écarter un diagnostic différentiel de vascularite (ANCA) ou de rhumatisme (anticorps anti CCP). Un bilan bactériologique peut être utile pour écarter une infection sous-jacente dans un contexte de fièvre prolongée.

2.10. Histologie

Le diagnostic d'artérite à cellules géantes est idéalement confirmé par les données histologiques de la biopsie de l'artère temporale, qui constituent actuellement le gold-standard. La biopsie doit être réalisée avant ou le plus précocement possible après initiation de la corticothérapie générale, cependant un traitement institué depuis 30 jours ne semble pas modifier les résultats de celle-ci(71). Au vu du risque de complications ophtalmologiques définitives, la biopsie ne doit donc pas retarder l'initiation du traitement. Ce geste peut se compliquer de lésions nerveuses, hématomes, infection du site ou nécrose du scalp(72).

Les constatations histologiques typiques comprennent un infiltrat de cellules mononuclées prédominant au niveau de l'adventice et de la média, associé à la présence de cellules géantes, de lymphocytes, de macrophages et de cellules dendritiques. On observe également une rupture de la limitante élastique interne (élastophagie). Près de 50 % des biopsies compatibles avec une artérite temporale ne comprennent pas tous ces éléments, certaines ne comportant qu'un infiltrat inflammatoire péri adventitiel isolé ou une vasculite des petits vaisseaux en périphérie de l'artère(61).

Cette artérite étant segmentaire et focale, de multiples segments d'artères doivent être examinés pour optimiser le rendement d'un prélèvement donné. La longueur nécessaire du prélèvement n'est pas consensuelle, cependant une large étude menée sur 136 biopsies a démontré que la rentabilité diagnostique est meilleure pour un prélèvement d'au moins 1 cm

avec plusieurs sections d'artère examinables(73). Une biopsie bilatérale pourrait augmenter la rentabilité diagnostique de près de 13%(74). Bien qu'hautement spécifique, la positivité de la BAT est très variable, de 49 à 85% des cas selon les auteurs(5-8). Cette variabilité peut s'expliquer par plusieurs facteurs : caractère segmentaire et focal de la maladie, existence de phénotypes d'aorto-artérite sans atteinte céphalique, délai tardif de réalisation après initiation du traitement, prélèvement de mauvaise qualité(75). Une BAT négative ne doit donc pas remettre en cause le diagnostic et traiter le patient si le faisceau d'arguments est suffisant à retenir le diagnostic. *Hall et al*, dans une cohorte prospective de 134 patients, ont montré que parmi les 88 patients avec BAT négative initiale, 44% étaient finalement diagnostiqués dans le spectre ACG-PPR (8 ACG et 31 PPR)(76). Du fait d'un certain continuum entre les deux entités, les patients atteints de PPR doivent être suivis afin de ne pas méconnaitre une évolution vers une artérite à cellules géantes(77).

Certaines données suggèrent une corrélation clinico-bio-histologique : une méta-analyse de 21 études a montré que l'existence d'une claudication de la mâchoire augmenterait la probabilité de BAT positive d'un facteur 4, et la présence d'une diplopie d'un facteur 3. Une VS normale diminuerait en revanche cette probabilité (Likelihood Ratio = 0.2)(78).

2.11. Imagerie (hors écho-doppler)

L'angioscanner permet de rechercher une aorto-artérite, caractérisée par un épaississement mural et un réhaussement pariétal au temps veineux en cas d'inflammation active. La large utilisation de cet examen dans l'artérite à cellules géantes a permis de détecter une forte et insoupçonnée prévalence de l'atteinte des gros vaisseaux, notamment de l'aorte (68 %), des troncs supra aortiques (40 %) et des artères fémorales (25 %)(63). Il permet également la recherche de complications anévrysmales ou sténosantes, ainsi que les lésions athéromateuses possiblement associées(63). Dans une cohorte de 54 patients une ectasie aortique de plus de 4 cm est mise en évidence à 5 ans dans 22 % des cas et à 10 ans dans 33% des cas(79). Les inconvénients de cet examen sont son caractère irradiant, la nécessité d'injection de produit de contraste iodé et la mauvaise résolution pour les vaisseaux de plus petit calibre. La sensibilité de l'examen diminue en cas d'imprégnation cortisonique(80).

L'IRM/ARM peut aider au diagnostic d'artérite à cellules géantes, notamment en cas d'atteinte des gros troncs. L'injection de gadolinium permet l'étude de la lumière, la mesure de l'épaississement pariétal, la présence d'un œdème mural, la recherche de dilatations ou de

sténoses et d'un réhaussement de la paroi. Les territoires coronaires et les artères intracrâniennes peuvent également être étudiées. L'IRM 3T haute résolution permet l'étude des artères du scalp à la recherche d'atteinte inflammatoire. Deux essais prospectifs multicentriques étudiant cette séquence retrouvaient une sensibilité de l'ordre de 75 % et une spécificité de l'ordre de 90 %(81,82). Les limites principales sont la durée d'acquisition des séquences, les contre-indications (notamment la claustrophobie) et le coût de l'examen.

La tomographie par émission de positrons (TEP) permet l'étude de l'atteinte inflammatoire au niveau de l'aorte et ses branches. Une méta-analyse récente (57 patients) montrait une sensibilité de 89.5 % et une spécificité de 97.7 % pour le diagnostic d'artérite des gros vaisseaux(83). Cet examen est particulièrement intéressant pour les diagnostics difficiles (tableaux atypiques avec signes généraux prédominants) et pour le diagnostic différentiel de cancer(84). La fusion aux images scannographiques (PET CT-scan) permet une meilleure précision anatomique. Les inconvénients principaux sont l'irradiation, la faible résolution en deçà de 4 mm, ne permettant pas l'exploration directe des artères temporales, l'absence d'étude précise de la paroi vasculaire, et l'existence de fixation sur les zones d'athérome et les artères vieillies, posant la question du seuil pour conclure à une réelle inflammation. De plus cet examen est négativé sous corticothérapie à haute dose, et son rôle dans le suivi est incertain(85).

2.12. Traitements

La prise en charge d'un patient suspect d'artérite à cellules géantes requiert l'initiation rapide d'un traitement à visée anti-inflammatoire pour diminuer le risque de survenue de complications vasculaires et une perte visuelle irréversible, pouvant survenir dans 13 à 19 % des cas(86-90). Les recommandations nationales ont récemment été mises à jour par le Groupe d'Etude Français des Artérites des gros vaisseaux (GEFA)(91).

2.12.1. Corticothérapie

La corticothérapie demeure le traitement historique et le gold standard de la prise en charge thérapeutique. La plupart des auteurs s'accorde à utiliser la prednisone, sujette à moins de variations de concentrations plasmatiques interindividuelles que la prednisolone(92). La posologie initiale des formes non compliquées d'atteintes ophtalmologiques ou d'aortite est

de 0.5 à 0.7 mg/kg/j(18,93-95). Le recours au bolus intraveineux de methylprednisolone à 15 mg/kg trois jours de suite avant relais per os a montré son efficacité dans la prévention des rechutes et l'épargne cortisonique dans un essai randomisé(96). La posologie initiale de corticoïdes doit être maintenue au moins 2 à 4 semaines, selon la réponse clinique et la décroissance du syndrome inflammatoire biologique(97,98). En cas de réponse satisfaisante, la décroissance de la corticothérapie peut s'effectuer par paliers pour atteindre 0.2 à 0.3 mg/kg (15 à 20 mg) en 6 à 10 semaines(99), 10 à 7.5 mg à 6 mois(18,98) et 5 mg/j à 1 an.

Les patients avec atteinte ophtalmologique doivent bénéficier d'une posologie minimale initiale de 60 mg/j ou de bolus de méthylprednisolone IV de 500 mg(86,100,101). Les formes avec aorto-artérite n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques concernant le schéma de corticothérapie ou les traitements d'épargne. Un travail rétrospectif récent comparant les schémas de traitement entre forme classique et forme avec aorto-artérite ne retrouvait pas de différence de profil évolutif tandis que les 2 groupes étaient traités par des schémas identiques(102). Les patients présentant des signes d'ischémie de membre devraient recevoir empiriquement une corticothérapie à 1 mg/kg(103). Au moins 30 % des patients présenteront une rechute de la maladie sous corticoïdes(16,69), ce qui pose la question des traitements de seconde ligne. Aucun essai contrôlé n'a été conçu pour guider le traitement des rechutes mais plusieurs molécules ont été étudiées avec des résultats variables.

La durée optimale du traitement n'est pas consensuelle. Une durée limitée à 6 mois expose les patients à un risque de rechute de l'ordre de 77% à un an(61). Les auteurs recommandent ainsi généralement un traitement d'au moins 18 à 24 mois(91,104,105).

2.12.2. Méthotrexate

L'efficacité du méthotrexate a été évaluée dans 3 essais prospectifs randomisés en double aveugle au début des années 2000, avec des résultats discordants. Deux études n'ont pas montré de différence en termes de dose cumulée de corticoïdes et de durée de traitement lorsque les malades étaient randomisés pour recevoir du méthotrexate ou un placebo lors de la décroissance de la corticothérapie(97,106). Une troisième étude randomisée vs placebo montrait au contraire que les patients nouvellement diagnostiqués randomisés pour recevoir du méthotrexate en association à la corticothérapie présentaient moins de rechutes, une durée de traitement plus courte et une dose cumulée de corticoïdes moindre que dans le groupe corticoïdes + placebo(107). Une méta-analyse poolant ces principales études a montré sous

méthotrexate de 7.5 à 15 mg/semaine une réduction significative de risque de rechute et une probabilité accrue de sevrage de la corticothérapie à 24 mois, sans différence d'effets indésirables vs corticoïdes seuls(108).

Les recommandations françaises proposent le recours au méthotrexate chez les patients nouvellement diagnostiqués pour qui l'épargne cortisonique est un enjeu majeur (intolérance, risque d'effets indésirables), ainsi que chez les patients rechuteurs avec cortico-dépendance à 10-15 mg d'équivalent prednisone(91). Il n'y a pas de données disponibles sur l'efficacité du méthotrexate à plus fortes doses ou sur des durées de suivi plus prolongées.

2.12.3. Autres traitements immunosuppresseurs et immuno-modulateurs

L'ajout d'autres traitements immunosuppresseurs ou immuno-modulateurs a également fait l'objet d'études, généralement moins robustes. L'azathioprine à 150 mg/j a été étudié en association à la corticothérapie dans un petit essai randomisé contrôlé contre placebo, montrant un effet d'épargne cortisonique à 12 mois(109). L'intérêt du mycophénolate mofetil a été évoqué dans un case report, permettant une épargne cortisonique chez des patients âgés(110), et plus récemment dans une série rétrospective, avec une épargne similaire à celle obtenue sous méthotrexate(111). L'emploi du cyclophosphamide dans les formes récidivantes a été suggéré dans un essai rétrospectif(112) ou des séries de cas(113,114), au prix d'un certain nombre d'effets indésirables majeurs. Le leflunomide semble également intéressant dans les formes réfractaires mais n'a fait l'objet que de séries de cas(115,116). L'ajout de dapsone, d'hydroxychloroquine, ou de ciclosporine n'apporte pas de bénéfice significatif dans des essais contrôlés et/ou s'associe à une mauvaise tolérance(117-119).

2.12.4. Biothérapies

2.12.4.1. Anti TNF-α

L'infliximab et l'adalimumab ont fait l'objet d'essais randomisés sans faire preuve de bénéfice en terme de maintien de la rémission ou d'épargne cortisonique(98,120). L'etanercept n'a montré qu'un bénéfice modeste au sein d'un essai randomisé(121). Il n'y a donc pas de données suffisantes pour recommander l'emploi de ces molécules en pratique courante.

2.12.4.2. Anti IL-6R

Le tocilizumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur à l'interleukine-6 semble être l'une des molécules ciblées les plus intéressantes dans la prise en charge de l'artérite à cellules géantes réfractaire. Le rationnel de son utilisation s'appuie sur le rôle pivot de l'IL-6 dans l'induction de la réponse inflammatoire précoce au cours de la maladie(122) et ses taux semblent corrélés à l'activité inflammatoire(70). Cette molécule a fait l'objet de 2 essais randomisés récent contre placebo.

La première étude, menée par une équipe suisse, a randomisé 30 malades avec BAT positive, nouvellement diagnostiqués ou rechuteurs, pour recevoir une corticothérapie associée à du tocilizumab en perfusions mensuelles de 8 mg/kg pendant un an ou à un placebo. La survie à 1 an sans rechute était supérieure dans le groupe tocilizumab (85% vs 40%, $p = 0.001$) et le délai de sevrage de la corticothérapie était plus court de 12 semaines dans ce groupe ($p<0.001$), avec une dose cumulée de corticoïdes plus faible. Les principaux biais de ce travail étaient son analyse en intention de traiter, avec un grand nombre de perdus de vue dans le groupe corticoïdes plus placebo, et l'absence d'aveugle pour les dosages de CRP, significativement abaissés sous l'effet anti IL-6. A noter que les complications gastro intestinales et infectieuses étaient plus fréquentes dans le groupe tocilizumab(123).

L'autre étude (GiACTA) concerne 251 patients et compare 4 schémas de traitement : un groupe avec décroissance lente des corticoïdes sur 52 semaines + placebo, un groupe avec décroissance rapide sur 26 semaines + placebo, un groupe avec décroissance rapide + tocilizumab hebdomadaire sous cutané, et un groupe avec décroissance rapide + tocilizumab sous cutané une semaine sur deux. 56 % des patients sous tocilizumab hebdomadaire, et 53.1% en semaines alternées étaient en rémission à un an, contre respectivement 17.6 % et 14 % des patients sous corticoïdes seuls ($p < 0.001$). La dose cumulée de corticoïdes était plus faible chez les patients sou tocilizumab. La survenue d'effets indésirables était cette fois similaire dans les 4 groupes(124).

Le Groupe Français recommande le recours à cette molécule en cas de cortico-dépendance à 10-15 mg/j et d'échec du méthotrexate(91). Les effets indésirables potentiels notamment infectieux, hématologiques, hépatiques et gastro-intestinaux incitent à son utilisation réfléchie chez des patients sélectionnés.

2.12.4.3. Autres thérapies ciblées

Le rituximab (anticorps monoclonal anti CD20) n'a fait l'objet que d'un unique case report et il ne semble pas y avoir de rationnel à son utilisation au vu de l'absence d'implication majeure du lymphocyte B dans la physiopathologie de la maladie(125).

L'abatacept (protéine de fusion anti CTLA-4) a fait l'objet d'un essai randomisé contre placebo en 2017, comprenant 49 malades rechuteurs ou nouvellement diagnostiqués. La différence de survie sans rechute à un an entre les 2 groupes était plus importante dans le groupe abatacept (48 % vs 31% p=0.049) avec une durée médiane de maintien en rémission significativement plus longue dans ce groupe (9.9 mois vs 3.9 mois) après sevrage de la corticothérapie à la semaine 48(126).

L'ustekinumab (anti IL-12/IL-23) s'est avéré efficace dans une étude ouverte de 12 patients réfractaires(127).

L'anakinra (anti IL-1) a été rapporté dans 3 cas d'artérite réfractaire, avec régression à un mois des symptômes et de l'inflammation vasculaire au TEP-scan(128).

2.12.5. Aspirine

Les patients atteints d'artérite à cellules géantes ont un risque accru de complications cardiovasculaires, cérébrales et vasculaires périphériques à court, long et moyen terme(129-131). Les données de 2 études rétrospectives suggèrent un rôle protecteur de l'aspirine en prévention primaire des complications cérébro-vasculaires et ophtalmologiques(88,132). Les données d'une méta analyse suggèrent un rôle bénéfique de l'aspirine en prévention secondaire(133). Une autre étude rétrospective a montré un rôle protecteur de l'aspirine vis-à-vis des rechutes de la maladie(134).

Les recommandations du groupe d'experts français indiquent que l'aspirine à faible dose (75-300 mg/j) devrait être proposée chez tous les patients nouvellement diagnostiqués, selon la balance bénéfices-risques, et être systématiquement introduite chez les patients avec atteinte ophtalmologique(91).

2.12.6. Anticoagulants, statines, antihypertenseurs

L'apport bénéfique d'un traitement anticoagulant n'a pas été établi(132).

L'effet des statines en prévention des complications cardiovasculaires dans l'artérite à cellules géantes n'a pas fait l'objet d'études. Cette classe thérapeutique n'a pas montré de bénéfice sur l'épargne cortisonique dans 3 études rétrospectives(135-137), à l'inverse d'une étude observationnelle française qui retrouvait une réduction de durée de corticothérapie(138).

L'adjonction d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine a été proposée, s'appuyant sur des données in vitro retrouvant un rôle pro-inflammatoire de l'angiotensine II. Une étude observationnelle de 106 malades a suggéré un rôle bénéfique des ARA II en termes de rechutes et d'épargne cortisonique(139).

2.13. Rechute et mortalité

La définition de la rechute n'est pas consensuelle, la plus employée étant la réapparition au cours du suivi de symptômes en lien avec la vascularite (signes systémiques, signes crâniens, signes de PPR, atteinte des gros vaisseaux), parfois associée à une réascencion du syndrome inflammatoire(17) et nécessitant une adaptation thérapeutique. Toutefois certains auteurs incluent également les rechutes biologiques asymptomatiques, de signification incertaine(140). Certains auteurs distinguent rechutes, survenant en cours de traitement, et récurrences, apparaissant après l'arrêt de celui-ci.

La survenue de rechutes au cours du suivi de la maladie est fréquente, entre 34 et 79%(16-18,69,140,141). Ces différences s'expliquent notamment par l'inclusion ou non des patients avec BAT négative, par les différentes définitions retenues pour la rechute, les différentes durées de suivi et l'hétérogénéité des schémas de décroissance de corticothérapie. Les manifestations les plus fréquemment retrouvées lors des rechutes sont des symptômes de PPR, des céphalées et des symptômes généraux. Les rechutes ophtalmologiques ou les atteintes artérielles de gros calibres sont plus rares(15-17). La majorité des rechutes surviennent dans l'année suivant le diagnostic(140), avec une corticothérapie rarement supérieure à 20 mg d'équivalent prednisone(69). Près de la moitié des patients présente 2 rechutes ou plus(15,140).

L'identification de facteurs pronostiques de rechutes est un enjeu majeur afin d'identifier les patients à risque, d'optimiser la durée du traitement et limiter la dose cumulée de corticoïdes,

plus élevées chez les patients rechuteurs(16,17). Peu d'études ont mis en évidence des facteurs prédictifs de rechutes dans le cours évolutif de la maladie. Une étude rétrospective récente menée au sein de la Mayo Clinic a identifié que le sexe féminin, l'existence d'une HTA au diagnostic et/ou d'un diabète étaient associés à un plus grand nombre de rechutes. L'intensité de la réponse inflammatoire systémique au moment du diagnostic serait également prédictive de rechute(142). *Restuccia et al* ont identifié la présence d'une fièvre élevée au diagnostic comme élément prédictif de rechute, tout comme l'importance de l'infiltrat inflammatoire sur la BAT (17). *Muratore et al* ont retrouvé un taux de rechutes plus important chez les patients avec aorto-artérite isolée(9). Concernant le traitement initial, les patients recevant une posologie initiale de prednisone supérieure à 40 mg étaient plus rapidement sevrés de la corticothérapie dans cette cohorte. A noter cependant que seuls des patients à BAT positive étaient inclus dans cette étude(140). Au plan biologique, l'existence d'une anémie inflammatoire au moment du diagnostic semble également être un facteur de risque de rechute (*Martinez-Lado et al*), tout comme la présence d'une VS élevée(142,143). Au cours du suivi il a été montré qu'une élévation isolée de la vitesse de sédimentation s'accompagnait d'un risque de rechute multiplié par 4 dans un délai médian de 7 semaines(97).

L'artérite à cellules géantes ne s'accompagne pas ou peu d'une surmortalité globale par rapport à la population générale. Une méta-analyse récente montrait par rapport à la population générale un mortality-ratio de 1.03 pour l'artérite à cellules géantes. Cette différence était en revanche plus importante en population hospitalière (MR = 1.61)(144).

Par ailleurs, il existe une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire (RR 1.32) les deux premières années suivant le diagnostic(19). Il s'agit de la première cause de mortalité chez les patients français(37). Parmi ces évènements on retrouve les complications anévrysmales qui sont associées à un taux standardisé de mortalité de 5.1(145).

On observe également un sur-risque de mortalité infectieuse, notamment chez les patients diabétiques et/ou recevant de fortes doses de corticoïdes, généralement lors de la première année suivant le diagnostic d'ACG(20). *Hachulla et al* ont suggéré qu'une atteinte ophtalmologique initiale était associée à une moins bonne survie, tout comme une corticothérapie supérieure à 10 mg/j à 6 mois et un traitement par prednisolone plutôt que prednisolone(143). Néanmoins ces données n'étaient pas confirmées en analyse multivariée.

Chapitre 3 – Apport du doppler des artères temporales

3.1. Apport diagnostique

L'ultrasonographie est utilisée dans l'artérite à cellules géantes depuis la fin des années 1970, initialement pour localiser les artères temporales en préopératoire des biopsies(146). Les premiers éléments sémiologiques d'œdème pariétal inflammatoire dans une vascularite ont été décrits au début des années 1990 dans la maladie de Takayasu, sous forme d'image hypoéchogène définissant « le signe du macaroni »(147). En 1997 *Schmidt et al* ont proposé cet examen a visée diagnostique dans l'artérite à cellules géantes(12). L'atteinte de l'artère temporale superficielle se traduit à l'échographie par un épaississement hypoéchogène circonférentiel segmentaire, visible dans les plans transversaux et longitudinaux autour de la lumière artérielle, communément appelé « signe du halo ». L'épaisseur maximale du halo doit être mesurée dans le plan longitudinal, de la paroi externe du vaisseau jusqu'à la limite externe du signal couleur. L'épaisseur minimale significative est supérieure 0.3 mm, sachant qu'un épaississement de 0.7 mm est prédictif d'une BAT positive(12). Cet aspect se différencie nettement de l'épaississement hyperéchogène focal de l'athérosclérose. L'étude des artères sur l'ensemble de leur trajet permet de s'affranchir du caractère focal de la biopsie(10).

Les performances diagnostiques de cet examen ont été étudiées dans 3 méta-analyses. *Karassa et al* en 2004 ont retrouvé une sensibilité de 69 % et une spécificité de 82 % en comparaison avec la BAT et de 87 % et 96 % respectivement en comparaison avec les critères ACR(72). *Ball et al* en 2010 retrouvaient une sensibilité de 75 % et une spécificité de 83 % comparativement avec la BAT(148). *Arida et al* retrouvaient une sensibilité de 68 % et une spécificité de 91 % en cas de halo unilatéral(10). La spécificité était de 100 % en cas d'atteinte bilatérale. Les odds-ratios pour le diagnostic en comparaison avec les patients à doppler négatif étaient de 34 (95% CI: 8.21, 138.23) et de 65 (95% CI: 17.86, 236.82) en cas de halo bilatéral. La présence de zones de sténose (définies par un doublement localisé de la vitesse du flux) ou d'occlusion (absence de flux), témoins des dommages de l'atteinte inflammatoire artérielle sont également retrouvés, bien que moins sensibles (68%) et spécifiques (77%)(10,72,149). Certains auteurs ont décrit le recours à des manœuvres dynamiques (« incompressibilité » de l'artère temporale en mode B) comme performant et

utile pour augmenter la sensibilité (79 %) et la spécificité (100%) de l'examen et réduire la variabilité inter opérateurs(150).

Il semble exister un certain degré de corrélation entre les signes échographiques et l'histologie, le signe du halo étant beaucoup moins présent en cas d'atteinte des vasa vasorum ou périadventitielle qu'en cas d'atteinte transmurale typique(151).

L'écho-doppler est examen non invasif, peu coûteux, rapide, facilement accessible, permettant par ailleurs l'étude des troncs supra aortiques, de l'aorte abdominale et des artères des membres à la recherche de signes inflammatoires sous forme d'épaississements muraux circonférentiels hypoéchogènes ou encore de sténoses et d'occlusions.

La recherche d'atteintes vasculaires extra temporales permettrait d'augmenter la sensibilité de l'examen(152). Ainsi une atteinte inflammatoire axillaire serait présente dans 48 % des cas, une atteinte sous-clavière dans 36 % et une atteinte carotidienne dans 26 %(153). L'atteinte des artères des membres inférieurs est retrouvée chez un peu plus de 50 % des patients, toujours sous forme d'épaississement pariétal avec halo hypoéchogène. Ces atteintes sont asymptomatiques dans la plupart des cas(153). L'échographie permet également l'exploration de l'aorte abdominale dès la phase initiale de la maladie, à la recherche de signes inflammatoires infracliniques (épaississement mural, halo péri aortique) ou des complications anévrysmales(154), qui seraient présentes chez un tiers des malades(155).

Certains auteurs ont validé des algorithmes diagnostiques en y incluant l'écho-doppler des artères temporales, avec une amélioration de la rentabilité de la biopsie et une diminution des biopsies non nécessaires, dans les cas où la suspicion clinique est faible et le doppler strictement normal(148,149). Des données récentes suggèrent que l'emploi précoce de l'écho-doppler dans l'algorithme diagnostique (*fast track pathway*) permettrait une réduction des complications ophtalmologiques en réduisant le délai diagnostique, avec une diminution des coûts liés de la durée moyenne de séjour(156,157).

Le principal écueil de cet examen est son caractère opérateur et matériel dépendant, expliquant probablement l'hétérogénéité des performances rapportées dans la littérature, allant de 35% à 86% de sensibilité et 78 à 100% de spécificité, en comparaison aux critères ACR(10). Les principaux pièges à éviter sont l'application d'une pression la plus faible possible afin de ne pas supprimer artificiellement le codage couleur. La tortuosité physiologique du trajet de l'artère temporale peut créer des fausses images de halo si le vaisseau n'est pas étudié sur l'ensemble de ses limites. La technique optimale requiert une

sonde linéaire d'une fréquence supérieure à 15 MHz (correspondant à une résolution image de 0.1 mm). Le gain et la gamme dynamique doivent permettre de différentier la paroi vasculaire de la lumière. Le réglage de la fréquence de répétition des impulsions (PRF) devrait se situer entre 2 et 3.5 kHz, selon le calibre du vaisseau étudié, une PRF trop haute et un gain trop faible pouvant donner une fausse image de halo au niveau d'une zone épaissie par exemple en cas d'artériosclérose(158). Un pseudo-halo peut être visualisé en cas de faible vélocité du flux en périphérie du vaisseau, notamment en coupe transversale. Le développement des sondes haute-résolution a permis d'améliorer la sensibilité et la spécificité de cet examen(11). Enfin l'échographie est peu sensible pour l'étude de l'aorte thoracique, toutefois explorable par voie trans-œsophagienne(159). Des résultats optimaux ne peuvent être obtenus qu'avec une standardisation des techniques et de l'équipement, des préréglages optimisés, avec des utilisateurs entraînés.

3.2. Apport de l'écho-doppler des artères temporales au cours du suivi

Si les données concernant l'apport diagnostique de l'écho-doppler sont nombreuses, peu d'études se sont intéressées à cet outil au cours du suivi. *Aschwanden et al* ont mis une évidence au sein d'une cohorte de 12 patients atteints d'ACG une stabilité des images inflammatoires vasculaires décrites initialement au doppler chez la majorité d'entre eux, après 6 mois de traitement, et ce malgré l'absence de signe clinico-biologique d'inflammation systémique(160). Des résultats similaires ont été retrouvés au sein d'une cohorte de 18 patients, avec persistance du halo chez la moitié des patients à 6 semaines et 6 mois du diagnostic. Il n'y avait pas de différence sur les données histologiques initiales entre ceux avec halo persistant et ceux avec normalisation échographique(161). *Habib et al,* au sein d'une cohorte prospective de 16 patients avec doppler pathologique, ont obtenu des résultats contradictoires aux données citées précédemment, avec une disparition du halo avec un délai moyen de 21 jours après initiation de la corticothérapie(162). La normalisation des signes échographiques était corrélée à l'amendement des symptômes cliniques et du syndrome inflammatoire biologique. Des résultats similaires étaient obtenus dans l'étude de *Karahaliou et al* portant sur 18 patients, avec un délai médian de disparition du halo de 22 jours(149). A noter que les 4 patients rechuteurs de cette étude montraient également une récidive du signe de halo, qui disparaissait après majoration de la corticothérapie. Des négativations encore plus précoces du signe du halo, de l'ordre de quelques jours après initiation de la corticothérapie, ont été rapportées par d'autres auteurs, ce qui plaide pour une réalisation précoce de cet

examen(14,163,164). Concernant l'apport pronostique, *Suelves et al* ont dépisté précocement 2 rechutes sur une cohorte de 10 patients en effectuant un doppler de suivi à 3 mois montrant une récidive du halo(165). Ces données n'ont pas été confirmées par des travaux de plus grande envergure.

Chapitre 4 – Patients et méthodes

4.1. Patients

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective au sein du service de médecine interne du CHU de Rouen. L'analyse du PMSI avec le code M31.6 (CIM-10), a permis de retrouver les patients ayant un diagnostic principal d'artérite à cellules géantes depuis janvier 2013, date à partir de laquelle les écho-doppler des artères temporales ont été réalisés.

Les patients inclus avaient tous un diagnostic d'artérite à cellules géantes selon les critères ACR et en cohérence avec les données cliniques, biologiques, histologiques, d'imagerie (existence d'une aorto-artérite primitive au scanner, doppler des artères temporales pathologique) et la réponse positive à la corticothérapie.

Nous avons exclu les patients qui n'avaient pas bénéficié d'un doppler des artères temporales au moment du diagnostic ou dans les 48h après mise sous corticothérapie systémique ainsi que ceux dont le diagnostic d'artérite à cellules géantes n'a pas finalement pas été retenu dans la suite du suivi.

Les patients recevaient tous une corticothérapie à la dose initiale de 0.7 à 1 mg/kg +/- précédée de bolus de méthylprednisolone à 1 g/j trois jours de suite en cas d'atteinte ophtalmologique ou cérébro-vasculaire menaçante. Cette posologie était maintenue pour une durée d'un mois puis la décroissance était débutée selon un schéma au choix du praticien. Le suivi des patients était effectué par un praticien du service de médecine interne à intervalles réguliers, avec recueil des éventuelles rechutes, surveillance du bilan biologique (syndrome inflammatoire) et conduite du traitement (décroissance de la corticothérapie, surveillance des effets indésirables).

Les patients ont été classés en 2 groupes : doppler pathologique ou normal.

4.2. Données recueillies

4.2.1. Données cliniques

Les données cliniques recueillies étaient les suivantes : données démographiques (âge au diagnostic, genre), facteurs de risque cardiovasculaire selon leurs définitions usuelles (HTA, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme actif, obésité), poids, IMC, fièvre ≥ 38°C, symptômes ophtalmologiques en rapport avec l'ACG (diplopie, flou visuel ou amaurose en rapport avec une artérite oblitérante de l'artère ophtalmique ou de ses branches, une névrite optique ischémique ou une embolie à point de départ carotidien) et ancienneté des symptômes ayant conduit au diagnostic (en jours). Le nombre de critères ACR présents au diagnostic était calculé pour chaque patient.

4.2.2. Spectres cliniques

Les patients ont été classés en 3 groupes : ACG céphalique pure, aorto-artérite isolée, ACG céphalique + aorto-artérite. Les formes cliniques de type PPR isolées étaient exclues de notre étude.

4.2.3. Données biologiques

La mesure de la VS et de la CRP a été recueillie au diagnostic ainsi qu'au moment des rechutes cliniques.

4.2.4. Doppler des artères temporales

Les patients ont bénéficié d'un examen écho-doppler des artères temporales selon un protocole prédéfini, à partir des études princeps étudiant cet outil. Nous avons utilisé un échographe *ESAOTE MyLab 60*™, doté d'une sonde linéaire à haute fréquence *LA435* avec une bande passante de 6 à 18 Mhz et de préréglages adaptés à l'étude des artères temporales. Les examens ont été réalisés par des praticiens hospitaliers du service de médecine interne expérimentés dans l'exploration ultrasonore vasculaire.

L'analyse écho-doppler a été systématique au niveau des artères temporales, suivies de leur portion initiale prétragyenne (tronc commun) jusqu'à leurs branches de division naissant après

l'arcade zygomatique (rameau frontal en avant, rameau pariétal en arrière), en coupes longitudinales et transversales, à la recherche d'un signe du halo, uni ou bilatéral, de sténoses localisées ou d'occlusions. L'examen s'effectuait en mode 2D puis en mode ENERGY, ce dernier permettant une mesure précise de l'épaississement du mur pariétal et la limite du chenal circulant en limitant les difficultés liées à l'angle au niveau des artères temporales.

Le signe du halo était défini par la présence d'un épaississement segmentaire circonférentiel hypoéchogène ou anéchogène autour de la lumière circulante. La mesure de l'épaisseur du halo temporal était réalisée au niveau du segment le plus pathologique. Une épaisseur supérieure ou égale à 0.5 mm était considérée comme significative.

La sténose était définie par une accélération focalisée du pic systolique de vitesse au moins doublé par rapport au pic systolique de vitesse d'amont.

L'occlusion était définie par l'absence d'enregistrement de flux artériel associée à une absence de codage couleur du vaisseau.

La réalisation d'un doppler de contrôle à M3 pouvait être effectuée à la demande du médecin référent en charge du patient. L'examinateur précisait alors l'évolution des anomalies échographiques constatées au diagnostic : régression totale ou partielle, aggravation ou stabilité.

Le doppler des artères temporales était systématiquement complété par une exploration par sonde linéaire haute fréquence de 9 Mhz (*LA522*) des troncs supra aortiques (carotide et ses branches, artère sous clavière, artère vertébrale) à la recherche d'un épaississement inflammatoire. Un complément d'exploration par un écho doppler des artères des membres inférieurs était réalisé en cas de point d'appel clinique.

4.2.5. Angioscanner de l'aorte

La réalisation d'un angioscanner aortique était systématique discutée au moment du diagnostic, à la recherche d'arguments en faveur d'une atteinte inflammatoire de l'aorte ou de ses branches.

4.2.6. Biopsie d'artère temporale

La biopsie d'artère temporale était systématiquement réalisée au diagnostic, sauf refus du patient ou contre-indication. Celle-ci était réalisée par l'équipe de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Rouen au bloc opératoire sous anesthésie locale, au maximum dans les 7 j après l'instauration de la corticothérapie. Le prélèvement, d'une longueur minimale de 1 cm, était préférentiellement effectué du côté le plus pathologique cliniquement ou guidé par les anomalies constatées à l'écho-doppler.

L'analyse anatomopathologique, réalisée systématiquement par un médecin sénior, s'attachait à rechercher les signes évocateurs d'artérite temporale : épaississement pariétal, infiltrat inflammatoire polymorphe, présence d'un granulome à cellules géantes multinucléées, fragmentation de la media et de la limitante élastique interne. La présence d'un infiltrat inflammatoire était la condition nécessaire pour retenir le diagnostic d'artérite temporale.

4.2.7. Dose cumulée de corticoïdes et traitements adjuvants

Pour chaque patient la dose cumulée de corticoïdes à un an a été calculée en grammes d'équivalent prednisone, en tenant compte des bolus de méthylprednisolone. L'utilisation de traitements d'épargne cortisonique a été recueillie.

4.2.8. Définition et recueil des rechutes

Les rechutes ont été définies de la façon suivante : nouvelle symptomatologie ou récidive de symptômes en rapport avec l'ACG, associée ou non à une réascencion des paramètres inflammatoires biologiques, et conduisant le clinicien à une réadaptation thérapeutique (augmentation de la posologie journalière de corticothérapie, réalisation de bolus de corticoïdes, ajout d'un immunosuppresseur).

Pour chaque rechute, les données suivantes ont été recueillies : type de manifestation clinique, syndrome inflammatoire, posologie de corticoïdes, délai de rechute en mois.

4.2.9. Complications des traitements

Pour chaque patient les complications liées aux traitements ont été recueillies. Il s'agissait des complications avec pronostic vital/fonctionnel mis en jeu, ou nécessitant une prise en charge hospitalière. Elles ont été classées en 4 groupes : complications métaboliques, infectieuses, cardiovasculaires et autres (neuropsychiatriques, musculo-squelettiques, ophtalmologiques, hématologiques).

Chapitre 5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide de la version 20.0 du logiciel *SPSS Statistics*™ (IBM Statistics, IBM Corp, Armonk, NY). Les variables continues sont exprimées en moyenne ± écart-type si elles suivent une loi normale ou médianes (25-75ème percentile) dans le cas contraire. Les variables discrètes sont exprimées sous forme d'effectifs (pourcentage). Les variables continues ont été comparées par test de Mann Whitney ou t-test de Student lorsqu'applicable et les variables discrètes par test exact de Fisher ou test du $\chi 2$ lorsqu'applicable.

Les résultats étaient considérés significatifs pour un p bilatéral inférieur à 0.05.

L'analyse multivariée des rechutes a nécessité l'utilisation d'un modèle de Cox pour prendre en compte le moment de la rechute (variable temporelle). Toutes les variables inclues dans le modèle avaient un $p < 0.15$ en Log-Rank pour les variables catégorielles et Cox pour les variables continues. Les résultats sont exprimés en Hazard-Ratios (HR) avec intervalles de confiance à 95% (IC).

La survie sans rechute à un an a été modélisée par une courbe de Kaplan Meier, avec une comparaison des différents groupes par un test de Log Rank. La significativité était définie par une valeur de $p < 0.05$.

6.1. Patients

Au total entre janvier 2013 et janvier 2017, 171 patients ont eu une suspicion diagnostique d'artérite à cellules géantes. Parmi ces patients, 122 ont eu un doppler des artères temporales au moment du diagnostic. Huit patients ont été exclus du fait d'un diagnostic alternatif finalement retenu. Au total 114 patients ont été inclus dans notre travail (figure 1).

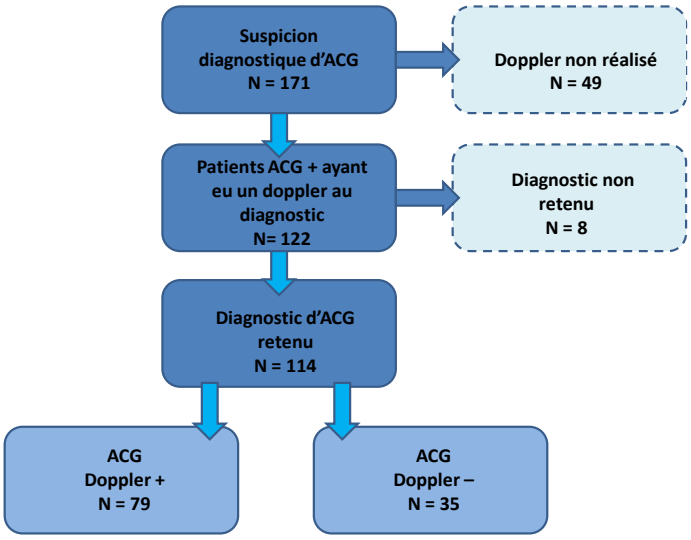


Figure 1 : Flow chart présentant les patients sélectionnés pour l'étude

6.1.1. Description générale de la population

L'âge moyen de la population globale était de 74.8 ± 9.7 ans au diagnostic, avec un sex-ratio de 1.5 (68 femmes pour 46 hommes). Les 2 groupes (doppler pathologique ou normal au diagnostic) étaient comparables en termes de données démographiques. La majorité des patients ne remplissaient que 3 critères ACR (55.3 %).

Les patients ayant un écho-doppler pathologique avaient significativement plus de critères ACR que ceux avec un doppler normal (respectivement 35.4 % vs 17.1 % avec 4 critères et 17.7 vs 8.6 % avec 5 critères, p = 0.025).

6.1.2. Manifestations cliniques

Le délai diagnostique médian après le début des symptômes était de 30 jours (15 – 90). Le phénotype ACG céphalique pure prédominait (74.6 %). Deux patients avaient une aorto-artérite isolée (1.8 %) et 27 (23.7 %) une forme mixte.

Les 2 groupes étaient comparables en termes d'ancienneté des symptômes et de phénotype clinique. Par contre, l'atteinte ophtalmologique était significativement associée à un écho-doppler pathologique (40.5 vs 17.1 %, p = 0.018 ; OR 3.3 IC95% 1.29-8.8).

Une majorité de la population avait une HTA au diagnostic (72.8 %) et était en surpoids (IMC moyen 25.2 ± 4.25).

L'ensemble des données cliniques initiales est présenté dans le tableau 1.

Table 1 : Données démographiques et cliniques au diagnostic

Caractéristiques	Tous (n=114)	Echo-doppler normal (n = 35)	Echo-Doppler pathologique (n = 79)	Valeur de p
Données générales				
Age (années ± SD)	74.8 ± 9.7	72.23 ± 11.5	74.9 ± 8.8	0.226
Sexe féminin (%)	68 (59.6)	24 (68.6)	44 (55.7)	0.196
Poids (kg ± SD)	69.3 ± 14.6	71.54 ±19.3	68.27 ±11.9	0.358
IMC (kg/m^2 ± SD)	25.2 ± 4.25	25.6 ± 4.9	25 ± 3.9	0.542
FDRCV				
HTA	83 (72.8)	28 (80)	55 (69.6)	0.36
Diabète	29 (25.4)	9 (25.7)	20 (25.3)	1
Hypercholestérolémie	39 (34.2)	11 (31.4)	28 (35.4)	0.831
Tabagisme	33 (28.9)	9 (25.7)	24 (30.4)	0.661
Obésité	18 (15.8)	6 (17.1)	12 (15.2)	0.786
Données cliniques				
Ancienneté des symptômes (j ± SD)	80.9 ± 122	100.3 ± 163.6	72.4 ± 92.3	0.354
Nombre de critères ACR				
- 3	63 (55.3)	26 (74.3)	37 (46.8)	
- 4	34 (29.8)	6 (17.1)	28 (35.4)	**0.025**
- 5	17 (14.9)	3 (8.6)	14 (17.7)	
Spectre clinique				
- Forme céphalique pure	85 (74.6)	25 (71.4)	60 (75.9)	
- Aorto –artérite pure	2 (1.8)	2 (5.7)	0 (0)	0.1
- Céphalique + Aorto-artérite	27 (23.7)	8 (22.9)	19 (24.1)	
Atteinte ophtalmologique	38 (33.3)	6 (17.1)	32 (40.5)	**0.018**
Température moyenne	36.7 ± 3.6	36.2 ± 6.35	37.3 ± 0.89	0.312

6.1.3. Données paracliniques

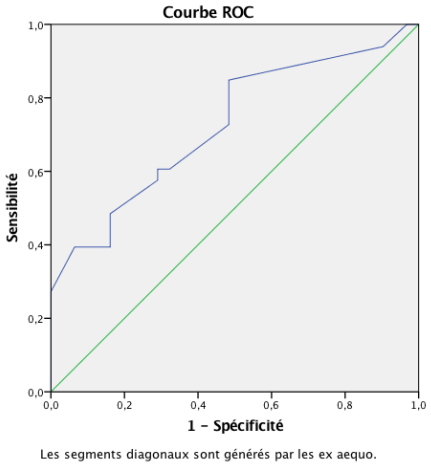
Les patients avaient tous un syndrome inflammatoire au diagnostic, avec une VS mesurée à 75.2 ± 36.2 mm et une CRP à 96.9 ± 79.9 mg/L, sans différences entre les 2 groupes. La biopsie d'artère temporale, réalisée chez 104 patients (91.2 %), était positive dans seulement 46.2 % des cas. Les anomalies histologiques étaient par ordre de fréquence la présence d'un infiltrat inflammatoire (100 %), d'un épaississement pariétal (89.5 %), d'une rupture de la LEI (83.3 %) et d'un granulome à cellules géantes (70.1 %), sans différence significative

entre les 2 groupes. Parmi les 79 écho-doppler pathologiques, 78 (98.7 %) comportaient un halo inflammatoire typique, d'épaisseur moyenne de 0.83 ± 0.33 mm, bilatéral dans 74.7 % des cas. Un seul patient avait des sténoses significatives, multiples, sur le trajet des artères temporales, compatibles avec une origine inflammatoire, sans halo typique. Halo inflammatoire et sténoses étaient associés chez 15 patients (18.9 %).

Concernant les autres sites explorés en écho-doppler, une atteinte inflammatoire des troncs supra aortiques était visualisée chez 18 patients (15.8 %), et au niveau des membres inférieurs dans 7 cas (6.1 %). Les atteintes extra céphaliques retrouvées à l'écho-doppler n'étaient pas plus fréquentes en cas de doppler temporal pathologique. Enfin, une aortite inflammatoire était visualisée chez 27 patients à l'angio-TDM de l'aorte (25 %), sans différence entre les 2 groupes. Les données paracliniques sont présentées dans le tableau 2.

6.1.4. Echo-doppler et biopsie d'artère temporale

L'écho-doppler était significativement plus souvent pathologique que la BAT (69.3 % vs 46.2 %, p = 0.029). Les BAT pathologiques étaient significativement plus fréquentes en cas d'écho-doppler pathologique (52.6 % vs 28.6 %, p = 0.045), ce qui correspond à un OR de 2.8 (IC 95 % 1.09-7.08, p = 0.029). Par ailleurs, l'épaisseur du halo était corrélée de façon positive avec la présence d'une BAT anormale, comme le montre la courbe ROC ci-dessous (AUC 0.725 ; IC95% 0.60-0.85, p = 0.002).



6.1.5. Traitements initiaux

Les patients ont tous bénéficié d'une corticothérapie initiale avec une posologie moyenne de 0.80 ± 0.14 mg/kg/j, sans différence entre les 2 groupes. Toutefois les patients ayant un écho-doppler temporal pathologique recevaient plus fréquemment un bolus de méthylprednisolone (17.7 % vs 2.9 %, $p = 0.035$), en lien avec des complications ophtalmologiques de la maladie dans 100% des cas ($p < 10^{-4}$). Les données sont présentées dans le tableau 2.

Table 2 : Données biologiques, histologiques, d'imagerie et traitement lors du diagnostic initial

Caractéristiques	Tous (n=114)	Doppler pathologique (n =79)	Doppler normal (n=34)	Valeur de p
Données biologiques				
VS	75.2 ± 36.2	72.2 ± 37.2	82.2 ± 35	0.184
CRP (mg/L)	96.9 ± 79.9	93.3 ± 79.5	105 ± 91.3	0.478
Imagerie				
Présence d'un halo	78 (68.4)	78 (98.7)	-	-
Halo bilatéral	59 (51.8)	59 (74.7)	-	-
Epaisseur maximale halo (mm)	0.83 ± 0.33	0.83 ± 0.33	-	-
Sténose /occlusion	15 (13.2)	15 (18.9)	-	-
Atteinte troncs supra aortiques	18 (15.8)	13 (16.5)	5 (14.3)	1
Atteinte des membres inférieurs	7 (6.1)	4 (5.1)	3 (8.8)	1
Aortite	27 (25)	17 (23)	10 (29.4)	0.482
Données histologiques				
BAT anormale	48 (46.1)	40 (52.6)	8 (28.6)	**0.045**
Critères histologiques (% parmi BAT +)				
- Granulome à cellules géantes	34 (70.1)	29 (72.5)	5 (62.5)	0.676
- Rupture LEI	40 (83.3)	35 (87.5)	5 (62.5)	0.116
- Infiltrat inflammatoire	48 (100)	40 (100)	8 (100)	-
- Epaississement pariétal	43 (89.5)	35 (89.5)	8 (100)	0.573
Corticothérapie				
Posologie initiale (mg/kg)	0.8 ± 0.14	0.81 ± 0.15	0.8 ± 0.13	0.655
Bolus	15 (13.2)	14 (17.7)	1 (2.9)	**0.035**

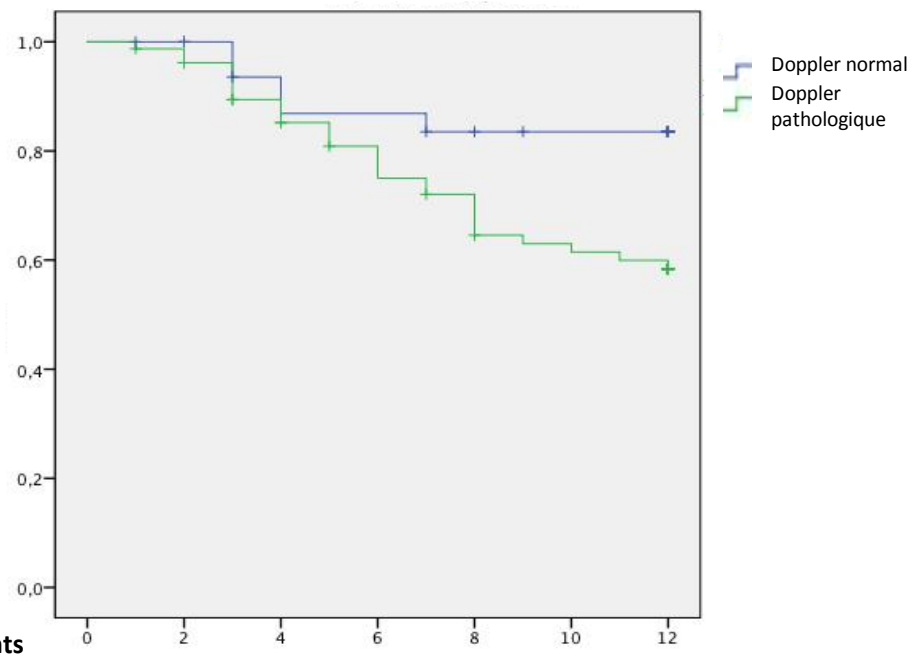
6.2. Suivi et rechutes

La durée moyenne de suivi des patients était de 18 ± 13 mois [1-68]. Au total, 71 rechutes ont eu lieu au cours du suivi, pour 52 patients (45.6 %). Parmi les rechuteurs, la majorité ne rechutaient qu'une fois (75 %), mais 9 patients rechutaient 2 fois (17.3 %), 3 patients 3 fois (5.8 %) et 1 patient 5 fois (1.9 %). La rechute survenait au cours de la première année pour 34 patients (29.8 %) (65 % des rechutes) dont 4 les 6 premiers mois (7.7 %). Le délai moyen de survenue des rechutes était de 9.4 ± 6.3 mois. La dose moyenne de corticoïdes lors de la rechute était de 0.22 ± 0.22 mg/kg/j. Les rechutes se manifestaient par l'association de

symptômes cliniques et d'un syndrome inflammatoire biologique dans 76 % des cas (signes céphaliques : 39 %, signes articulaires type PPR : 22 %, rechutes ophtalmologiques : 8 %, rechutes vasculaires périphériques : 7 %).

6.2.1. Rechutes à un an en fonction de l'écho-doppler

34 rechutes ont été observées dans les deux groupes à un an de suivi (29.8 %), 5 dans le groupe doppler normal, 29 dans le groupe doppler pathologique (36.7% et 14.3 %, respectivement). La durée moyenne de survie sans rechute était de 10.72 mois dans le groupe doppler normal (IC 95% de 9.67 à 11.76) contre 9.46 mois dans le groupe doppler pathologique (IC 95 % de 8.64 à 10.29). La figure 4 montre la courbe de Kaplan Meier estimant la probabilité de non-rechute en fonction du temps dans les 2 groupes. Sur la base du test de log rank, la probabilité de rechute à un an était 2.93 fois supérieure dans le groupe doppler initial pathologique (p = 0.027). Les données sont présentées dans le tableau 4.



Nb de patients							
Doppler normal	35	35	31	31	30	30	30
Doppler pathol.	79	76	68	61	54	52	50

Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier. Estimation de la probabilité de non-rechute en fonction du temps dans les 2 groupes.

6.2.2. Etude du lien entre les rechutes et les caractéristiques initiales des patients

L'analyse univariée à la recherche de facteurs prédictifs de rechute (tableaux 3 et 4) retrouve les éléments suivant ($p < 0.15$ pour inclure les données dans le modèle multivarié) : dose cumulée de corticoïdes au moment de la rechute ($p < 10^{-4}$), absence d'HTA ($p = 0.013$), doppler pathologique ($p = 0.028$) et sexe féminin ($p = 0.13$). En analyse multivariée, seuls 2 facteurs sont associés significativement et indépendamment à la récidive à 1 an :

- écho-doppler pathologique (HR =2.93, IC 95 % 1.13- 7.60, p = 0.027).

- dose cumulée de corticoïdes : pour chaque gramme de corticoïdes reçu, diminution de 35 % du risque de rechute (HR = 0.65, IC 95 % 0.53-0.79, $p < 10^{-4}$).

La dose totale cumulée de corticoïdes à un an n'était toutefois pas significativement différente entre les 2 groupes.

Tableau 3 : Comparaison des rechutes en fonction des données cliniques au diagnostic

Caractéristiques	**Patients rechuteurs à 1 an (n=34)**	**Patients sans rechute à 1 an (n = 80)**	**Valeur de p**
Données générales			
Age (années ± SD)	72.5 ± 10.5	74.8 ± 9.3	0.604
Sexe féminin/masculin (%)	24/10 (70.6/29.4)	44/36 (55/45)	0.130
Poids (kg ± SD)	70.5 ± 18.2	68.8 ± 12.8	0.519
IMC (kg/m^2 ± SD)	25.1 ± 5.6	25.2 ± 3.5	0.893
FDRCV			
HTA	19 (55.8)	64 (80)	**0.013**
Diabète	5 (14.7)	24 (30)	0.163
Hypercholestérolémie	9 (26.4)	30 (37.5)	0.287
Tabagisme	12 (35.3)	21 (26.25)	0.368
Obésité	7 (20.6)	11 (13.7)	0.237
Données cliniques			
Ancienneté des symptômes (j ± SD)	70.1 ± 100.3	85.5 ± 130.5	0.407

Nombre de critères ACR			
- 3	17 (50)	46 (57.5)	0.745
- 4	11 (32.4)	23 (28.7)	
- 5	6 (17.6)	11 (13.8)	
Spectre clinique			
- Forme céphalique pure	24 (70.6)	61 (76.2)	0.444
- Aorto –artérite pure	0 (0)	2 (2.5)	
- Céphalique + Aorto-artérite	10 (29.4)	17 (21.3)	
Atteinte ophtalmologique	12 (35.3)	20 (25)	0.692
Température moyenne	36.1 ± 6.4	37.3 ± 0.09	0.051

Tableau 4 : Comparaison des rechutes en fonction des données biologiques, histologiques, d'imagerie et traitement lors du diagnostic initial

Caractéristiques	**Rechuteurs (n =34)**	**Non Rechuteurs (n =80)**	**Valeur de p**
Données biologiques			
VS	75.4 ± 37.3	75.2 ± 36.6	0.964
CRP	103.5 ± 74.9	94.1 ± 82.2	0.612
Imagerie			
Doppler pathologique	29 (85.3)	50 (62.5)	**0.028**
Halo bilatéral	21 (61.8)	38 (47.5)	0.724
Epaisseur maximale halo (mm)	0.72 ± 0.21	0.88 ± 0.036	0.089
Atteinte troncs supra aortiques	7 (20.6)	11 (22)	0.618
Atteinte des membres inférieurs	4 (11.7)	3 (3.7)	0.337
Aortite	8 (24.2)	19 (25.3)	0.747
Données histologiques			
BAT anormale	14 (43.7)	34 (47.2)	0.957
Critères histologiques (% parmi BAT +)			
- Granulome à cellules géantes	11 (32.3)	23 (28.7)	0.549
- Rupture LEI	14 (41.2)	26 (32.5)	0.240
- Infiltrat inflammatoire	14 (41.2)	34 (42.5)	0.957
- Epaississement pariétal	14 (41.2)	29 (36.2)	0.534
Corticothérapie			
Posologie initiale (mg/kg)	0.80 ± 0.16	0.81 ± 0.14	0.967
Bolus	7 (20.6)	8 (10)	0.174
Dose cumulée de corticoïdes à un an en g	8.7 ± 2.7	8.2 ± 2.6	0.47
Complications			
Globales	19 (55.8)	43 (53.7)	0.778
- Infectieuses	9 (26.5)	14 (17.5)	0.182

- Métaboliques	4 (11.7)	15 (18.8)	0.354
- Cardio-vasculaires	7 (20.6)	9 (11.2)	**0.040**
- Autres	10 (29.4)	20 (25)	0.828

6.3. Echo-doppler de contrôle à 3 mois

Au total, 39 patients ont bénéficié d'un écho-doppler de suivi à 3 mois. Parmi ces patients, 28 (71.8 %) avaient une normalisation ou amélioration de l'écho-doppler. La rechute à 1 an concernait 17.9 % de patients ayant une amélioration ou normalisation de l'écho-doppler, versus 45.5 % en cas de stabilité des anomalies écho-doppler (p = 0.109).

6.4. Complications et doses cumulées de corticoïdes à un an

La dose cumulée moyenne de corticoïdes à un an était de 8.4 ± 2.6 g. Les complications sévères liées au traitement ont concerné 62 patients à 1 an (54.4 %). Ces complications étaient par ordre de fréquence d'origine infectieuse chez 23 patients (20.2 %), métabolique chez 19 patients (16.7 %), et cardio-vasculaires dans 16 cas (14.0 %). 30 patients (26.3 %) ont présenté des complications d'autres types : musculo-squelettiques dans 16 cas (14 %), neuropsychiatriques dans 9 cas (7.9 %), ophtalmologiques dans 7 cas (6.1 %).

Les patients avec complications cardio-vasculaires sévères recevaient une dose cumulée de corticostéroïdes à 1 an significativement plus importante (dose cumulée à un an = 10.5 ± 2.8 g vs 8.1 ± 2.5 g, p = 0.007). Ces données sont présentées dans le tableau 5. Les différences de doses-cumulées à un an pour les autres types de complications n'étaient pas significatives.

Seuls 11 patients étaient sevrés de la corticothérapie à 1 an (9.6 %) et 19 recevaient un traitement d'épargne cortisonique (16.7 %).

Tableau 5 : Complications associées au traitement survenant à un an : fréquences et doses cumulées à un an moyennes de corticoïde associées.

Types de complications	**Nombre (%)**	**Dose moyenne cumulée à 1 an ± Ecart type (g)**	**Valeur de p**
Totales			
Oui	62 (54.4)	8.7 ± 2.9	0.073
Non	52 (45.6)	8.0 ± 2.4	
Infectieuses			
Oui	23 (20.2)	8.4 ± 2.9	0.997
Non	91 (79.8)	8.4 ± 2.6	
Métaboliques			
Oui	19 (16.7)	9.4 ± 3.5	0.073
Non	95 (83.3)	8.1 ± 2.4	
Cardiovasculaires			
Oui	16 (14)	10.5 ± 2.8	**0.007**
Non	98 (86)	8.1 ± 2.5	
Autres			
Oui	30 (26.3)	8.6 ± 2.4	0.597
Non	84 (73.7)	8.3 ± 2.8	

Chapitre 7 – Discussion

Le principal résultat de cette étude originale est la mise en évidence pour la première fois du rôle prédictif d'un écho-doppler temporal pathologique dans la survenue des rechutes à un an, avec un risque multiplié par 2.9.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette valeur pronostique de l'écho-doppler :

- L'épaississement inflammatoire visualisé grâce à cet examen pourrait témoigner de l'intensité de l'inflammation vasculaire systémique, connue comme étant corrélée à la survenue des rechutes(16,142,166). *Restuccia et al* ont d'ailleurs mis en évidence sur une série de 157 biopsies d'artère temporale le rôle pronostic de l'inflammation pariétale sur les rechutes, un infiltrat inflammatoire jugé par le pathologiste comme modéré à sévère étant associé à un risque de rechute multiplié par 5(17). Les données de l'essai TABUL suggèrent en outre une corrélation importante entre manifestations ischémiques et présence d'un halo, suggérant l'apport pronostic de cet examen(14), d'autant que les symptômes ischémiques semblent être les premières manifestations évocatrices de rechute en termes de fréquence(16,69).

- Une autre hypothèse pourrait être la corrélation entre écho-doppler pathologique et formes céphaliques de la maladie. Cette forme d'ACG rechute plus fréquemment que les formes avec aorto-artérite isolée(167). Cependant dans notre série, il n'y avait autant de formes ACG céphaliques pures que les patients rechutent ou non (70.6 vs 76.2, p = 0.444).

Concernant les données échographiques de notre étude, nous avons retrouvé une épaisseur du halo moyenne de 0.8 mm, ce qui est concordant avec les données de la littérature faisant état d'une valeur cut-off de 0.42 mm pour distinguer une inflammation artérielle d'un épaississement athéromateux et de 0.7 mm pour prédire une BAT positive(168,169). La majorité de halos bilatéraux retrouvée est également concordante avec les données scientifiques(12). Nous n'avons pas identifié de rôle pronostique d'un halo plus épais ou du caractère bilatéral du halo

Cette étude a également mis en évidence l'association entre manifestations ophtalmologiques et écho-doppler pathologique (OR 3.3 IC95% 1.29-8.8). Une des explications pourrait être la

corrélation histologique entre hyperplasie intimale, inflammation pariétale et degré d'occlusion pariétale avec les complications ophtalmologiques(170,171). Cependant *Schmidt et al* au sein d'une cohorte de 222 malades n'obtenaient qu'une différence non significative entre présence d'un halo et manifestations ophtalmologiques (31 vs 17 %, p = 0.11)(168). Cette donnée bien que discutée est d'un intérêt majeur dans la mesure où l'atteinte ophtalmologique est associée à un pronostic fonctionnel extrêmement défavorable dans l'artérite à cellules géantes(86,89,90,172,173). Cette étude confirme également le recours plus fréquent aux bolus de méthylprednisolone en cas d'atteinte visuelle, les patients avec écho-doppler pathologique recevant effectivement plus souvent des bolus dans notre étude. Cette donnée est à prendre en compte dans les doses cumulées de corticoïdes que recevront les patients(91).

Concernant les rechutes, nous avons observé un taux de rechute global de 45.6 % dont 65 % la 1ère année, ce qui concorde avec les données de la littérature(15-18,69,140,141). Les manifestations observées dans notre travail n'étaient pas différentes de celles observées dans la littérature, dominées par l'association de signes céphaliques et d'un syndrome inflammatoire biologique, suivis par des symptômes de PPR. Les rechutes visuelles (8 % dans notre étude) peuvent se grever de séquelles visuelles définitives jusqu'à 14 % des cas(61).

Concernant les autres facteurs pronostiques identifiés, le rôle protecteur de l'hypertension artérielle (en analyse univariée) n'avait pas été décrit jusqu'alors. Cette donnée est d'ailleurs discordante avec celles publiées par *Labarca et al* faisant état d'un risque de rechute d'au moins 0.5/an en cas d'hypertension artérielle au diagnostic(140). En effet, plusieurs travaux suggèrent chez les malades une accélération des lésions vasculaires induites par les facteurs de risque classiques dont l'hypertension artérielle, exposant à davantage de complications ischémiques sévères, notamment cérébro-vasculaires(87,174). Les résultats de notre étude doivent être néanmoins pondérés par l'absence de signification au sein du modèle multivarié. Le type de traitement antihypertenseur n'était pas recueilli dans notre étude. Une des hypothèses pour expliquer le caractère protecteur de l'HTA serait l'utilisation de traitement de type ARA II, décrits comme bénéfique pour l'évolution de l'artérite à cellules géantes(139).

Nous n'avons pas mis en évidence de lien avec les autres facteurs de risque retrouvés dans la littérature, à savoir le diabète et le sexe féminin(140), l'existence d'une anémie inflammatoire (donnée non colligée dans notre étude)(16) et l'inflammation globale(17). Plusieurs éléments

peuvent expliquer ces différences : hétérogénéité des modalités thérapeutiques, des durées de suivi, des définitions des rechutes. Si nous n'avons pas retrouvé de différence significative en termes de doses cumulées de corticoïdes contrairement à d'autres études effectuées sur des durées de suivi plus prolongées(15-17), nous avons cependant identifié un rôle protecteur fort de la corticothérapie pour les rechutes à 1 an, ce qui renforce l'attitude de décroissance prudente par paliers mais pose surtout la question de l'ajout précoce de traitements d'épargne cortisonique, notamment le tocilizumab et dans un moindre mesure l'abatacept dont les effets d'épargne cortisonique avec mise en rémission prolongée ont été mis en évidence dans des essais randomisés(124,126).

Concernant l'apport de l'écho-doppler, notre travail confirme la fréquence élevée des écho-doppler anormaux, à la différence des BAT, ce qui est concordant avec la littérature(10,14,148). Il aurait cependant été intéressant de comparer BAT et écho-doppler à un groupe de patients chez qui le diagnostic n'a pas été retenu, afin d'établir une vraie sensibilité/spécificité de l'écho-doppler à visée diagnostique. Notre étude confirme également l'optimatisation de la rentabilité de la BAT en cas d'écho-doppler pathologique (RR = 2.8 dans notre travail), donnée décrite par d'autres auteurs(149,175) même si d'autres travaux sont discordants(176,177). Une attitude diagnostique récemment proposée dans l'étude TABUL serait de ne réserver les biopsies qu'aux patients dont l'échographie est négative. Dans leur expérience, cette démarche augmenterait la sensibilité diagnostique à 65 %, sans modification de la spécificité. En outre cette attitude réduirait le nombre de biopsies inutiles de 43 % et permettrait une économie de 485 £ par patient(14). En outre les auteurs soulignent que la variabilité inter-observateur de l'écho-doppler, argument souvent mis en avant, serait en fait équivalente à la variabilité inter-pathologistes dans l'analyse de la BAT.

Dans notre cohorte, nous avons mis en évidence des taux de complications associées au traitement chez plus de 50 % des patients lors de la première année, avec par ordre de fréquence des complications infectieuses, métaboliques, cardio-vasculaires et musculo-squelettiques. Ces données sont concordantes avec les séries de *Mazlumzadeh et al*, *Proven et al* et *Nesher et al* en termes de fréquence de survenue (95 %, 86 % et 56 % respectivement) mais ces études retrouvaient une prédominance de complications ostéo-articulaires, les infections n'étant qu'au deuxième plan suivies par les complications métaboliques,

vasculaires et enfin ophtalmologiques (cataracte)(18,96,173). Cette différence pourrait être expliquée par l'ancienneté de ces études, avec une prévention de l'ostéoporose cortisonique moins fréquemment réalisée alors. A l'inverse, l'utilisation plus fréquente de thérapeutiques immunosuppressives pourrait expliquer la majoration du risque infectieux. Les complications surviennent principalement dans les 3 premières années de suivi(15,18). Les principaux facteurs de risque associés aux complications de la corticothérapie sont l'âge et surtout la dose cumulée de corticoïdes(15,18), sachant qu'une dose initiale plus importante (> 40 mg/j) semble au contraire diminuer le risque de rechute et donc de complications liées à une corticothérapie prolongée(140). Notre étude est à notre connaissance la première mettant en évidence une association significative entre dose cumulée de corticoïdes à un an et survenue accrue de complications cardio-vasculaires. Il s'agit d'un enjeu important puisqu'on observe un sur risque cardio-vasculaire survenant rapidement dans l'évolution de l'artérite à cellules géantes(130). Ce sur risque rend compte d'un vieillissement artériel accru chez des patients âgés, auquel s'associent un remodelage vasculaire inflammatoire et des facteurs de risque surajoutés (diabète, hypertension, favorisés ou non par la corticothérapie prolongée)(178).

Limites de l'étude

Une des limites de ce travail est liée à son caractère monocentrique et rétrospectif. Par ailleurs, le recrutement au sein d'un Centre Hospitalier Universitaire a pu potentiellement sélectionner des patients plus sévères cliniquement. La réalisation de l'écho-doppler au diagnostic n'a pas été faite en aveugle ce qui est un biais. L'absence de standardisation thérapeutique, notamment du schéma de décroissance de la corticothérapie, est un biais courant dans les études sur l'artérite à cellules géantes, biais que nous avons tenté d'amenuiser par le calcul des doses cumulées de corticoïdes. De même nous n'avons pas pris en considération l'adjonction des traitements immunosuppresseurs de seconde ligne introduits dans la première année dans la survenue des rechutes ultérieures de la maladie. Enfin, peu de patients ont bénéficié d'un écho-doppler de suivi, ce qui ne nous a pas permis d'effectuer d'analyses statistiques robustes, qui aurait pu montrer l'utilité éventuelle à renouveler cet examen.

Chapitre 8 – Conclusion et perspective

Notre travail confirme le rôle de premier ordre de l'écho-doppler dans la démarche diagnostique initiale des patients présentant une artérite à cellules géantes, et amène un éclairage nouveau dans le dépistage précoce des patients à risque de rechutes, enjeu majeur dans le cours évolutif de la maladie. Il s'agit d'un outil simple, non irradiant et reproductible quand l'utilisateur est entraîné. Nos résultats suggèrent qu'un profiling précoce des patients est possible en fonction de leur risque de rechutes, et qu'une attention particulière devrait être donnée aux patients ayant un écho-doppler anormal, concernant leur surveillance et la conduite de leur traitement. Chez ces patients, l'enjeu majeur est la limitation de la morbidité liée aux rechutes et à l'exposition aux effets indésirables des traitements.

Une perspective de travail intéressante utilisant cet outil pourrait être de mener un travail prospectif avec proposition de schémas thérapeutiques personnalisés à chaque patient en fonction notamment de l'existence d'un écho-doppler pathologique ou non (recours plus précoce aux traitements d'épargne cortisonique ou décroissance plus lente de la corticothérapie). En outre l'intérêt de cet outil dans le suivi des patients mériterait d'être évalué.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1990 Aug;33(8):1122–8.

2. Ly KH, Régent A, Tamby MC, Mouthon L. Pathogenesis of giant cell arteritis: More than just an inflammatory condition? Autoimmun Rev. 2010 Aug;9(10):635–45.

3. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1999 Feb;42(2):311–7.

4. Lensen KDF, Voskuyl AE, Comans EFI, van der Laken CJ, Smulders YM. Extracranial giant cell arteritis: A narrative review. Neth J Med. 2016 Jun;74(5):182–92.

5. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Llorca J, Gonzalez-Louzao C, Rodriguez-Ledo P. Biopsy-negative giant cell arteritis: clinical spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy. Semin Arthritis Rheum. 2001 Feb;30(4):249–56.

6. Rodríguez Pla A, Rosselló Urgell J, Bosch Gil JA, Huguet Redecilla P, Vilardell Tarres M. Proposal to decrease the number of negative temporal artery biopsies. Scandinavian Journal of Rheumatology. 2007 Mar;36(2):111–8.

7. Quinn EM, Kearney DE, Kelly J, Keohane C, Redmond HP. Temporal artery biopsy is not required in all cases of suspected giant cell arteritis. Ann Vasc Surg. 2012 Jul;26(5):649–54.

8. Duhaut P, Pinède L, Bornet H, Demolombe-Ragué S, Dumontet C, Ninet J, et al. Biopsy proven and biopsy negative temporal arteritis: differences in clinical spectrum at the onset of the disease. Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes. Annals of the Rheumatic Diseases. 1999 Jun;58(6):335–41.

9. Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, Green AB, Salvarani C, Matteson EL, et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. Rheumatology (Oxford). 2015 Mar;54(3):463–70.

10. Arida A, Kyprianou M, Kanakis M, Sfikakis PP. The diagnostic value of ultrasonography-derived edema of the temporal artery wall in giant cell arteritis: a second meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord. 2010 Mar 8;11:44.

11. Khan A, Dasgupta B. Imaging in Giant Cell Arteritis. Curr Rheumatol Rep. 2015 Aug;17(8):52.

12. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. N Engl J Med. 1997 Nov 6;337(19):1336–42.

13. Czihal M, Zanker S, Rademacher A, Tatò F, Kuhlencordt PJ, Schulze-Koops H, et al. Sonographic and clinical pattern of extracranial and cranial giant cell arteritis. Scandinavian Journal of Rheumatology. 2012 May;41(3):231–6.

14. Luqmani R, Lee E, Singh S, Gillett M, Schmidt WA, Bradburn M, et al. The Role of Ultrasound Compared to Biopsy of Temporal Arteries in the Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. Health Technol Assess. 2016 Nov;20(90):1–238.

15. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, et al. Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. Medicine. 2014 Jul;93(5):194–201.

16. Martinez-Lado L, Calviño-Díaz C, Piñeiro A, Dierssen T, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-

Filloy JA, et al. Relapses and recurrences in giant cell arteritis: a population-based study of patients with biopsy-proven disease from northwestern Spain. Medicine. 2011 May;90(3):186–93.

17. Restuccia G, Boiardi L, Cavazza A, Catanoso M, Macchioni P, Muratore F, et al. Flares in Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis in Northern Italy: Characteristics and Predictors in a Long-Term Follow-Up Study. Medicine. 2016 May;95(19):e3524.

18. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. Arthritis Rheum. 2003 Oct 15;49(5):703–8.

19. Baslund B, Helleberg M, Faurschou M, Obel N. Mortality in patients with giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford). 2015 Jan;54(1):139–43.

20. Schmidt J, Smail A, Roche B, Gay P, Salle V, Pellet H, et al. Incidence of Severe Infections and Infection-Related Mortality During the Course of Giant Cell Arteritis: A Multicenter, Prospective, Double-Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2016 Jun;68(6):1477–82.

21. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med. 2002 Jul 25;347(4):261–71.

22. Memorandum book of a tenth-century oculist for the use of modern ophthalmologists : a translation of the Tadhkirat of Ali ibn Isa of Baghdad (cir. 940-1010 A.D.), the most complete practical and original of all the early textbooks on the eye and its diseases. ‘Alī ibn ‘Īsā al-Kahhāl, active 1010. 1936.

23. Hutchinson J. Diseases of the arteries. Archive of Surgery London. 1890 p. 323.

24. Schmidt M. Intracranial aneurysms. Vol. 53, Brain. 1930 pp. 489–540.

25. Horton BT, Magath TB, Brown GE. An unddescribed form of arteritis of the temporal vessels. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic. 1932 pp. 700–1.

26. Jennings GH, Camb MB, Lond MRCP. Arteritis of the temporal vessels. The Lancet. BMJ Publishing Group; 1938 Feb 18.

27. Paviot J, Chevallier R, Guichard A, Damez M. Algie sympathique cranio-faciale à type migraineux avec dilatation des artères temporales, au cours d'un rhumatisme cardiaque solitaire. Vol. 154, Lyon Med. 1934 pp. 45–51.

28. BIRKHEAD NC, WAGENER HP, SHICK RM. Treatment of temporal arteritis with adrenal corticosteroids; results in fifty-five cases in which lesion was proved at biopsy. J Am Med Assoc. 1957 Mar 9;163(10):821–7.

29. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Filloy JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Arthritis Rheum. 2009 Oct 15;61(10):1454–61.

30. Espitia O, Samson M, Le Gallou T, Connault J, Landron C, Lavigne C, et al. Comparison of idiopathic (isolated) aortitis and giant cell arteritis-related aortitis. A French retrospective multicenter study of 117 patients. Autoimmun Rev. 2016 Jun;15(6):571–6.

31. Talarico R, Boiardi L, Pipitone N, d'Ascanio A, Stagnaro C, Ferrari C, et al. Isolated aortitis versus giant cell arteritis: are they really two sides of the same coin? Clin Exp Rheumatol. 2014 May;32(3 Suppl 82):S55–8.

32. 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. 1996 Jan;23(1):112–9.

33. Haugeberg G, Irgens KA, Thomsen RS. No major differences in incidence of temporal arteritis in

northern and western Norway compared with reports from southern Norway. Scandinavian Journal of Rheumatology. 2003;32(5):318–9.

34. 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. 2007 Jun;91(6):715–8.

35. 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. 2011 Feb;95(2):214–6.

36. Smith CA, Fidler WJ, Pinals RS. The epidemiology of giant cell arteritis. Report of a ten-year study in Shelby County, Tennessee. Arthritis Rheum. 1983 Oct;26(10):1214–9.

37. Chiappe SG, Aouba A, Eb M, Rey G, Mahr A, Bienvenu B. Mortalité associée à l'artérite à cellules géantes (Horton) en France pour la période 1980–2011 : analyse de la base de données CépiDC. La Revue de Médecine Interne. Elsevier Masson SAS; 2015 Nov 21;:1–2.

38. Bas-Lando M, Breuer GS, Berkun Y, Mates M, Sonnenblick M, Nesher G. The incidence of giant cell arteritis in Jerusalem over a 25-year period: annual and seasonal fluctuations. Clin Exp Rheumatol. 2007 Jan;25(1 Suppl 44):S15–7.

39. Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: epidemiological clues to its pathogenesis and an update on its treatment. Rheumatology. 2003 Mar;42(3):413–21.

40. Pamuk ON, Dönmez S, Karahan B, Pamuk GE, Cakir N. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in northwestern Turkey: Clinical features and epidemiological data. Clin Exp Rheumatol. 2009 Sep;27(5):830–3.

41. 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. 2007 Mar;86(2):61–8.

42. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. The HLA-DRB1 locus as a genetic component in giant cell arteritis. Mapping of a disease-linked sequence motif to the antigen binding site of the HLA-DR molecule. J Clin Invest. American Society for Clinical Investigation; 1992 Dec;90(6):2355–61.

43. Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, Garcia-Porrua C, Mattey DL, Amoli MM, et al. IL-6 promoter polymorphism at position -174 modulates the phenotypic expression of polymyalgia rheumatica in biopsy-proven giant cell arteritis. Clin Exp Rheumatol. 2002 Mar;20(2):179–84.

44. Carmona FD, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Genetics of vasculitis. Current Opinion in Rheumatology. 2015 Jan;27(1):10–7.

45. Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, Garcia-Porrua C, Amoli MM, Thomson W, et al. Corticotropin releasing hormone promoter polymorphisms in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Clin Exp Rheumatol. 2002 Mar;20(2):133–8.

46. Gonzalez-Gay MA. Genetic epidemiology. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Arthritis Res. 2001;3(3):154–7.

47. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG. The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota: apparent fluctuations in a cyclic pattern. Ann Intern Med. 1995 Aug 1;123(3):192–4.

48. Duhaut P, Bosshard S, Ducroix J-P. Is giant cell arteritis an infectious disease? Biological and epidemiological evidence. Presse Med. 2004 Nov 6;33(19 Pt 2):1403–8.

49. Koening CL, Katz BJ, Hernandez-Rodriguez J, Corbera-Bellalta M, Cid MC, Schweizer HP. **Identification of a Burkholderia-Like Strain From Temporal Arteries of Subjects with Giant Cell Arteritis [asbtract]**. Arthritis & Rheumatology. 2012 p. s373.

50. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. Neurology. 2008 Mar 11;70(11):853–60.

51. Gilden D, Nagel MA. Varicella zoster virus and giant cell arteritis. Curr Opin Infect Dis. 2016 Jun;29(3):275–9.

52. Rhee RL, Grayson PC, Merkel PA, Tomasson G. Infections and the risk of incident giant cell arteritis: a population-based, case-control study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2017 Jun;76(6):1031–5.

53. 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. 2002 Nov;161(5):1815–23.

54. Pryshchep O, Ma-Krupa W, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. Circulation. 2008 Sep 16;118(12):1276–84.

55. Ly KH, Liozon E, Fauchais A-L, Vidal E. [Pathophysiology of giant cell arteritis.]. La Revue de Médecine Interne. 2013 Mar 22.

56. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. N Engl J Med. 2003 Jul 10;349(2):160–9.

57. Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Lozano E, Terrades-García N, Alba MA, Prieto-González S, et al. Blocking interferon γ reduces expression of chemokines CXCL9, CXCL10 and CXCL11 and decreases macrophage infiltration in ex vivo cultured arteries from patients with giant cell arteritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2016 Jun;75(6):1177–86.

58. Samson M, Audia S, Fraszczak J, Trad M, Ornetti P, Lakomy D, et al. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. Arthritis Rheum. 2012 Nov;64(11):3788–98.

59. 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. 1999 Sep;155(3):765–74.

60. Samson M, Ly KH, Tournier B, Janikashvili N, Trad M, Ciudad M, et al. Involvement and prognosis value of CD8(+) T cells in giant cell arteritis. J Autoimmun. 2016 Aug;72:73–83.

61. Hoffman GS. Giant Cell Arteritis. Ann Intern Med. 2016 Nov 1;165(9):ITC65–ITC80.

62. Weyand CM, Goronzy JJ. Clinical practice. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. N Engl J Med. 2014 Jul 3;371(1):50–7.

63. Prieto-González S, Arguis P, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Tavera-Bahillo I, Butjosa M, et al. Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. Annals of the Rheumatic Diseases. 2012 Jul;71(7):1170–6.

64. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJH, McClelland RL, Matteson EL. Mortality of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. Arthritis Rheum. 2003 Dec;48(12):3532–7.

65. Mahr A, Aouba A, Richebé P, Gonzalez-Chiappe S. Épidémiologie et histoire naturelle de l'artérite à cellules géantes (Horton). La Revue de Médecine Interne. Elsevier Masson SAS; 2016 Dec 1;37(Supplement 2):A19–A24.

66. Dejaco C, Duftner C, Buttgereit F, Matteson EL, Dasgupta B. The spectrum of giant cell arteritis

and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. Rheumatology (Oxford). 2017 Apr 1;56(4):506–15.

67. Gonzalez-Gay MA, Lopez-Diaz MJ, Barros S, Garcia-Porrua 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. 2005 Sep;84(5):277–90.

68. 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. 2012 Jun;41(6):866–71.

69. Kermani TA, Warrington KJ, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, et al. Disease Relapses among Patients with Giant Cell Arteritis: A Prospective, Longitudinal Cohort Study. J Rheumatol. 2015 Jul;42(7):1213–7.

70. Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. Arthritis Rheum. 2000 May;43(5):1041–8.

71. Narvaez J, Bernad B, Roig-Vilaseca D, García-Gómez C, Gómez-Vaquero C, Juanola X, et al. Influence of previous corticosteroid therapy on temporal artery biopsy yield in giant cell arteritis. Semin Arthritis Rheum. 2007 Aug;37(1):13–9.

72. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Ioannidis JPA. Meta-analysis: test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. Ann Intern Med. 2005 Mar 1;142(5):359–69.

73. Taylor-Gjevre R, Vo M, Shukla D, Resch L. Temporal artery biopsy for giant cell arteritis. J Rheumatol. 2005 Jul;32(7):1279–82.

74. Breuer GS, Nesher G, Nesher R. Rate of discordant findings in bilateral temporal artery biopsy to diagnose giant cell arteritis. J Rheumatol. 2009 Apr;36(4):794–6.

75. Davies CG, May DJ. The role of temporal artery biopsies in giant cell arteritis. Ann R Coll Surg Engl. 2011 Jan;93(1):4–5.

76. Hall S, Persellin S, Lie JT, O'Brien PC, Kurland LT, Hunder GG. The therapeutic impact of temporal artery biopsy. Lancet. 1983 Nov 26;2(8361):1217–20.

77. Rodriguez-Valverde V, Sarabia JM, Gonzalez-Gay MA, Figueroa M, Armona J, Blanco R, et al. Risk factors and predictive models of giant cell arteritis in polymyalgia rheumatica. Am J Med. 1997 Apr;102(4):331–6.

78. Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? JAMA. 2002 Jan 2;287(1):92–101.

79. García-Martínez A, Arguis P, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, Alba MA, Butjosa M, et al. Prospective long term follow-up of a cohort of patients with giant cell arteritis screened for aortic structural damage (aneurysm or dilatation). Annals of the Rheumatic Diseases. 2014 Oct;73(10):1826–32.

80. Prieto-González S, García-Martínez A, Tavera-Bahillo I, Hernández-Rodríguez J, Gutiérrez-Chacoff J, Alba MA, et al. Effect of glucocorticoid treatment on computed tomography angiography detected large-vessel inflammation in giant-cell arteritis. A prospective, longitudinal study. Medicine. 2015 Feb;94(5):e486.

81. Klink T, Geiger J, Both M, Ness T, Heinzelmann S, Reinhard M, et al. Giant cell arteritis: diagnostic accuracy of MR imaging of superficial cranial arteries in initial diagnosis-results from a multicenter trial. Radiology. 2014 Dec;273(3):844–52.

82. Bley TA, Uhl M, Carew J, Markl M, Schmidt D, Peter HH, et al. Diagnostic value of high-resolution MR imaging in giant cell arteritis. AJNR Am J Neuroradiol. 2007 Oct;28(9):1722–7.

83. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. Medicine. 2015 Apr;94(14):e622.

84. Janssen SP, Comans EH, Voskuyl AE, Wisselink W, Smulders YM. Giant cell arteritis: heterogeneity in clinical presentation and imaging results. journal of vascular surgery. 2008 Oct;48(4):1025–31.

85. Blockmans D, Bley T, Schmidt W. Imaging for large-vessel vasculitis. Current Opinion in Rheumatology. 2009 Jan;21(1):19–28.

86. Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodriguez-Valverde V, Martinez-Taboada VM, Delgado-Rodriguez M, Figueroa M, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. Arthritis Rheum. 1998 Aug;41(8):1497–504.

87. Salvarani C, Bella Della 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. Rheumatology (Oxford). 2009 Mar;48(3):250–3.

88. 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. 2004 Apr;50(4):1332–7.

89. Aiello PD, Trautmann JC, McPhee TJ, Kunselman AR, Hunder GG. Visual prognosis in giant cell arteritis. Ophthalmology. 1993 Apr;100(4):550–5.

90. Liozon E, Ly KH, Robert PY. [Ocular complications of giant cell arteritis.]. Rev Med Interne. 2013 Mar 21.

91. Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, Agard C, André M, Benhamou Y, et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). Vol. 37, La Revue de Médecine Interne. 2016. pp. 154–65.

92. Hill MR, Szefler SJ, Ball BD, Bartoszek M, Brenner AM. Monitoring glucocorticoid therapy: a pharmacokinetic approach. Clin Pharmacol Ther. 1990 Oct;48(4):390–8.

93. Delecoeuillerie G, Joly P, Cohen de Lara A, Paolaggi JB. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a retrospective analysis of prognostic features and different corticosteroid regimens (11 year survey of 210 patients). Annals of the Rheumatic Diseases. 1988 Sep;47(9):733–9.

94. Lundberg I, Hedfors E. Restricted dose and duration of corticosteroid treatment in patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. J Rheumatol. 1990 Oct;17(10):1340–5.

95. Kyle V, Hazleman BL. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. II. Relation between steroid dose and steroid associated side effects. Annals of the Rheumatic Diseases. 1989 Aug;48(8):662–6.

96. 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. 2006 Oct;54(10):3310–8.

97. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 2002 May;46(5):1309–18.

98. Seror R, Baron G, Hachulla E, Debandt M, Larroche C, Puéchal X, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. Annals of the Rheumatic Diseases. 2014 Dec;73(12):2074–81.

99. Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, Magadur-Joly G, Pottier MA, Hamidou M, et al. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients. J Rheumatol. 2000 Jun;27(6):1484–91.

100. Hayreh SS, Zimmerman B, Kardon RH. Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature. Acta Ophthalmol Scand. 2002 Aug;80(4):355–67.

101. Chan CC, Paine M, O'Day J. Steroid management in giant cell arteritis. Br J Ophthalmol. 2001 Sep;85(9):1061–4.

102. de Boysson H, Liozon E, Lambert M, Dumont A, Boutemy J, Maigné G, et al. Giant-Cell Arteritis: Do We Treat Patients with Large-Vessel Involvement Differently? Am J Med. 2017 Apr 29.

103. Assie C, Janvresse A, Plissonnier D, Lévesque H, Marie I. Long-term follow-up of upper and lower extremity vasculitis related to giant cell arteritis: a series of 36 patients. Medicine. 2011 Jan;90(1):40–51.

104. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, Alexander L, Barraclough K, Bourke B, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford). 2010 Aug;49(8):1594–7.

105. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. 2009. pp. 318–23.

106. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, Richmond M, Spiera H, Peterson MG, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). Clin Exp Rheumatol. 2001 Sep;19(5):495–501.

107. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, Vargas E, Bañares A, Fernández-Gutiérrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 2001 Jan 16;134(2):106–14.

108. 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. 2007 Aug;56(8):2789–97.

109. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. Annals of the Rheumatic Diseases. 1986 Feb;45(2):136–8.

110. Sciascia S, Piras D, Baldovino S, Russo A, Naretto C, Rossi D, et al. Mycophenolate mofetil as steroid-sparing treatment for elderly patients with giant cell arteritis: report of three cases. Aging Clin Exp Res. 2012 Jun;24(3):273–7.

111. Dospinescu PI, Karabayas M, Kidder D, Fluck N, Erwig L, Mason J, et al. Mycophenolate Mofetil versus Methotrexate in The Management of Large Vessel Giant Cell Arteritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2016 Jul 15;75(Suppl 2):798.1–798.

112. Quartuccio L, Maset M, De Maglio G, Pontarini E, Fabris M, Mansutti E, et al. Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford). 2012 Sep;51(9):1677–86.

113. Loock J, Henes J, Kötter I, Witte T, Lamprecht P, Schirmer M, et al. Treatment of refractory giant cell arteritis with cyclophosphamide:a retrospective analysis of 35 patients from three centres. Clin Exp Rheumatol. 2012 Jan;30(1 Suppl 70):S70–6.

114. 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. 2013 Aug;43(1):105–12.

115. Adizie T, Christidis D, Dharmapaliah C, Borg F, Dasgupta B. Efficacy and tolerability of leflunomide in difficult-to-treat polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a case series. Int J Clin Pract. 2012 Sep;66(9):906–9.

116. Diamantopoulos AP, Hetland H, Myklebust G. Leflunomide as a corticosteroid-sparing agent in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a case series. Biomed Res Int. 2013;2013:120638.

117. Liozon F, Vidal E, Barrier J. Does dapsone have a role in the treatment of temporal arteritis with regard to efficacy and toxicity? Clin Exp Rheumatol. 1993 Nov;11(6):694–5.

118. Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Geffray L, Letellier P, Liozon E, Montané de la Roque P. Adding Hydroxychloroquine to Prednisone Does Not Improve the Outcome in Giant Cell Arteritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial [abstract]. DOI: 10.1002/art.27045. Arthritis Rheum. 2009;(60):1972.

119. Schaufelberger C, Möllby H, Uddhammar A, Bratt J, Nordborg E. No additional steroid-sparing effect of cyclosporine A in giant cell arteritis. Scandinavian Journal of Rheumatology. 2006 Jul;35(4):327–9.

120. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 May 1;146(9):621–30.

121. Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Carreno L, Lopez-Longo J, Figueroa M, Belzunegui J, et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. Annals of the Rheumatic Diseases. 2008 May;67(5):625–30.

122. Emilie D, Liozon E, Crevon MC, Lavignac C, Portier A, Liozon F, et al. Production of interleukin 6 by granulomas of giant cell arteritis. Human immunology. 1994 Jan;39(1):17–24.

123. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2016 May 7;387(10031):1921–7.

124. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, Cid MC, Dasgupta B, Rech J, Salvarani C, Spiera RF, Unizony SH, Collinson N. Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Giant Cell Arteritis: Primary and Secondary Outcomes from a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10).

http://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-tocilizumab-in-patients-with-giant-cell-arteritis-primary-and-secondary-outcomes-from-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-controlled-trial/. Accessed June 14, 2017.

125. Bhatia A, Ell PJ, Edwards JCW. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) as an adjunct in the treatment of giant cell arteritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2005 Jul;64(7):1099–100.

126. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Giant Cell Arteritis. Arthritis Rheumatol. 2017 Apr;69(4):837–45.

127. Conway R, O'Neill L, O'Flynn E, Gallagher P, McCarthy GM, Murphy CC, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory giant cell arteritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2016 Aug;75(8):1578–9.

128. Ly KH, Stirnemann J, Liozon E, Michel M, Fain O, Fauchais A-L. Interleukin-1 blockade in refractory giant cell arteritis. Joint Bone Spine. 2014 Jan;81(1):76–8.

129. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. Lancet. 2008 Jul 19;372(9634):234–45.

130. Tomasson G, Peloquin C, Mohammad A, Love TJ, Zhang Y, Choi HK, et al. Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study. Ann Intern Med. 2014 Jan 21;160(2):73–80.

131. Amiri N, De Vera M, Choi HK, Sayre EC, Aviña-Zubieta JA. Increased risk of cardiovascular disease in giant cell arteritis: a general population-based study. Rheumatology (Oxford). 2016 Jan;55(1):33–40.

132. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 2006 Oct;54(10):3306–9.

133. Martínez-Taboada VM, López-Hoyos M, Narvaez J, Muñoz-Cacho P. Effect of antiplatelet/anticoagulant therapy on severe ischemic complications in patients with giant cell arteritis: a cumulative meta-analysis. Autoimmun Rev. 2014 Aug;13(8):788–94.

134. Souza AWS de, Okamoto KYK, Abrantes F, Schau B, Bacchiega ABS, Shinjo SK. Giant cell arteritis: a multicenter observational study in Brazil. Clinics (Sao Paulo). 2013;68(3):317–22.

135. García-Martínez A, Hernández-Rodríguez J, Grau JM, Cid MC. Treatment with statins does not exhibit a clinically relevant corticosteroid-sparing effect in patients with giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 2004 Aug 15;51(4):674–8.

136. Narvaez J, Bernad B, Nolla JM, Valverde J. Statin therapy does not seem to benefit giant cell arteritis. Semin Arthritis Rheum. 2007 Apr;36(5):322–7.

137. Schmidt J, Kermani TA, Muratore F, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Statin use in giant cell arteritis: a retrospective study. J Rheumatol. 2013 Jun;40(6):910–5.

138. Pugnet G, Sailler L, Bourrel R, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Is statin exposure associated with occurrence or better outcome in giant cell arteritis? Results from a French population-based study. J Rheumatol. 2015 Feb;42(2):316–22.

139. 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. 2014 Jun;43(6):772–7.

140. Labarca C, Koster MJ, Crowson CS, Makol A, Ytterberg SR, Matteson EL, et al. Predictors of relapse and treatment outcomes in biopsy-proven giant cell arteritis: a retrospective cohort study. Rheumatology (Oxford). 2016 Feb;55(2):347–56.

141. 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. Rheumatology. 2000 Oct;39(10):1089–94.

142. Hernández-Rodríguez J, García-Martínez A, Casademont J, Filella X, Esteban M-J, López-Soto A, et al. A strong initial systemic inflammatory response is associated with higher corticosteroid requirements and longer duration of therapy in patients with giant-cell arteritis. Arthritis Rheum. 2002 Feb;47(1):29–35.

143. Hachulla E, Boivin V, Pasturel-Michon U, Fauchais A-L, Bouroz-Joly J, Pérez-Cousin M, et al. Prognostic factors and long-term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis. Clin Exp Rheumatol. 2001 Mar;19(2):171–6.

144. Hill CL, Black RJ, Nossent JC, Ruediger C, Nguyen L, Ninan JV, et al. Risk of mortality in patients with giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2017 Feb;46(4):513–9.

145. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Gabriel SE, et al. Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2013 Dec;72(12):1989–94.

146. Kelley JS. Doppler ultrasound flow detector used in temporal artery biopsy. Arch Ophthalmol. 1978 May;96(5):845–6.

147. Maeda H, Handa N, Matsumoto M, Hougaku H, Ogawa S, Oku N, et al. Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's arteritis: ‘macaroni sign’ as an indicator of the disease. Ultrasound Med Biol. 1991;17(7):695–701.

148. Ball EL, Walsh SR, Tang TY, Gohil R, Clarke JMF. Role of ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. Br J Surg. 2010 Dec;97(12):1765–71.

149. Karahaliou M, Vaiopoulos G, Papaspyrou S, Kanakis MA, Revenas K, Sfikakis 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. BioMed Central; 2006;8(4):R116.

150. Aschwanden M, Daikeler T, Kesten F, Baldi T, Benz D, Tyndall A, et al. Temporal artery compression sign--a novel ultrasound finding for the diagnosis of giant cell arteritis. Ultraschall Med. 2013 Feb;34(1):47–50.

151. Muratore F, Boiardi L, Restuccia G, Macchioni P, Pazzola G, Nicolini A, et al. Comparison between colour duplex sonography findings and different histological patterns of temporal artery. Rheumatology (Oxford). 2013 Dec;52(12):2268–74.

152. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Hetland H, Soldal DM, Bie R, Myklebust G. Diagnostic value of color Doppler ultrasonography of temporal arteries and large vessels in giant cell arteritis: a consecutive case series. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Jan;66(1):113–9.

153. Czihal M, Tatò F, Rademacher A, Kuhlencordt P, Schulze-Koops H, Hoffmann U. Involvement of the femoropopliteal arteries in giant cell arteritis: clinical and color duplex sonography. J Rheumatol. 2012 Feb;39(2):314–21.

154. Agard C, Hamidou MA, Said L, Ponge T, Connault J, Chevalet P, et al. [Screening of abdominal aortic involvement using Doppler sonography in active giant cell (temporal) arteritis at the time of diagnosis. A prospective study of 30 patients]. La Revue de Médecine Interne. 2007 Jun;28(6):363–70.

155. García-Martínez A, Arguis P, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, Alba MA, Butjosa M, et al. Prospective long term follow-up of a cohort of patients with giant cell arteritis screened for aortic structural damage (aneurysm or dilatation). Annals of the Rheumatic Diseases. 2014 Oct;73(10):1826–32.

156. Patil P, Williams M, Maw WW, Achilleos K, Elsideeg S, Dejaco C, et al. Fast track pathway reduces sight loss in giant cell arteritis: results of a longitudinal observational cohort study. Clin Exp Rheumatol. 2015 Mar;33(2 Suppl 89):S–103–6.

157. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Lindland A, Myklebust G. The fast-track ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? Rheumatology (Oxford). 2016 Jan;55(1):66–70.

158. Monti S, Floris A, Ponte C, Schmidt WA, Diamantopoulos AP, Pereira C, et al. The use of ultrasound to assess giant cell arteritis: review of the current evidence and practical guide for the rheumatologist. Rheumatology (Oxford). 2017 Apr 27.

159. Stengl KL, Buchert R, Bauknecht H, Sobesky J. A hidden giant: Wallenberg syndrome and aortal wall thickening as an atypical presentation of a giant cell arteritis. BMJ Case Rep. 2013 Mar 1;2013(mar01 1):bcr2012006994–4.

160. Aschwanden M, Kesten F, Stern M, Thalhammer C, Walker UA, Tyndall A, et al. Vascular involvement in patients with giant cell arteritis determined by duplex sonography of 2x11 arterial regions. Annals of the Rheumatic Diseases. 2010 Jul;69(7):1356–9.

161. Pérez López J, Solans Laqué R, Bosch Gil JA, Molina Cateriano C, Huguet Redecilla P, Vilardell Tarres M. Colour-duplex ultrasonography of the temporal and ophthalmic arteries in the diagnosis and follow-up of giant cell arteritis. Clin Exp Rheumatol. 2009 Jan;27(1 Suppl 52):S77–82.

162. Habib HM, Essa AA, Hassan AA. Color duplex ultrasonography of temporal arteries: role in diagnosis and follow-up of suspected cases of temporal arteritis. Clin Rheumatol. 2012 Feb;31(2):231–7.

163. Hauenstein C, Reinhard M, Geiger J, Markl M, Hetzel A, Treszl A, et al. Effects of early corticosteroid treatment on magnetic resonance imaging and ultrasonography findings in giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford). 2012 Nov;51(11):1999–2003.

164. Santoro L, D'Onofrio F, Bernardi S, Gremese E, Ferraccioli G, Santoliquido A. Temporal ultrasonography findings in temporal arteritis: early disappearance of halo sign after only 2 days of steroid treatment. Rheumatology (Oxford). 2013 Apr;52(4):622.

165. Suelves AM, España-Gregori E, Tembl J, Rohrweck S, Millán JM, Díaz-Llopis M. Doppler ultrasound and giant cell arteritis. Clin Ophthalmol. 2010 Nov 25;4:1383–4.

166. Nesher G, Nesher R, Mates M, Sonnenblick M, Breuer GS. Giant cell arteritis: intensity of the initial systemic inflammatory response and the course of the disease. Clin Exp Rheumatol. 2008 May;26(3 Suppl 49):S30–4.

167. de Boysson H, Lambert M, Liozon E, Boutemy J, Maigné G, Ollivier Y, et al. Giant-cell arteritis without cranial manifestations: Working diagnosis of a distinct disease pattern. Medicine. 2016 Jun;95(26):e3818.

168. Schmidt WA, Krause A, Schicke B, Kuchenbecker J, Gromnica-Ihle E. Do temporal artery duplex ultrasound findings correlate with ophthalmic complications in giant cell arteritis? Rheumatology (Oxford). 2009 Apr;48(4):383–5.

169. Schäfer VS, Juche A, Ramiro S, Krause A, Schmidt WA. Ultrasound cut-off values for intima-media thickness of temporal, facial and axillary arteries in giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford). 2017 Apr 20.

170. Makkuni D, Bharadwaj A, Wolfe K, Payne S, Hutchings A, Dasgupta B. Is intimal hyperplasia a marker of neuro-ophthalmic complications of giant cell arteritis? Rheumatology (Oxford). 2008 Apr;47(4):488–90.

171. Chatelain D, Duhaut P, Schmidt J, Loire R, Bosshard S, Guernou M, et al. Pathological features of temporal arteries in patients with giant cell arteritis presenting with permanent visual loss. Annals of the Rheumatic Diseases. 2009 Jan;68(1):84–8.

172. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, Consonni D, Cantini F, Bajocchi G, et al. Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 2005 Apr 15;53(2):293–7.

173. 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. 1994 Jul;21(7):1283–6.

174. Gonzalez-Gay MA, Piñeiro A, Gomez-Gigirey A, Garcia-Porrua C, Pego-Reigosa R, Dierssen-Sotos T, et al. Influence of traditional risk factors of atherosclerosis in the development of severe ischemic complications in giant cell arteritis. Medicine. 2004 Nov;83(6):342–7.

175. Pfenninger L, Horst A, Stuckmann G, Flury R, Stürmer J. Comparison of histopathological findings with duplex sonography of the temporal arteries in suspected giant cell arteritis. Klin

Monbl Augenheilkd. 2012 Apr;229(4):369–73.

176. Germano G, Muratore F, Cimino L, Gullo Lo A, Possemato N, Macchioni P, et al. Is colour duplex sonography-guided temporal artery biopsy useful in the diagnosis of giant cell arteritis? A randomized study. Rheumatology (Oxford). 2015 Mar;54(3):400–4.

177. Salvarani C, Silingardi M, Ghirarduzzi A, Scocco Lo G, Macchioni P, Bajocchi G, et al. Is duplex ultrasonography useful for the diagnosis of giant-cell arteritis?. Ann Intern Med. 2002 Aug 20;137(4):232–8.

178. Richter JG, Sander O, Schneider M. Causes of Cardiovascular Ischemic Events in Giant Cell Arteritis. J Rheumatol. 2016 Dec;43(12):2092–3.

ANNEXES

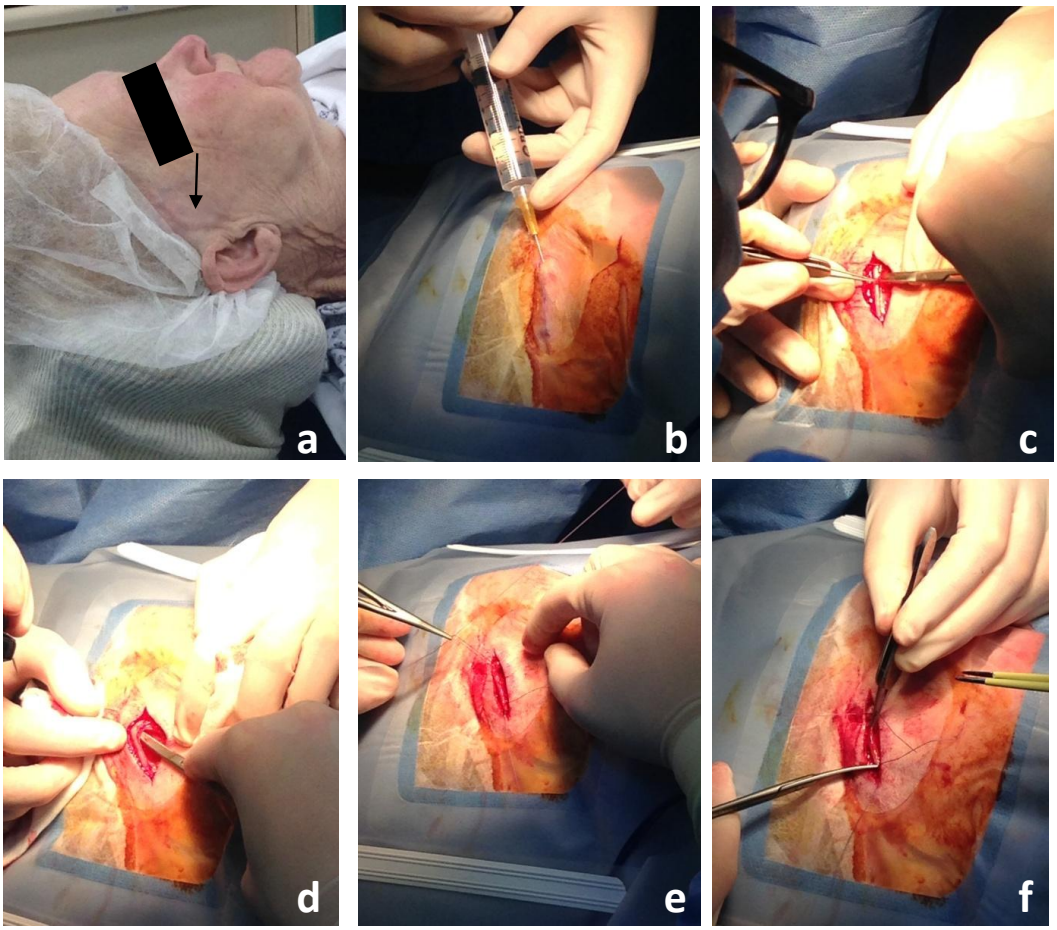


Image : Biopsie d'artère temporale – Etapes opératoires : a/ repérage clinique de l'artère (flèche) – b/ anesthésie locale (xylocaïne) – c/ incision – d/ dissection de l'artère – e/ clampage de l'artère – f/ prélèvement de l'artère (*équipe du Pr. Labalette – Service d'ophtalmologie CHRU Lille*)

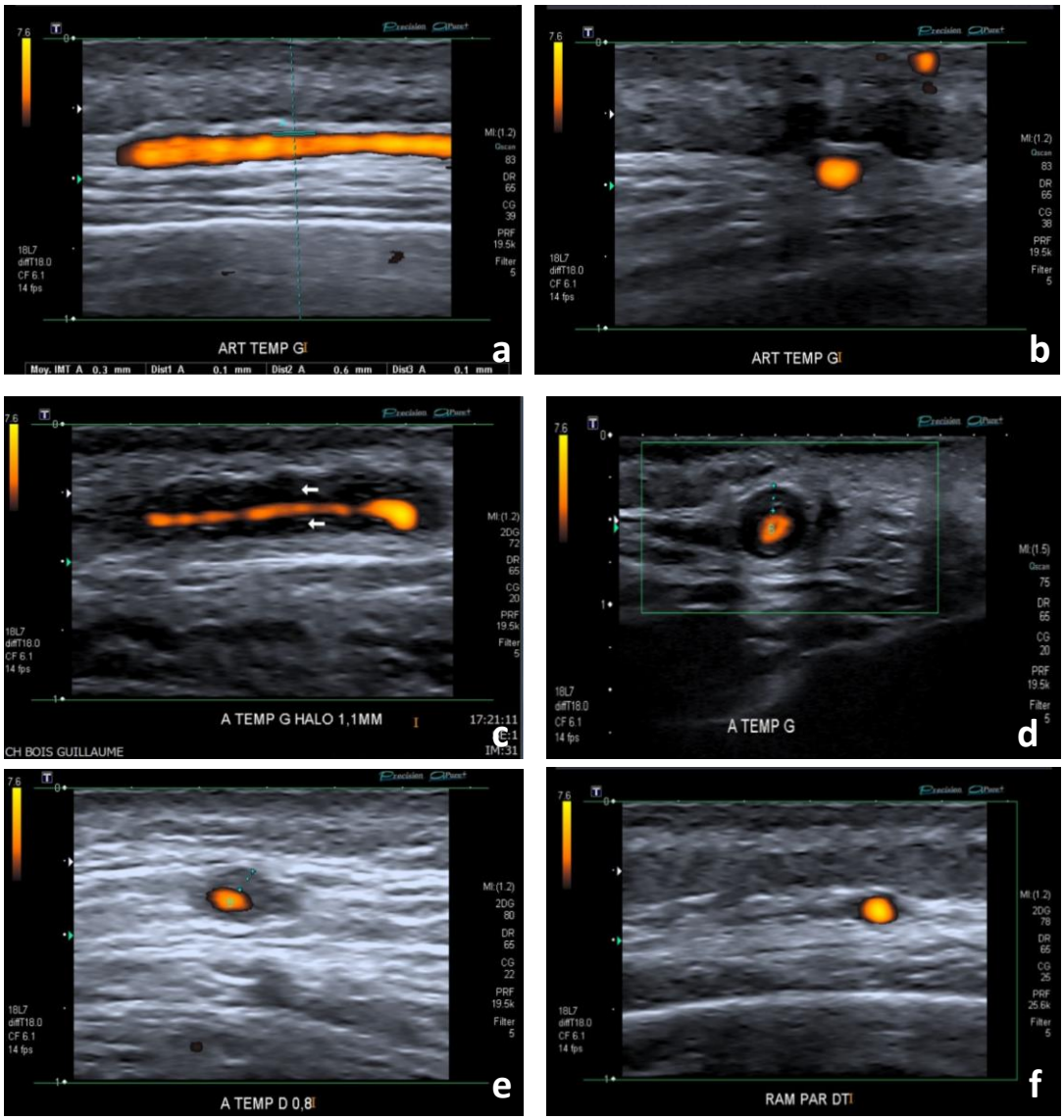


Image : Doppler d'artère temporale préréglages « maladie de Horton » mode énergie - a/ coupe longitudinale d'une artère normale – b/ coupe transversale de la même artère – c/ coupe longitudinale montrant un épaississement inflammatoire hypoéchogène périartériel (signe « du rail ») – d/ coupe transversale de la même artère (signe du « halo ») – e/ halo inflammatoire avant traitement – f/ disparition du halo à 3 mois de l'introduction du traitement

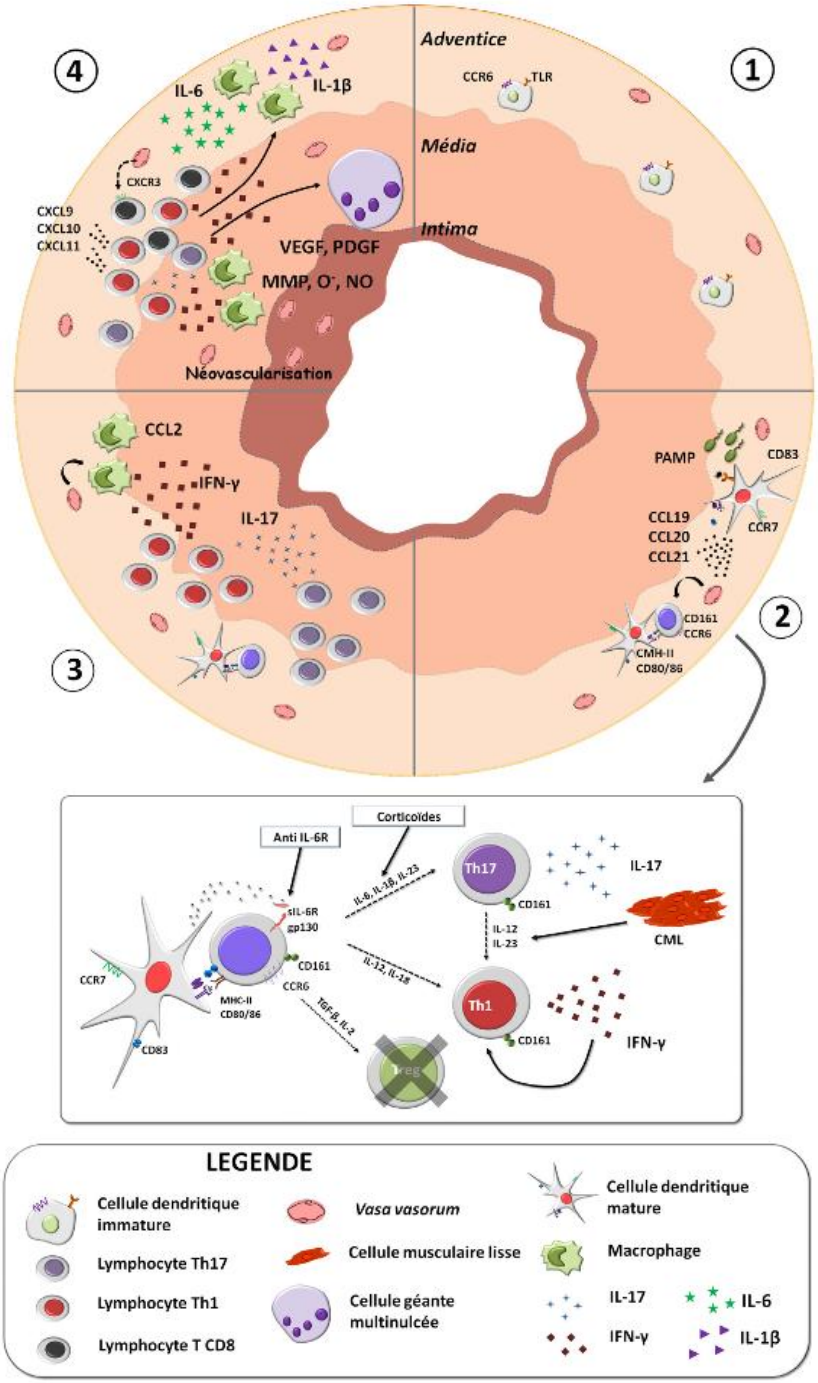
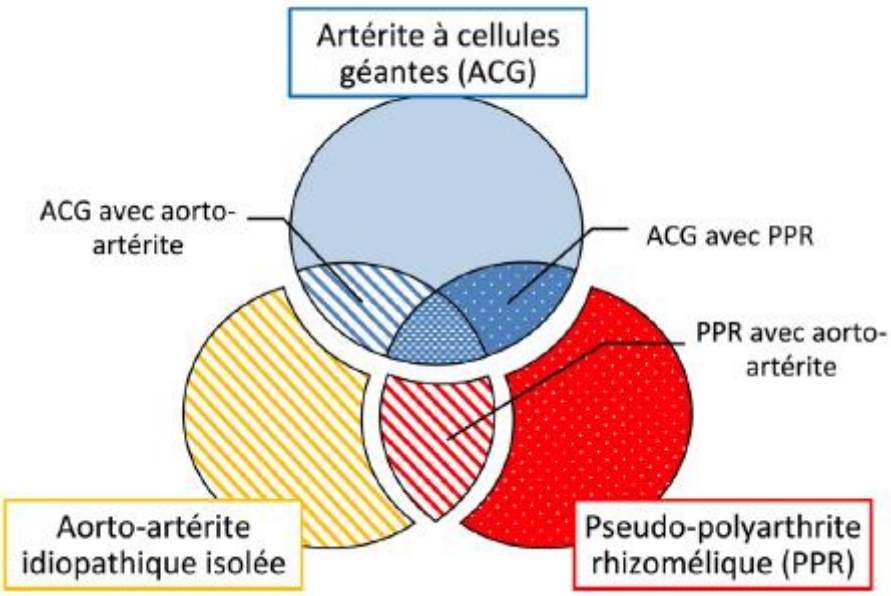


Image : Modèle de physiopathologie de l'artérite à cellules géantes en 3 phases (*d'après Samson et al, Pathogenesis of giant cell arteritis. Rev Med Interne. 2016 Apr;37(4):264-73.)* **1)** Rupture de tolérance des cellules dendritiques présentes dans l'adventice, activées par des PAMPs via leurs TLR – **2)** Recrutement, activation et polarisation des lymphocytes T – **3)** Recrutement des macrophages et remodelage vasculaire.



Spectres cliniques des artérites à cellules géantes (*d'après Mahr A et al. Epidémiologie et histoire naturelle de l'artérite à cellules géantes (Horton). Rev Med Interne. 2017 In Press*). Les aorto-artérites associées à la pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR) et les aorto-artérites idiopathiques isolées (segments hachurés en rouge et en jaune) sont aujourd'hui fréquemment considérées comme des variants appartenant au spectre de l'artérite à cellules géantes (ACG, Horton) (cercle bleu). Certains auteurs considèrent même que les 3 entités (ACG, PPR et aorto-artérites idiopathiques isolées) représentent un seul et même complexe nosologique.

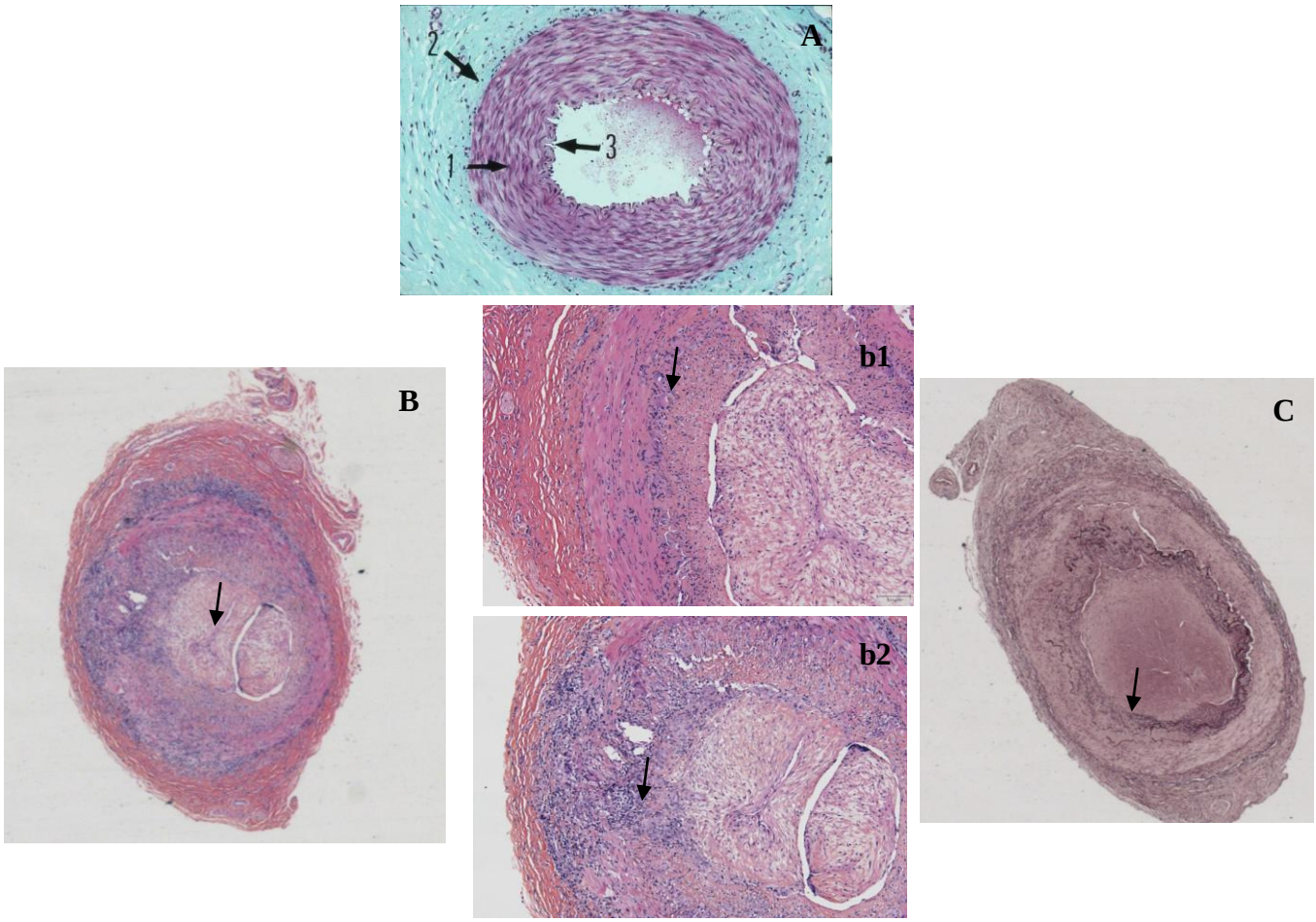


Image : Coupes histologiques d'artères temporales. Coloration Movat. A) Artère saine (1 : média – 2 : adventice – 3 : intima) – B) Artère pathologique siège d'un épaississement inflammatoire avec réduction de sa lumière – b1 : présence de granulome à cellules géantes – b2 : infiltrat inflammatoire polymorphe de la média– C) LEI disparaissant par endroits. *(Laboratoire d'anatomo-pathologie –Professeur SABOURIN, CHU de Rouen)*

RESUME (Abstract soumis au 75ème congrès de la SNFMI le 16 juin 2017)

Introduction : L'artérite à cellules géantes (ACG) est la plus fréquente des vascularites systémiques après 50 ans. Malgré la corticothérapie, le taux de rechute est évalué entre 40 et 50 % à un an, exposant les patients à des doses cumulées de corticoïdes plus importantes à l'origine d'une morbimortalité accrue. La mise en évidence de facteurs prédictifs de rechute pourrait permettre de sélectionner les patients pour lesquels une intensification thérapeutique se justifierait. Si l'écho-Doppler des artères temporales semble être utile au diagnostic, son intérêt pronostique dans l'ACG n'a pas été établi. L'objectif principal de notre travail était d'évaluer l'impact d'un écho-Doppler pathologique sur la survenue d'une rechute à un an.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique menée au sein d'un service de médecine interne entre janvier 2013 et janvier 2017. Tous les patients avec un diagnostic d'ACG (3 critères ACR sur 5) ayant bénéficié d'un écho-doppler des artères temporales ont été inclus. Les caractéristiques démographiques et cliniques de patients ont été recueillies, ainsi que les données biologiques, d'imagerie et thérapeutiques (dose initiale de corticoïdes, administration de bolus intraveineux). Au cours du suivi à un an, les données recueillies étaient : la survenue d'une rechute, la dose cumulée de corticoïdes, la présence d'un syndrome inflammatoire biologique, l'évolution à 3 mois des anomalies initiales à l'écho-doppler, les complications associées à la corticothérapie. La rechute était définie par la réascension de la corticothérapie ou l'ajout d'un immunosuppresseur justifiée par une réapparition des signes cliniques en lien avec la maladie.

Résultats : Au total 171 patients ont eu un diagnostic d'ACG et 114 ont bénéficié d'un écho-Doppler (66.7 %). La moyenne d'âge était 74.8 ± 9.7 ans. L'écho-doppler était pathologique pour 79 patients (69.3 %) et la BAT positive pour 48 patients (46.1 %). Les BAT pathologiques étaient significativement plus fréquentes en cas d'écho-doppler pathologique (52.6 % vs 28.6 %, p = 0.045), soit un OR de 2.8 (IC 95 % [1.09-7.08], p = 0.029). Les patients ayant un écho-doppler pathologique avaient significativement plus de critères ACR (respectivement 35.4 % vs 17.1 % avec 4 critères et 17.7 vs 8.6 % avec 5 critères, p = 0.025) et une atteinte ophtalmologique plus fréquente (40.5 vs 17.1 %, p = 0.018 ; OR 3.3 IC95% 1.29-8.8). 34 patients ont présenté une rechute à un an de suivi (29.8 %). Le seul critère prédictif de rechute en analyse multivariée était un écho-Doppler anormal (HR =2.93, IC 95 % [1.13- 7.60], p = 0.027). Pour chaque gramme de corticoïdes reçu en dose cumulée, on observait une diminution de 35 % du risque de rechute (HR = 0.65, IC 95 % 0.53-0.79, $p < 10^{-4}$). Parmi les 39 patients ayant bénéficié d'un écho-doppler de suivi à 3 mois, 28 (71.8 %) avaient une normalisation ou amélioration de l'écho-doppler. La rechute à 1 an concernait 17.9 % de patients ayant une amélioration ou normalisation de l'écho-doppler, versus 45.5 % en cas de stabilité des anomalies écho-doppler (p = 0.109). Les patients avec complications cardio-vasculaires sévères recevaient une dose cumulée de corticostéroïdes à un an significativement plus importante (dose cumulée à un an = 10.5 ± 2.8 g vs 8.1 ± 2.5 g, p = 0.007).

Conclusion : L'existence d'un écho-Doppler des artères temporales pathologique à la prise en charge initiale des patients avec une ACG semble prédictive d'un risque de rechute à un an multiplié par 2.9. Ce résultat permettrait d'entrevoir une stratégie d'intensification thérapeutique dans ce sous-groupe de patients.

Mots clés : artérite à cellules géantes, écho-doppler, rechutes, complications, corticothérapie.