



HAL
open science

Étude de la valeur pronostique des phénotypes vasculaires au diagnostic de l'artérite à cellules géantes

Chloé Froger

► **To cite this version:**

Chloé Froger. Étude de la valeur pronostique des phénotypes vasculaires au diagnostic de l'artérite à cellules géantes. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03659710

HAL Id: dumas-03659710

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03659710>

Submitted on 5 May 2022

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N° 2022-31

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
(DES de MEDECINE VASCULAIRE)

par

Chloé FROGER

Présentée et soutenue publiquement le 28/03/2022

**Etude de la valeur pronostique des phénotypes vasculaires au diagnostic de
l'artérite à cellules géantes**

Président : Monsieur le Professeur Christian AGARD

Directeur de thèse : Docteur Olivier ESPITIA



Nantes Université

REMERCIEMENTS

La rédaction de cette thèse a été pour moi la concrétisation d'un long parcours ; l'aboutissement d'un tel travail mérite bien évidemment quelques précieux remerciements.

A mon directeur de thèse, Dr Olivier ESPITIA,

Je te remercie de m'avoir guidé tout au long de ce projet, d'avoir été disponible et réactif, d'avoir partagé avec moi ton savoir sur une pathologie que tu affectionnes. Je ne pourrai bien sûr pas conclure ces remerciements te concernant sans pointer ton humour qui a agrémenté l'élaboration de ce travail.

Aux Pr AGARD, Pr SERFATY, Dr TOQUET et Pr PISTORIUS,

Merci à vous de vous être réunis pour marquer la (presque) fin de ce long chemin.

A tous mes collègues de Médecine Vasculaire,

Que je n'oserai énumérer par crainte d'oublier quelqu'un par mégarde !

Je ne peux que vous adresser un grand "merci" de m'avoir accueilli dans votre équipe. La bonne ambiance qui règne grâce à vous tous m'aura doublement fait apprécier la spécialité.

Une mention spéciale pour Alexis et son aide précieuse dans la réalisation de cette thèse.

A mes parents, Margot et Romain,

Merci de m'avoir supporté tout au long de ces années, ce qui je le sais, n'a pas été une mince affaire. Merci pour vos précieux conseils dont je feignais de ne pas tenir compte, et simplement pour votre présence inconditionnelle.

Aux copin(e)s qui ont rendu l'externat plus léger,

Lisa, Robin, Solweig, Anne-Sophie, Alice, Laure, Charline,

Merci pour les moments de bavardages, de rires, et aussi de doutes. L'internat nous aura dispersées aux 4 coins de la France, mais l'écriture de cette thèse aurait été différente sans votre grain de folie qui m'a accompagné toutes ces années.

A mes amies, Hélène, Camille et Kelly,

Je ne saurai par où commencer... Mille mercis pour les nombreux moments à refaire le monde et aussi à se vider la tête, pour votre soutien incommensurable, pour vos conseils avisés et pour tout le reste... Tout ça pour dire qu'on a dépassé les 7 ans !!!

A Anoujat,

Pour les années ensemble et toutes les petites attentions qui ont égayé mon quotidien, pour ton soutien dans l'élaboration de cette thèse, et encore aujourd'hui pour ta bienveillance, ton oreille attentive...

A mon "chef" et ami, David,

Un grand merci pour m'avoir fait passer un semestre nazairien très particulier, pour m'avoir fait découvrir une nouvelle facette de la médecine dans la joie, la bonne humeur et avec une grande touche d'humour, et pour m'avoir soutenu et conseillé dans mon changement d'orientation.

A mon ancienne co-interne de DES, Monica,

Qui m'a grandement aidé moralement dans ce changement de vie.

TABLE DES MATIÈRES

PAGE DE COUVERTURE.....	1
REMERCIEMENTS.....	3
TABLE DES MATIERES.....	5
INTRODUCTION.....	7
Définitions et diagnostic.....	7
Épidémiologie.....	7
Différents phénotypes d'artérite à cellules géantes.....	8
Biopsie de l'artère temporale.....	10
Apport récent de l'imagerie.....	12
Evolution clinique en fonction du phénotype d'artérite à cellules géantes.....	18
Objectif.....	23
MATERIEL ET METHODES.....	24
Inclusion des patients.....	24
Analyses en sous-groupes.....	25
Définitions.....	26
Analyses statistiques.....	27
RÉSULTATS.....	28
Caractéristiques de la population étudiée.....	28
Examens complémentaires réalisés au diagnostic.....	31
Prise en charge thérapeutique.....	32
Évolution de la maladie.....	34
DISCUSSION.....	42
Points forts.....	44
Limites.....	45
Perspectives.....	45
CONCLUSION.....	47
BIBLIOGRAPHIE.....	48
RESUME ET MOTS CLÉS.....	52
SIGNATURES.....	53

INTRODUCTION

Définitions et diagnostic

L'artérite à cellules géantes (ACG) est une vascularite primitive touchant les artères de grand calibre avec dans plus de la moitié des cas une atteinte de l'aorte et de ses branches, avec une prédilection pour les branches de l'artère carotide externe et les artères vertébrales (1). C'est la vascularite systémique primitive la plus fréquente en Occident chez les personnes âgées de plus de 50 ans. La maladie a été décrite pour la première fois par Hutchinson en 1890, qui décrivait alors une douleur inflammatoire des artères temporales chez un homme ne supportant pas le port d'un chapeau. Elle a ensuite été définie comme entité à part entière en 1932 par Horton et al., puis a été reclassée comme "vascularite des gros vaisseaux" par la classification révisée de Chapel Hill en 2012 (2).

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés au diagnostic sont les manifestations céphaliques (80%) dont les céphalées (70%) et la claudication de la mâchoire (54%) (3). Les critères de classifications de cette maladie sont les critères ACR (American College of Rheumatology) de 1990 comprenant la présence de céphalées inhabituelles, l'induration des artères temporales à la palpation, l'âge supérieur ou égal à 50 ans, une vitesse de sédimentation (VS) supérieure à 50 mm à la première heure, et une biopsie de l'artère temporale (BAT) positive. Le fait de remplir au moins 3 de ces critères permet de discerner l'ACG des autres vascularites avec une sensibilité de 93,5% et une spécificité de 91,2% (1).

Epidémiologie

L'artérite à cellules géantes atteint préférentiellement les femmes de plus de 50 ans. Dans une méta-analyse portant sur 32 essais cliniques, la proportion de femmes atteintes selon les études varie de 56,4 à 81,5% avec une médiane à 70,7% (4,5). Le risque de développer une ACG au cours de sa vie est estimée à 1% pour une femme et à 0,5% pour un homme. Bien qu'elle atteigne préférentiellement une population de plus de 50 ans, le pic d'incidence survient dans la huitième décennie de vie.

On note un gradient nord-sud avec une prévalence plus élevée dans le nord de l'Europe en particulier dans les pays scandinaves. La prévalence demeure moins importante dans les pays du sud de l'Europe et les cas d'ACG deviennent rares chez les personnes d'origine asiatique et africaine. Il semble exister une prédisposition génétique favorisant le développement de la maladie, puisque celle-ci est fréquemment associée à l'allèle HLA-DRB1*04 (1).

Différents phénotypes d'artérite à cellules géantes

Au cours des dernières années, plusieurs phénotypes cliniques et vasculaires de l'artérite à cellules géantes ont été rapportés, notamment la forme crânienne dite aussi céphalique, la plus classique, et la forme extra-céphalique ou "LV-GCA" (Large Vessel-GCA). Initialement considérées comme une vascularite avec un tropisme pour les artères céphaliques, carotides et vertébrales, des études post-mortem de l'ACG ont mis en évidence une atteinte des gros vaisseaux dans 80% des cas. D'autres séries issues d'études d'imagerie ont mis en évidence une vascularite des gros vaisseaux chez plus de 83% des patients atteints d'ACG. Cette entité est aujourd'hui considérée, en l'absence de consensus, comme une atteinte inflammatoire de l'aorte (aortite) et/ou de ses premières branches de division, déterminée en imagerie. Les patients concernés remplissent rarement les critères ACR, en raison d'une très grande représentation de l'atteinte céphalique incluant notamment 3 items pouvant être liés à une atteinte de l'artère temporale. En effet, dans une étude de Muratore et al., ces critères étaient validés chez seulement 39% des patients avec une LV-GCA contre 95% des patients avec une forme céphalique (6).

Epidémiologie

Cette dichotomie entre forme crânienne et forme extra-crânienne est finalement mal connue et la fréquence de la forme extra-céphalique ainsi que sa distribution géographique sont difficiles à estimer compte tenu de l'hétérogénéité des explorations vasculaires et de l'absence d'évaluation systématique des vaisseaux de gros calibre au diagnostic dans de nombreux centres (2,7). Néanmoins, les patients atteints de LV-GCA semblent être plus jeunes ($68,2 \pm 7,5$ ans versus $75,7 \pm 7,4$ ans ; $p < 0,001$). Il semble également y avoir une prédominance féminine plus marquée, un retard au diagnostic plus important ($3,5 [2,0-7,2]$ mois versus $2,2 [1,2-3,7]$ mois ; $p < 0,001$) (6,8) et une tendance à observer des marqueurs inflammatoires biologiques moins élevés au diagnostic (6).

La prévalence de l'atteinte des vaisseaux de gros calibres chez les patients atteints d'ACG a beaucoup évolué ces dernières années, du fait d'une évaluation de plus en plus systématique des gros vaisseaux actuellement. Les premières études rétrospectives faisaient état d'une prévalence entre 3 et 15% selon les séries en se basant sur la symptomatologie clinique seule. Les séries plus récentes semblent retrouver, chez les patients atteints d'une forme crânienne d'ACG, une prévalence d'atteinte vasculaire périphérique de 68 à 83% avec une prédominance d'aortite thoracique (45-65%) (2,9), puis d'aortite abdominale (27-54%), d'atteinte inflammatoire

des carotides (17-62%), des artères sous-clavières (26-100%) et enfin des artères fémorales (12-53%) (9). Dans la cohorte de De Boysson et al., l'atteinte de l'aorte ou des vaisseaux périphériques concernaient environ 50% des patients suivis pour une ACG. Le nombre médian de territoire atteint était par ailleurs de 4 avec en premier lieu l'atteinte de l'aorte thoracique (80%) (3).

Cependant, l'atteinte périphérique est souvent asymptomatique. Sa recherche reste néanmoins pertinente d'autant que les complications vasculaires à type d'anévrismes de l'aorte et l'augmentation de la mortalité qui découlent de ces atteintes rendent leur dépistage primordial. De par leur fréquence et leurs conséquences potentielles, il est d'ores et déjà recommandé au diagnostic d'ACG de réaliser un angioscanner ou une angio-IRM de l'aorte (10–12).

Par ailleurs, il a été constaté que les formes extra-crâniennes d'ACG sont le plus souvent associées à des fortes concentrations de transcrits du gène IL-2 dans les tissus artériels et à une sur représentation de l'allèle HLA-DRB1*0404, témoin d'un mécanisme pathogénique différent (13).

Présentations cliniques

La présentation clinique des patients avec et sans atteinte de l'aorte et/ou des gros vaisseaux est significativement différente.

En effet, dans la cohorte rétrospective de De Boysson (3), les patients sans atteinte extra-céphalique présentaient des manifestations crâniennes plus fréquentes dont l'hypersensibilité du scalp (68 vs. 30%, $p < 0,001$) et la claudication de la mâchoire (83 vs. 25%, $p < 0,001$). Ces patients remplissent volontiers les critères ACR de 1990.

En revanche, les formes extra-céphaliques se manifestent plus volontiers par des signes généraux (malaise, fièvre, anorexie, perte de poids) (9). Certaines études décrivent une fréquence plus importante de la pseudo-polyarthrite rhizomélisque (6) tandis que d'autres constatent un taux comparable (13). La symptomatologie et les signes cliniques tels qu'une claudication des membres inférieurs, un phénomène de Raynaud, des ischémies digitales, des signes d'ischémies cérébrales sont plus spécifiques mais moins classiques (9). Dans la cohorte rétrospective de Brack et al., les signes d'ischémie des membres supérieurs dominaient la présentation clinique des patients ayant une forme extra-crânienne d'ACG (13).

Lorsque l'on s'intéresse aux territoires concernés dans les formes extra-céphaliques de l'ACG, il a été montré, en comparaison aux patients atteints d'une maladie de Takayasu, que l'atteinte vasculaire était volontiers plus diffuse, avec une atteinte bilatérale fréquente des artères sous-clavières et axillaires (tandis que l'atteinte inflammatoire de la maladie de Takayasu concerne davantage les branches de l'aorte abdominale, les artères carotides et sous-clavières bilatérales, ou l'artère sous-clavière gauche de manière localisée) (Figure 1) (14).

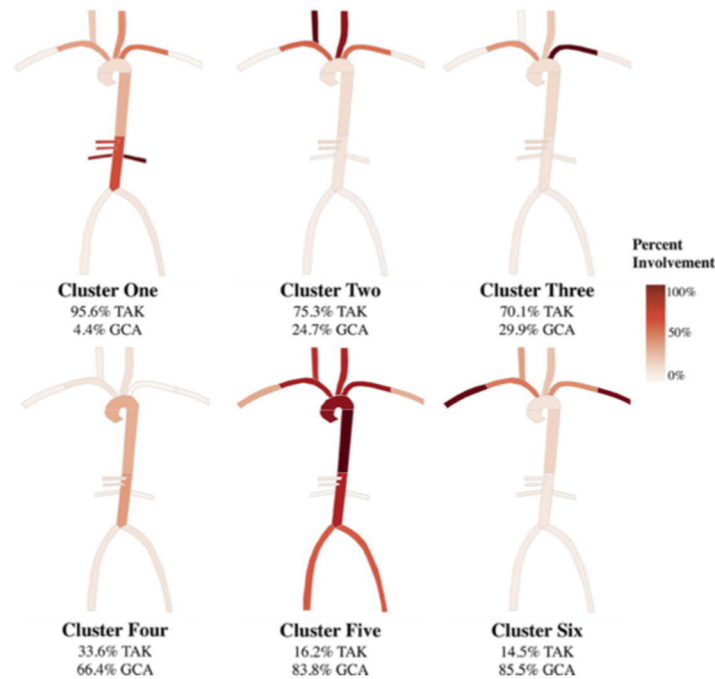


Figure 1. Prévalence de l'atteinte artérielle en fonction de la pathologie vasculaire : artérite à cellules géantes (GCA) ou maladie de Takayasu (TAK). L'intensité de la couleur rouge indique le pourcentage de patients présentant l'atteinte du segment artériel concerné dans chaque groupe parmi 11 territoires. Les clusters 1, 2 et 3 sont spécifiques du TAK, et les clusters 5 et 6 sont spécifiques de l'ACG. (14)

Biopsie de l'artère temporale

L'atteinte céphalique de la maladie peut être confirmée par la biopsie d'artère temporale (BAT), encore considérée comme le gold standard (4). En histologie, les atteintes classiques de l'ACG sont l'inflammation de la paroi artérielle, l'élastophagie ou la fragmentation de la limitante élastique interne (LEI) ou encore l'hypertrophie intimale. On peut également trouver une atteinte inflammatoire des vasa-vasorum et un infiltrat péri-adventitial. La présence de cellules géantes multinuclées est retrouvée dans environ la moitié des BAT positives, en association à un infiltrat inflammatoire granulomateux composé de lymphocytes T CD4+ et de macrophages situés à la jonction intima-media (2). Les résultats histologiques décrivant la présence de microthrombi isolés dans les vasa-vasorum ou une hyperplasie intimale isolée ne sont pas évocateurs d'ACG.

Cette technique est néanmoins jugée imparfaite en raison de faux négatifs fréquents en lien avec le caractère segmentaire de la vascularite. En effet, selon les études, la proportion de BAT positives chez les patients remplissant les critères ACR originaux ou modifiés s'étend de 49,5 à 95,1%, soit une proportion globale de BAT positive chez ces patients de 77,3% (5). Dans cette même revue, l'analyse en sous-groupes ne retrouvait pas de différence significative en termes de taux de positivité des biopsies selon l'âge, le sexe, les symptômes ou l'origine géographique. En revanche, le seul paramètre semblant influencer le taux de positivité correspondait à l'année de publication des études avec, avant 2012 des prélèvements compatibles avec la maladie dans 84,4% des cas et après 2012 dans 68,4% des cas. Ces chiffres sont la démonstration que de plus en plus de diagnostics sont posés sans preuve histologique d'une atteinte temporelle (et qu'il existe d'autres moyens diagnostiques décrits ci-après).

Germano et al. se sont également interrogés quant aux facteurs impactant le taux de positivité des BAT (15). Dans leur essai randomisé monocentrique incluant 105 patients, la réalisation d'une BAT échoguidée n'augmentait pas la sensibilité de l'examen par rapport à une BAT standard, qu'il y ait ou non un signe du halo en échodoppler.

Breuer et al. ont montré que la longueur du segment d'artère temporelle prélevée lors de la biopsie avait une corrélation positive sur le taux de diagnostic (16). En effet, cette revue de la littérature rapporte un taux de BAT positive pour seulement 19% des prélèvements d'une longueur inférieure ou égale à 5 mm, tandis qu'il est de 71 à 79% pour les prélèvements de 6 à 20 mm et 89% pour ceux de plus de 20 mm.

Il apparaît d'autre part que les symptômes ischémiques de type baisse d'acuité visuelle (31,5 vs 19,1%, $p = 0,031$), cécité (9,7 vs 2,4%, $p = 0,033$), claudication de la mâchoire (40,8 vs 28,2%, $p = 0,044$), anomalies à la palpation des artères temporales (61,3 vs 29,5%, $p = 7.10^{-7}$) sont plus fréquemment retrouvés lorsque la BAT est positive, alors que les symptômes plus aspécifiques de type céphalées ou PPR sont plus fréquemment décrits alors que la BAT est négative (17).

Par ailleurs, parmi les patients atteints d'une forme extra-crânienne de la maladie, ceux avec une BAT négative sont significativement plus jeunes que ceux avec une BAT positive ($67,7 \pm 9$ vs. $72,3 \pm 7$ ans ; $p = 0,022$). De même, ces patients sont plus souvent suivis pour une coronaropathie ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (25% vs 5,3% ; $p = 0,018$) (18), laissant suggérer l'existence des faux positifs en imagerie lors de la description de l'atteinte des gros vaisseaux.

Apport récent de l'imagerie

Echodoppler

Depuis la fin des années 1970, l'échodoppler des artères temporales est utilisé pour le repérage des artères temporales avant biopsie. En 1997, Schmidt et al. ont proposé que cet examen soit réalisé à visée diagnostique dans l'ACG (19). L'examen devait être alors réalisé avec un matériel adapté à l'étude des artères très superficielles et nécessitait donc une sonde linéaire de fréquence supérieure à 15 MHz.

Les recommandations actuelles du Groupe d'Etude Français de l'Artérite à cellules géantes (GEFA) datent de 2016 et, compte tenu de l'hétérogénéité des données de la littérature concernant l'apport de l'échodoppler dans la démarche diagnostique, ne placent pas l'échodoppler des artères temporales en première ligne et il est précisé que son utilisation ne peut se substituer à la BAT (11). En revanche, les recommandations EULAR éditées en 2018 proposent la réalisation de cet examen en première ligne dans la démarche diagnostique, à condition qu'il soit immédiatement accessible, afin de ne pas retarder la prise en charge thérapeutique. En outre, les auteurs suggèrent qu'en cas de probabilité pré-test forte, un doppler pathologique peut suffire à poser le diagnostic sans réaliser de biopsie (10).

Les anomalies recherchées en échodoppler sont de plusieurs types :

- le signe du halo, défini comme un épaissement pariétal iso- ou hypoéchogène circonférentiel et régulier en coupe transversale, formant un halo en doppler couleur ou en mode énergie (20). Certains auteurs considèrent ce signe comme pathognomonique de l'ACG (21), mais il paraît plus raisonnable de l'associer à une vascularite temporale puisqu'il peut être retrouvé dans d'autres vascularites ou dans l'artérite temporale juvénile (22).
- le signe de la compression, défini comme la visualisation de la paroi artérielle sous compression par la sonde d'échographie. Ce signe est robuste, avec une reproductibilité inter-observateurs élevée, à la différence du signe du halo qui peut être pris en défaut par un réglage inadapté de l'échographe (gain couleur, PRF) (20).
- des sténoses ou des occlusions artérielles.

Courant 2021, plusieurs essais cliniques ont cherché à établir des seuils d'épaisseur pariétale au-delà desquelles le diagnostic de vascularite peut être établi. Une cohorte prospective menée par Ješe et al. a inclus des patients dont le diagnostic d'ACG a été posé sur des critères cliniques associés à une BAT positive et/ou une vascularite des gros vaisseaux en imagerie (échodoppler ou TEP-TDM). L'échodoppler était considéré positif en cas de présence d'un signe du halo avec

signe de la compression. Les artères temporales étaient pathologiques dans 77,4% des cas et les vaisseaux de moyens et gros calibres dans 35,1% des cas. La mesure intima-média a été recueillie chez ces patients, permettant de déterminer un cut-off à 0,4 mm pour les artères temporales, faciales et occipitales, à 0,7 mm pour les artères vertébrales et à 1 mm pour les artères carotides, subclavières et axillaires (23).

En considérant le diagnostic clinique comme gold standard pour le diagnostic de la forme céphalique de l'ACG, la sensibilité du signe du halo en échographie-doppler a été évaluée par Duftner et al. à 77% et sa spécificité à 96%, tandis qu'en considérant la BAT comme référence, ce même signe a une sensibilité abaissée à 70% et une spécificité à 84%. En cas d'association du signe du halo à une sténose, la sensibilité remonte à 77% et la spécificité à 91% (24).

Dans une revue de la littérature publiée par Rinagel et al. basée sur 20 études, la sensibilité et la spécificité du halo hypoéchogène en échodoppler sont respectivement de 68% et 81% en comparaison à la BAT. D'autre part, le rapport de vraisemblance positif est de 3,64 (IC 95% 2,76 to 4,73) et le rapport de vraisemblance négatif est de 0,40 (IC 95% 0,28 to 0,52), rendant cet examen intéressant en pratique clinique (25). Il est également intéressant de noter que l'analyse des artères axillaires permet d'augmenter la sensibilité de l'échodoppler de 2% par rapport à une analyse des artères temporales seules (26).

Une cohorte prospective de 89 patients menée par Van Der Geest et al. a récemment proposé un score appelé "Halo score", variant de 0 à 48, permettant de poser le diagnostic d'ACG lorsque le score s'élevait à au moins 10 avec une spécificité supérieure à 95% et un rapport de vraisemblance positif de 5. Ce score était déterminé par le nombre d'artères atteintes (avec signe du halo en particulier) et leur épaisseur pariétale parmi le tronc commun de l'artère temporale, les branches temporales, pariétales, et les artères axillaires. Il a également été constaté que ce score était corrélé à l'état inflammatoire systémique et notamment à la CRP, et qu'il permettait d'estimer un risque d'ischémie au niveau ophtalmologique. En effet, un Halo score supérieur ou égal à 3 était associé à un risque d'ischémie ophtalmologique de plus de 30%, tandis qu'un score inférieur à 2 s'associait à un risque inférieur à 5% (21).

Néanmoins, il apparaît que l'échodoppler doit être réalisé avant ou rapidement après l'initiation de toute corticothérapie. En effet, la sensibilité de l'échodoppler des artères temporales diminue sous corticoïdes : dans une cohorte rétrospective de Hauenstein et al., elle est calculée à 92% après 0 à 1 jour de traitement, à 80% après 2 à 4 jours de traitement, et à 50% après 4 jours (27).

Dans une méta-analyse de Duftner et al., le signe du halo au niveau des artères temporales semble disparaître complètement après 2 à 4 semaines de corticothérapie chez la majorité des

patients, alors que l'épaississement pariétal des vaisseaux de plus gros calibre semble persister chez deux tiers des patients (24). Il est à noter que la baisse de la sensibilité de la BAT semble moins rapide après introduction des glucocorticoïdes que la baisse de sensibilité du signe du halo en échodoppler (27).

En ce qui concerne l'évaluation de l'atteinte inflammatoire des vaisseaux de moyens et gros calibres, la place de l'échodoppler est limitée sauf pour l'évaluation de quelques territoires facilement accessibles tels que les artères axillaires, humérales, fémorales communes ou superficielles. Cet examen a été évalué par Aschwanden et al. dans l'analyse de ces territoires, en considérant comme signes positifs le signe du halo et les occlusions artérielles, et rapporte une faible sensibilité de 55%. En revanche, sur un faible effectif de 34 patients initialement évalués et ne répondant pas aux critères ACR de l'ACG, l'ensemble des examens échodoppler s'est avéré négatif. Ces données laissent présager d'une spécificité importante de cet examen (28). D'autre part, la sensibilité de cet examen dans l'analyse de l'aorte thoracique ascendante est très faible. Ce segment reste éventuellement explorable en échographie transoesophagienne (29).

Il est intéressant de préciser que dans les recommandations récentes, l'échodoppler est placé parmi les examens de première intention par l'EULAR pour l'évaluation de l'atteinte des gros vaisseaux au diagnostic d'ACG, à l'exception de l'aorte thoracique (10), alors qu'il n'apparaît pas dans les recommandations du GEFA (11).

Angio-TDM et angio-IRM

Le GEFA recommande de réaliser une imagerie par angioscanner, angio-IRM ou TEP-TDM au ¹⁸FDG pour étayer le diagnostic clinique d'ACG. En revanche, elle place seulement l'angioscanner et l'angio-IRM dans la recherche de complications de l'aorte au diagnostic puis tous les 2 à 5 ans (11). Les recommandations de l'EULAR quant à elles considèrent en première intention l'angioscanner, l'angio-IRM, la TEP-TDM au ¹⁸FDG et l'échodoppler pour l'évaluation de l'aorte et de ses branches au diagnostic (10,12).

Une étude publiée en 2018 dans l'European Society Of Radiology a permis d'identifier des cut-off en angioscanner pour le diagnostic d'aortite. Berthod et al. ont inclus 174 patients dont 64 atteints d'ACG, 43 d'une PPR isolée et 67 patients "contrôles", tous ayant eu un angioscanner avec analyse de l'épaisseur pariétale. Des courbes ROC ont permis de déterminer une valeur de 2,2 mm comme seuil optimal pour le diagnostic d'ACG, avec une sensibilité de 67% et une spécificité de 98% (30) (Figure 2).

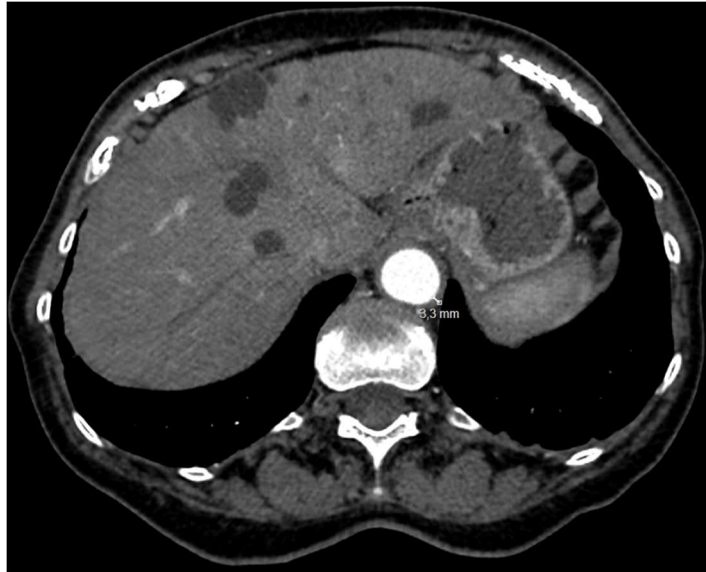


Figure 2. Angioscanner thoraco-abdomino-pelvien au temps artériel en coupe axiale chez une patiente de 79 ans au diagnostic d'une « ACG double positive », présentant une pan-aortite avec également un épaissement pariétal des artères sous-clavières, des axes ilio-fémoraux et d'une branche de l'artère mésentérique supérieure. Cette iconographie représente l'atteinte de l'aorte thoraco-abdominale.

(ACG : artérite à cellules géantes).

L'angio-IRM permet également une analyse morphologique de l'aorte et de ses branches dans le cadre du diagnostic d'aortite et de LVV (Figure 3). Néanmoins, aucune étude n'a pour l'instant évalué ses performances et déterminé de critères diagnostiques d'aortite ou de LVV en IRM (10).

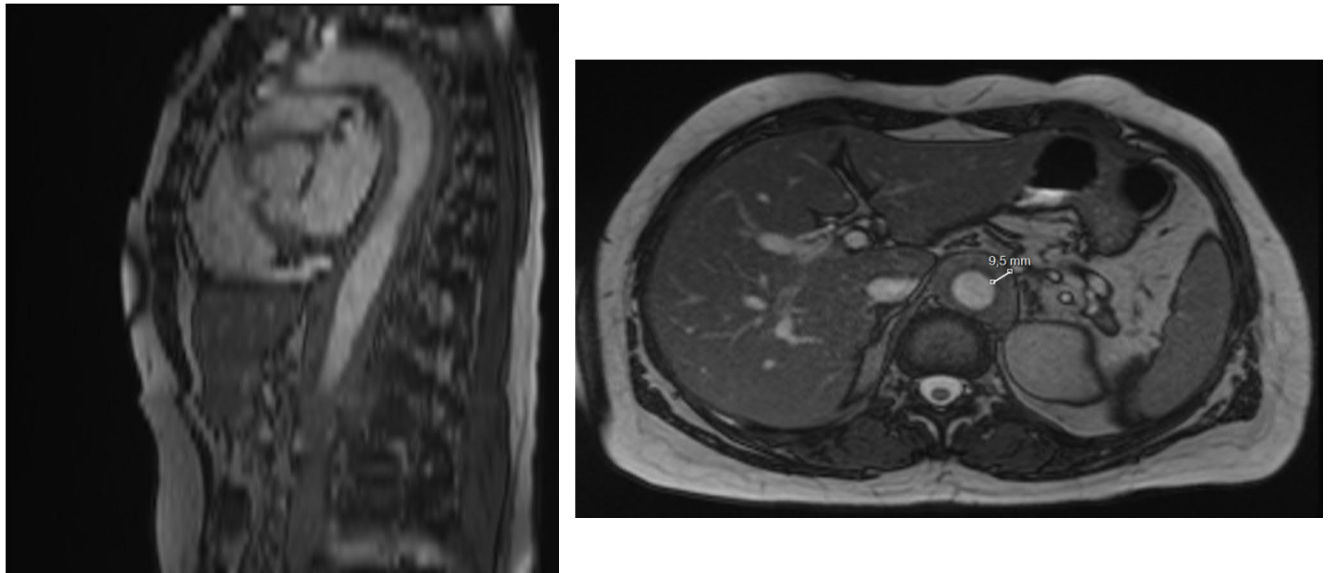


Figure 3. IRM de l'aorte chez une patiente de 68 ans au diagnostic d'une ACG extra-céphalique isolée présentant un épaissement de la paroi aortique depuis l'aorte ascendante jusqu'au niveau des artères iliaques primitives droite et gauche incluses. A gauche, représentation en coupe sagittale d'une aortite thoracique et abdominale. A droite, représentation en coupe axiale d'une aortite abdominale avec épaissement circonférentiel de 9,5 mm.

(IRM : imagerie par résonance magnétique ; ACG : artérite à cellules géantes).

Cet examen en revanche a été évalué dans l'analyse des artères temporales. En référence aux critères cliniques d'ACG, l'IRM a une sensibilité évaluée à 73% et une spécificité de 88% (24,27) tandis qu'en se basant sur le diagnostic histologique, sa sensibilité est estimée à 93% et sa spécificité à 81% (24). L'EULAR place d'ailleurs l'IRM comme une alternative à l'échodoppler des artères temporales dans le diagnostic d'ACG en cas d'indisponibilité de ce dernier ou d'examen non concluant, leurs performances diagnostiques étant similaires (10). A l'inverse, le GEFA ne recommande pas cette imagerie pour l'évaluation des artères temporales (11).

TEP-TDM

Dans les recommandations EULAR et GEFA, la TEP-TDM fait partie des examens de première intention dans l'évaluation d'une atteinte inflammatoire des vaisseaux de gros calibres (10,11). Elle est particulièrement utile dans la détection d'aortite de l'aorte thoracique ascendante (27) (Figure 4). De plus, la TEP-TDM au ¹⁸FDG est le seul examen capable de détecter précocement une inflammation pariétale avant l'apparition d'un épaissement ou autres altérations morphologiques. A la différence des autres examens morphologiques, cet examen ne permet en revanche pas de caractériser le remodelage pariétal post-inflammatoire (31). Il peut donc être intéressant de le combiner avec un angioscanner ou une angio-IRM (10). Il faut également noter le risque de faux positifs en rapport avec de l'athérosclérose ou un processus infectieux, rendant parfois l'interprétation délicate (10,31).

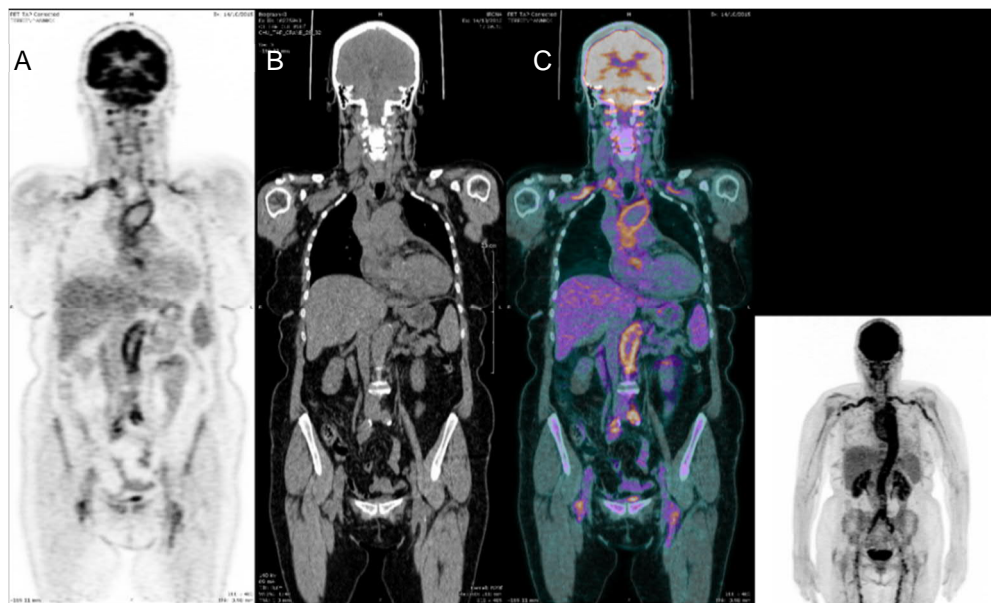


Figure 4. A) TEP au ¹⁸FDG chez une patiente de 68 ans au diagnostic d'une « ACG double positive » avec hypermétabolisme intense de l'aorte, des artères sous-clavières, des carotides, des artères iliaques et fémorales. B) TDM-TAP non injectée. C) Reconstruction par fusion des imageries TEP et TDM.

(TEP au ¹⁸FDG : tomographie par émission de positons au 18-Fluoro-Desoxy-Glucose ; ACG : artérite à cellules géantes ; TDM-TAP : tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne).

De plus en plus de données récentes montrent que la TEP-TDM au ¹⁸FDG a une bonne sensibilité et une bonne spécificité dans la détection d'atteintes vasculaires inflammatoires y compris céphaliques (27).

Pour se faire, une échelle en 4 points a été établie et permet le diagnostic de LVV en cas de fixation supérieure ou égale à un grade 2, le grade 2 correspondant au bruit de fond hépatique (31).

Dans une revue de la littérature incluant 21 études (413 patients, 299 contrôles), la TEP-TDM a montré une hyperfixation chez 70% des patients présentant une artérite des gros vaisseaux (ACG et maladie de Takayasu) contre 7% des patients contrôles (taux possiblement surestimés par l'athérosclérose chez des patients âgés). Dans cette méta-analyse et concernant seulement l'ACG, la sensibilité de la TEP-FDG a été évaluée à 90% et sa spécificité à 98% (32).

Dans la revue de la littérature et la méta-analyse de Duftner et al., les performances diagnostiques de la TEP-FDG ont été évaluées à 67-77% pour sa sensibilité et 66-100% pour sa spécificité (24).

Enfin, dans la méta-analyse de Younger et al., l'absence de fixation en TEP-FDG conférait une Valeur Prédictive Négative (VPN) de 88%, alors qu'un hypermétabolisme thoracique était fortement évocateur d'ACG (2).

Une méthode récente utilisant des coupes fines de 1 mm en TEP-TDM augmenterait les performances de l'examen pour l'évaluation des artères temporales (27). Par ailleurs, lors du diagnostic d'ACG, l'association d'un angioscanner à la TEP-FDG permettrait de détecter une atteinte vasculaire périphérique avec une haute sensibilité et spécificité. La sensibilité des deux examens est semblable concernant les atteintes de l'aorte mais la TEP-FDG est supérieure dans l'évaluation des anomalies de ses branches tandis que, compte tenu de son risque de surévaluation en raison d'une détection précoce et à tous les stades de la maladie, il semble pertinent de l'associer à une imagerie morphologique telle que l'angioscanner ou l'angio-IRM (31).

Cependant, au-delà de 72h de corticothérapie, les performances de l'examen décroissent franchement. Dans la méta-analyse de Younger et al., il est décrit une positivité de l'examen après 1 à 3 jours de traitement chez 29% des patients, tandis qu'il l'était chez 77% des patients non traités (2,27). De même, il convient de préciser que les signes radiologiques diminuent très nettement en TEP-FDG chez les patients sous traitement immunosuppresseur (64,5% versus 93,3%) (2).

Au cours du suivi, une faible fixation résiduelle est fréquemment présente malgré plusieurs mois de traitement efficace, et une normalisation complète de l'examen est retrouvée chez moins de 20% des patients (31). L'utilisation de la TEP-FDG de façon répétée n'a donc pas montré de

bénéfice. En effet, la signification de la persistance de cet hypermétabolisme vasculaire bien que de faible intensité demeure inconnue en termes d'inflammation pariétale ou de remodelage vasculaire. Cet examen n'est donc pas recommandé pour le monitoring des complications en routine (32). Mais bien que la valeur diagnostique de cet hypermétabolisme soit incertaine, il semblerait qu'il soit associé à une vascularite infra-clinique et à un risque de rechute majoré (31).

En termes de pronostic, il apparaît dans plusieurs études que l'hypermétabolisme de l'aorte au diagnostic ou au cours du suivi semble être un facteur pronostique de développement d'une complication aortique (31).

Evolution clinique en fonction du phénotype d'artérite à cellules géantes

De nombreuses études se sont intéressées à l'évolution des patients suivis pour des artérites à cellules géantes sur le plan en particulier des complications, des rechutes et de la mortalité. La recherche de facteurs pronostiques de survenue de ces complications fait également fréquemment l'objet de recherches. Cependant, ces différentes formes d'ACG étant identifiées de manière relativement récente, peu de données opposent les différents phénotypes quant à leur évolution.

Epidémiologie

L'évolution de la maladie peut être ponctuée par des rechutes, dont il n'y a pas de définition consensuelle à ce jour. Dans certains cas, elle est évidente en présence d'une symptomatologie évocatrice associée à une réascension du syndrome inflammatoire biologique. Elle reste probable en cas de syndrome inflammatoire biologique isolé après avoir éliminé tout diagnostic différentiel par un examen clinique exhaustif. Certains auteurs l'ont défini par une recrudescence de symptômes ou du syndrome inflammatoire biologique, sans autre signe d'appel. Elle nécessite la plupart du temps une majoration des doses de corticoïdes ou d'avoir recours à un traitement d'épargne cortisonique (méthotrexate, tocilizumab).

La fréquence et le délai de ces rechutes sont variables en fonction des études (délai médian allant de 17,0 mois [8,4-28,4] (33), à 21,5 mois (34), jusqu'à 27,5 mois [12-51] dans la cohorte de Restuccia et al (35)).

Dans une cohorte prospective de 106 patients suivis pour une artérite à cellules géantes, 68 d'entre eux (64%) ont présenté au moins une rechute, et 38 (36%) en ont présenté deux ou plus. Le délai médian de la première rechute était de 51 semaines (IQR 89). Cinquante pour cent des

patients ont rechuté dans l'année suivant le diagnostic, la première rechute s'étant manifestée dans 51% des cas par des arthralgies de type PPR, dans 31% des cas par des symptômes céphaliques, et dans 18% des cas par des symptômes généraux. La plupart des patients (78%) ont rechuté en déclarant les mêmes symptômes que ceux présentés au diagnostic (36).

Une cohorte italienne ayant inclus 157 patients suivis pour une artérite à cellules géantes à BAT positive a déterminé la fréquence de rechutes à 36,5%. Quarante-six pourcents des rechutes ont eu lieu dans les deux premières années (35).

Une autre cohorte italienne de 87 patients, menée par Muratore et al., a évalué le taux de rechutes chez des patients suivis pour une forme extra-crânienne d'ACG. Quarante-deux virgule cinq pourcent des patients ont présenté au moins une rechute, et 37,2% des rechutes ont eu lieu dans la première année après le diagnostic. La majorité des rechutes (74,5%) sont survenues alors que le patient avait des doses de Prednisone inférieure ou égale à 10 mg/jour. Elles se sont manifestées dans 41,2% par une PPR et dans 39,2% des cas par une anomalie à l'imagerie des gros vaisseaux (33).

La cohorte de De Boysson n'affiche pas un taux de rechutes plus important selon le phénotype clinique et vasculaire malgré des doses de corticoïdes et des durées de traitement similaires. Il n'est pas non plus identifié de différence significative en termes de taux de corticodépendance (3).

En revanche, une cohorte de Muratore et al. a constaté en 2015 un taux de rechutes plus important chez les patients présentant une LV-GCA (4,9 contre 3,0/10 personnes-année) (6). Une revue de la littérature plus récente (2016) a également confirmé ces données (9).

En termes de complications ischémiques, une étude rétrospective de Schmidt et al. en 2008 n'avait pas mis en évidence davantage de complications entre les formes céphaliques et les formes extra-céphaliques (19) .

Une étude rétrospective française publiée en 2021 a retrouvé un taux de survenue d'évènements vasculaires symptomatiques (incluant dissection et anévrysme de l'aorte, infarctus du myocarde, AVC, ischémie aiguë mésentérique ou des membres inférieurs, artériopathie athéromateuse des membres inférieurs de novo de stade 3 ou 4) de 15,4% dans une population de 254 patients ayant tous bénéficié d'une imagerie des gros vaisseaux au diagnostic d'ACG, avec une médiane de survenue de 21,5 mois (34).

Néanmoins, bien que les variations en termes de taux de rechutes et de complications soient difficiles à déterminer, il a surtout été montré que les complications ischémiques étaient d'ordre différent en fonction du phénotype d'ACG.

En effet, il apparaît que la morbidité relative à une baisse d'acuité visuelle est nettement moins décrite dans les cas d'ACG extra-céphalique par rapport aux ACG céphaliques, alors que dans les formes extra-céphaliques, la morbidité réside principalement dans les complications ischémiques. Selon Koster et al., les complications inhérentes à la LV-GCA sont représentées notamment par la claudication des membres inférieurs. L'ischémie aiguë est par contre une complication peu commune de l'ACG, et les revascularisations restent rares compte tenu du caractère chronique et du développement habituel d'une collatéralité (7).

Dans l'ACG extra-crânienne, selon Lensen et al., la complication la plus fréquente est la sténose artérielle ; elle survient aux membres supérieurs dans 5-45% des cas. Les AVC ischémiques intéressent de façon préférentielle la fosse postérieure par atteinte du système vertébro-basilaire (3-7%). Dans cette revue de la littérature publiée en 2016, il a été montré qu'après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaires, les patients atteints d'ACG gardent un risque de maladie artérielle périphérique et d'AVC plus important que dans la population générale, avec un hazard ratio de 1,85 et 1,71 respectivement. L'ACG pourrait donc être considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (9).

Une étude rétrospective a comparé les patients atteints de LV-GCA en opposant ceux ayant un épaississement pariétal et/ou une sténose et/ou une occlusion à ceux ayant une artère sous-clavière ectasique ou anévrysmale. L'analyse retrouvait un risque majoré de développer un anévrysme de l'aorte chez les patients présentant une dilatation sous-clavière par rapport aux autres (64% versus 7% à 5 ans) (37).

Une revue de la littérature parue en 2018 (7) décrit une hausse du nombre de complications tant sur le plan aortique, avec un risque de développement d'un anévrysme ou d'une dissection de l'aorte chez $\frac{1}{8}$ des patients, que sur le plan périphérique avec un risque de sténose artérielle chez $\frac{1}{8}$ patient.

Enfin, les patients présentant une atteinte des gros vaisseaux semblent recevoir des doses cumulées de corticoïdes plus importantes à 1 an (11,4 g \pm 5,9 vs. 9,1 g \pm 3,7 ; p < 0,001) et avoir une durée de traitement plus longue (médiane 4,5 ans vs. 2,2 ans ; p < 0,001) (6).

Récemment, l'EULAR a défini une entité appelée "rechute majeure" regroupant différents items :

- la survenue d'un événement ischémique (claudication de la mâchoire, BAV ou symptômes visuels attribués à l'ACG, nécrose du scalp, accident vasculaire cérébral (AVC), claudication des membres inférieurs) ou,
- la survenue d'une complication sur l'aorte ou ses branches de type dilatation, anévrisme, sténose ou dissection (12,38).

En termes de mortalité, De Boysson constate un taux de décès similaire entre les patients présentant des ACG avec ou sans atteinte des vaisseaux de moyen et gros calibre (3).

Parmi les patients présentant une LV-GCA et en comparaison à la population générale, il a été prouvé que le taux de décès chez les patients atteints d'un anévrisme ou d'une dissection aortique était plus élevé, à la différence de ceux présentant des sténoses artérielles périphériques (9,39). A fortiori, les patients dont le diagnostic d'ACG a été posé devant une complication aortique aiguë ont un taux de mortalité plus élevé (44-80%) (9). Les manifestations aortiques chez les patients atteints d'ACG sont donc associées à une augmentation de la mortalité avec un hazard ratio à 3,4 (39).

Facteurs pronostiques de rechute identifiés

Des facteurs prédictifs de rechute ont été évalués dans ces mêmes cohortes. Une hyperesthésie du cuir chevelu (36), l'existence d'une PPR (36), d'un syndrome inflammatoire biologique plus marqué (en particulier l'haptoglobine) (35,36), des symptômes généraux notamment la fièvre (33), un taux de cellules géantes et de thromboses intra-luminales plus élevé en histologie (8), et la présence d'une LVV au diagnostic constituent autant de facteurs identifiés comme des facteurs prédictifs indépendants de rechutes, et également pour ce dernier de corticodépendance (40).

Néanmoins, en 2019, aucune étude n'avait permis de déterminer formellement des critères cliniques ou biologiques pour prédire le risque de rechute chez des patients atteints d'artérite à cellules géantes (2).

Une analyse post-hoc de l'étude GiACTA (Giant Cell Arteritis-Actemra) s'est intéressée aux facteurs de rechutes chez les patients inclus dans le groupe traité par Tocilizumab et Prednisone. Les facteurs d'échec de traitement dans cette population mis en évidence étaient la faible dose de Prednisone et les atteintes vasculaires importantes au diagnostic (41).

Dans une méta-analyse d'Aussedat et al., la prévalence et l'incidence des "rechutes majeures" sont respectivement de 3,3% (95% IC [1,7-5,6] ; I² = 86%) et 14,5/100 patient-année (95% IC [5,2-27,2] ; I² = 90%) malgré une hétérogénéité importante. La claudication de la mâchoire

s'avère être l'évènement permettant le plus fréquemment (44,3%) le diagnostic de "rechute majeure". Elles représentent 7,8% de l'ensemble des rechutes et la durée du traitement par corticoïdes semble inversement liée à son incidence (38).

Facteurs pronostiques de complications

Selon Gonzalez-Gay et al. en 2005, une anomalie à l'examen clinique des artères temporales constituait le meilleur facteur prédictif de manifestation ischémique sévère (OR 2,25) (42).

Concernant les formes extra-céphaliques d'ACG, une cohorte de Kermani et al. ayant inclu 33 patients de façon rétrospective s'est intéressée aux facteurs de risque de survenue d'une rupture d'anévrisme de l'aorte ou d'une dissection chez des patients traités pour une ACG chez qui a été découvert un anévrisme de l'aorte (27 anévrismes de l'aorte thoracique, 19 anévrismes de l'aorte abdominale). Parmi eux, 8 patients ont présenté une complication aortique de type dissection ou rupture d'anévrisme. Cette étude a conclu à l'absence d'imputabilité de la taille de l'anévrisme dans la survenue d'une dissection ou d'une rupture d'anévrisme. Par contre, on retrouve un taux significativement plus important d'aortite active en histologie chez les patients ayant présenté un évènement.

La durée médiane d'apparition d'un anévrisme par rapport au diagnostic était de 8,7 ans. Le délai médian de complication après diagnostic de cet anévrisme était de 2 ans (43).

Dans une étude multicentrique française, la survie sans complication aortique, sans anévrisme de l'aorte, sans rechute et la survie globale ne semblent pas différents entre les patients atteints d'aortite et ayant une BAT positive et ceux ayant une BAT négative (18). En d'autres termes, la preuve histologique temporale, c'est-à-dire l'atteinte céphalique, ne semble pas être un facteur influençant l'évolution de la maladie sur le plan aortique.

Enfin, une cohorte rétrospective française de 254 patients inclus sur 20 ans, menée par De Mornac et al. a identifié des facteurs de risque de survenue de complications ischémiques tels que l'hypertension artérielle, le diabète, l'artériopathie des membres inférieurs et supérieurs, l'athérome de manière globale, des anomalies à l'angioscanner au diagnostic, et une aortite en particulier de l'aorte thoracique descendante (34).

Suivi de l'ACG

Il n'existe pas d'essai thérapeutique comparant différentes stratégies en fonction du phénotype clinique et vasculaire établi au diagnostic. Bien que l'effet de la corticothérapie sur les images

radiologiques d'artérite inflammatoire ait été démontré, des études plus longues avec des effectifs plus importants restent nécessaires pour déterminer si ces améliorations sur le plan de l'imagerie traduisent une réduction du risque de rechutes et de complications vasculaires aortiques notamment.

D'autre part, concernant les modalités de surveillance, malgré la disponibilité de nombreux examens pour détecter l'apparition de complications vasculaires, l'évaluation de l'activité de la maladie demeure difficile. Néanmoins, la surveillance à long terme reste indispensable en particulier chez les patients avec une atteinte de l'aorte ou vasculaire périphérique. Cependant, aucun consensus ou recommandation n'existe à ce jour concernant la fréquence, les modalités et la durée de surveillance de ces patients.

Objectif

Bien que certaines cohortes aient montré un taux de rechutes semblable entre les formes crâniennes et les formes extra-crâniennes d'ACG (3) d'autres décrivent une tendance inverse (6,9). C'est pourquoi notre étude s'est intéressée aux modalités évolutives des artérites à cellules géantes en fonction du phénotype clinique et vasculaire présenté par les patients, en opposant les formes cliniques non documentées aux formes documentées histologiquement et/ou à l'imagerie. Parmi les formes documentées, une analyse en sous-groupes s'est attachée à distinguer des pronostics différents en fonction de l'atteinte céphalique exclusive, de l'atteinte extra-céphalique exclusive ou de l'atteinte céphalique associée à une vascularite des gros troncs.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la valeur pronostique du phénotype clinique et vasculaire d'ACG au diagnostic sur les rechutes en opposant les formes non documentées d'ACG aux formes documentées de la maladie.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer :

- la valeur pronostique du phénotype clinique et vasculaire d'ACG au diagnostic sur les rechutes majeures et les complications cardiovasculaires dans ces deux mêmes populations,
- la valeur pronostique du phénotype clinique et vasculaire d'ACG au diagnostic sur les rechutes, les rechutes majeures et les complications cardiovasculaires parmi les formes céphaliques isolées, les formes extra-céphaliques isolées et les formes mixtes.

MATERIEL ET METHODES

Cette étude rétrospective, monocentrique, a inclus des patients dont le diagnostic d'artérite à cellules géantes a été posé entre Avril 1998 et Janvier 2021. Elle a inclus des patients issus du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes et d'un de ses centres périphériques, le Centre Hospitalier de Saint Nazaire. Les données des patients du CHU de Nantes ont été récupérées via un entrepôt de données du CHU de Nantes, l'accès ayant été fourni après signature d'une charte de confidentialité des données.

Inclusion des patients

L'ensemble des patients inclus devaient répondre à l'ensemble des critères suivants :

- Ces patients devaient remplir au minimum 3 critères ACR sur 5. Le critère concernant le syndrome inflammatoire, déterminé par une VS supérieure ou égale à 50 mm à la première heure a été élargi aux patients ayant une CRP supérieure ou égale à 10 mg/l, la VS étant peu réalisée en pratique actuelle.
- Dans le cas des patients ne présentant pas les 3 critères ACR requis, ont été inclus ceux répondant aux critères d'âge supérieur ou égal à 50 ans et de syndrome inflammatoire biologique associés à une preuve d'une atteinte inflammatoire de l'aorte ou des vaisseaux de gros calibre.
- Tous les patients devaient avoir eu une évaluation temporelle par une BAT et/ou un échodoppler des artères temporales dans les trois mois précédents ou dans le mois suivant le début du traitement. Les critères de positivité de la BAT sont principalement l'infiltration pariétale d'éléments mononucléés (avec présence parfois de cellules géantes), l'élastophagie ou la fragmentation de la limitante élastique interne et l'hypertrophie intimale ; tandis que l'échodoppler des artères temporales analysait au mieux le tronc de l'artère temporale, la branche pariétale, la branche frontale, l'artère faciale et l'artère occipitale. L'examen était considéré positif en cas de signe de la compression d'une de ces artères ou en cas de signe du halo avec épaisseur pariétale supérieure ou égale à 0,4 mm en ce qui concerne l'artère temporale et ses branches.
- L'ensemble des patients devait également avoir eu une évaluation de l'aorte et des artères périphériques par angioscanner, angio-IRM, TEP-TDM au ¹⁸FDG ou échodoppler dans les trois mois précédents ou dans le mois suivant le début du traitement.

L'aortite a été définie en angioscanner et en angio-IRM par un épaississement pariétal de 2,2 mm ou plus, et en TEP-TDM par un hypermétabolisme de grade supérieur ou égal à 2. Les LVV ont été définis par un épaississement pariétal supérieur à 1 mm en imagerie morphologique et un hypermétabolisme de grade supérieur ou égal à 2 en TEP-TDM des artères à destinée

céphalique et des artères axillaires, humérales, iliaques communes, externes, fémorales communes, superficielles et poplitées. L'échodoppler de l'aorte, des membres inférieurs et/ou des troncs supra-aortiques a été pris en compte seulement lorsqu'il était pathologique, compte tenu de sa faible sensibilité rendant la valeur de cet examen insuffisante pour affirmer le caractère non inflammatoire d'un vaisseau de gros calibre et en particulier de l'aorte thoracique ascendante.

Les patients exclus lors de la sélection l'étaient pour plusieurs raisons :

- soit ils ne remplissaient pas les critères d'inclusion décrits ci-dessus,
- soit leur dossier médical était incomplet (suivi dans plusieurs centres, dossiers anciens non informatisés),
- soit ils n'avaient pas bénéficié d'une évaluation des artères temporales et/ou de l'aorte et des artères de moyen calibre.
- soit l'ensemble de leurs examens complémentaires étaient non concluants, alors qu'une corticothérapie avait été débutée depuis plus d'un mois, potentiellement en cause dans la négativation des explorations. Ce critère a concerné un seul patient sur l'ensemble de la sélection.

Analyses en sous-groupes

Les patients ont ensuite été scindés en deux groupes. Le premier groupe correspond aux patients dont les explorations temporales et la recherche d'une atteinte extra-céphalique sont toutes deux négatives. Ce groupe sera ainsi dénommé "groupe double négatif" ou "ACG non documentée".

Les patients inclus dans le deuxième groupe sont ceux dont la preuve diagnostique d'artérite à cellules géantes a été apportée, qu'elle soit céphalique ou extra-céphalique. Ce groupe sera dénommé "ACG prouvée" ou "ACG documentée" par la suite.

Cette population d'ACG documentée, a de nouveau été divisée en trois groupes correspondant aux nouvelles entités d'artérite à cellules géantes : un premier groupe correspondant aux ACG avec atteinte temporale ou céphalique isolée, un deuxième groupe avec vascularite des gros vaisseaux sans vascularite temporale, et un troisième groupe avec atteinte à la fois céphalique et extra-céphalique aussi appelé "ACG mixte" ou "groupe double positif".

Définitions

Les facteurs de risque cardiovasculaires de chaque patient ont été relevés au diagnostic. L'hypertension artérielle a été définie par la présence d'un ou plusieurs traitement(s) antihypertenseur(s) au diagnostic. Le diabète a également été défini par la présence d'un ou plusieurs traitement(s) antidiabétique(s) au diagnostic. La dyslipidémie a été définie de la même manière. Le tabagisme actif a été défini par une consommation active au moment du diagnostic ou sevré depuis moins de 3 ans. L'obésité a été définie pour un indice de masse corporel (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m². L'âge constituait un facteur de risque cardiovasculaire au-delà de 50 ans pour les hommes et 60 ans pour les femmes. Les antécédents familiaux étaient considérés comme facteurs de risque en cas de survenue d'un événement cardiovasculaire au 1er degré avant l'âge de 55 ans pour les hommes et 65 ans pour les femmes. Les antécédents cardiovasculaires personnels et familiaux incluaient AVC ou AIT, coronaropathie, artériopathie oblitérante des membres inférieurs et anévrisme de l'aorte.

La corticorésistance primaire a été définie par l'absence de rémission clinique ou biologique (CRP \geq 15 mg/l) un mois après l'initiation du traitement par corticoïdes.

La corticodépendance a été définie par la rechute clinique, biologique et/ou en imagerie lors de la tentative de sevrage du traitement par corticoïdes après au moins 2 tentatives. La corticodépendance à faible dose correspond à une dose de Prednisone inférieure à 7,5 mg/jour, celle à forte dose étant synonyme d'une dose supérieure ou égale à 7,5 mg/jour.

Concernant les complications de la corticothérapie, l'apparition d'une hypertension artérielle, d'un diabète ou d'une dyslipidémie ont été définies par l'introduction d'un traitement médicamenteux adapté. La prise de poids a été considérée significative lorsque l'IMC a changé de grade (surpoids = 25-30 kg/m² ; grade 1 = 30-35 kg/m² ; grade 2 = 35-40 kg/m² ; grade 3 > 40 kg/m²).

Les rechutes ont été réparties en tant que :

- "rechute biologique", définie par une CRP supérieure ou égale à 10 mg/l ou un fibrinogène supérieur ou égal à 4 g/l ;
- "rechute clinique" définie par une recrudescence des symptômes qu'ils soient identiques à ceux ayant permis le diagnostic ou non ;
- "rechute à l'imagerie" définie par l'apparition d'épaississements pariétaux en imagerie morphologique et/ou d'un hypermétabolisme en TEP-TDM.
- « rechute majeure » correspondant soit à la survenue d'un événement ischémique (claudication de la mâchoire, BAV ou symptômes visuels attribués à l'ACG, nécrose du scalp, AVC, claudication des membres inférieurs), soit à la survenue d'une complication sur l'aorte ou ses branches de type dilatation, anévrisme, sténose ou dissection.

Analyses statistiques

Les analyses descriptives sont exprimées en proportions (%) pour les variables qualitatives et médianes avec intervalles interquartiles pour les variables continues. Nous avons comparé les différents groupes à l'aide de tests non paramétriques de Fisher (pour les variables qualitatives) et de tests de Wilcoxon (pour les variables quantitatives). Nous avons utilisé la méthode de Kaplan-Meier et des modèles de Cox ajustés pour comparer les incidences cumulées de rechute majeure et de rechute entre les différents groupes. Les tests étaient bilatéraux et la p-value était considérée comme significative lorsque $< 0,05$. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R software 3.6.0 pour Mac (Foundation for statistical Computing, Vienna, Austria).

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population étudiée

Deux-cent-quarante-neuf patients ont été évalués à partir de la base de données du CHU de Nantes et du CH de St Nazaire (Figure 5). Parmi eux, 104 ont été exclus. Au total, 145 patients avec une ACG ont été inclus dans cette étude, dont 126 patients chez qui il existe au moins une preuve diagnostique et 19 patients “double négatif”. Les patients dont l’ACG est documentée se répartissent comme suit : 57 patients avec une atteinte céphalique isolée, 20 patients avec une ACG extra-céphalique isolée et 49 patients avec une ACG à la fois céphalique et extra-céphalique dite “mixte” ou “double positif”.

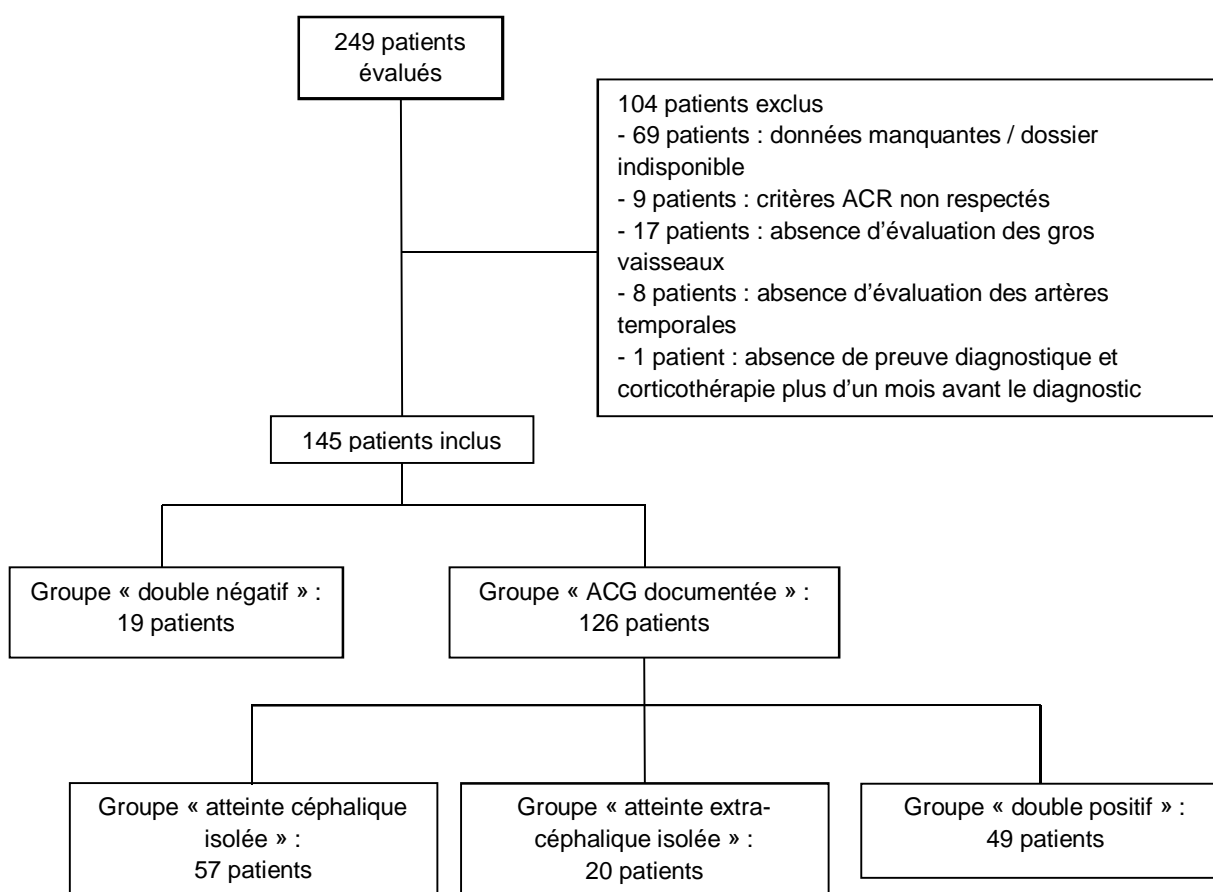


Figure 5. Diagramme de flux.

(ACR : American College of Rheumatology ; LVV : Large Vessels Vasculitis).

Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des populations incluses dans chacun des deux groupes sont similaires (Tableau 1). En effet, le groupe « double négatif » affiche un taux de femmes de 84,2% avec un âge médian de 71,0 ans [67,0-79,0] et le groupe « ACG documentée » est constitué de 74,6% de femmes ($p = 0,53$) avec un âge médian de 74,0 ans [66,0-79,0] ($p = 0,92$).

Il apparaît une différence statistiquement significative en termes de nombre de critères ACR entre les deux groupes ($p = 0,01$). En effet, il est retrouvé chez les patients dans le groupe « ACG documentée » un nombre de critères ACR atteignant 4 chez 34,1% d'entre eux et 1 patient remplit 5/5 critères, tandis que dans le groupe « double négatif », 73,7% des patients remplissent seulement 3 critères.

Il n'est pas observé de différence significative concernant les facteurs de risque cardiovasculaires et la présentation clinique au diagnostic selon les groupes. De même, les marqueurs inflammatoires sont homogènes.

Parmi les 126 patients suivis pour une ACG prouvée, trois groupes ont été formés. Le premier composé de 57 patients regroupe les ACG avec artérite temporale isolée (TA), le deuxième de 20 patients désigne les ACG avec atteinte des gros vaisseaux sans atteinte temporale (LVV), et le troisième de 49 patients comprend les ACG avec vascularite à la fois temporale et des gros vaisseaux (TA-LVV). Les patients présentant une LVV isolée sont plus jeunes au diagnostic que ceux présentant une ACG céphalique isolée (64,5 ans [60,0-68,3] vs 76 ans [69,0-81,0]). D'autre part, environ 80% des patients du groupe "ACG céphalique" respectent au moins 4 critères ACR tandis que les patients du groupe "ACG extra-céphalique isolée" ne présentent pour 80% d'entre eux seulement 2 ou 3 critères. La symptomatologie au diagnostic semble quelque peu différente puisque les céphalées, les douleurs à la palpation de l'artère temporale, la claudication de la mâchoire ou l'hyperesthésie du cuir chevelu sont plus fréquemment observées dans le groupe "ACG céphalique". En revanche, on note un taux de douleur abdominale ou thoracique d'horaire inflammatoire plus important dans les groupes "ACG mixte" et "ACG extra-céphalique isolée". Enfin, la CRP semble plus élevée dans le groupe avec ACG-TA (Figure 1, Tableau 1).

	Double négatif (n = 19)	ACG documentée (n = 126)	p Double négatif vs ACG prouvée	Forme céphalique isolée (n = 57)	Forme extra-céphalique isolée (n = 20)	Forme céphalique et LVV (n = 49)
Caractéristiques démographiques						
Sexe (femme), n (%)	16 (84,2 %)	94 (74,6 %)	$p = 0,53$	39 (68,4 %)	15 (75,0 %)	40 (81,6 %)
Age médian [Q1-Q3]	71,0 [67,0-79,0]	74,0 [66,0-79,0]	$p = 0,92$	76,0 [69,0-81,0]	64,5 [60,0-68,3]	70,0 [67,0-78,0]
Nombre de critères ACR (%)			$p = 0,01$			
2 critères	1 (5,3 %)	6 (4,8 %)		0 (0,0 %)	5 (25,0 %)	1 (2,0 %)
3 critères	14 (73,7 %)	46 (36,5 %)		12 (21,1 %)	13 (65,0 %)	21 (42,9 %)
4 critères	4 (21,1 %)	43 (34,1 %)		22 (38,6 %)	2 (10,0 %)	19 (38,8 %)
5 critères	0 (0,0 %)	31 (24,6 %)		23 (40,4 %)	0 (0,0 %)	8 (16,3 %)

Facteurs de risque cardiovasculaires au diagnostic, n (%)						
HTA	9 (47,4 %)	57 (45,2 %)	p > 0,99	29 (50,9 %)	8 (40,0 %)	20 (40,8 %)
Diabète	2 (10,5 %)	13 (10,3 %)	p > 0,99	7 (12,3 %)	2 (10,0 %)	4 (8,2 %)
Dyslipidémie	7 (36,8 %)	32 (25,4 %)	p = 0,44	13 (22,8 %)	7 (35,0 %)	12 (24,5 %)
Tabagisme actif ou sevré < 3 ans	2 (10,5 %)	18 (14,3 %)	p = 0,93	7 (12,3 %)	4 (20,0 %)	7 (14,3 %)
Obésité (IMC > 30 kg/m2)	0 (0,0 %)	10 (7,9 %)	p = 0,43	3 (5,3 %)	2 (10,0 %)	5 (10,2 %)
ATCD cardiovasculaires	5 (26,3 %)	20 (15,9 %)	p = 0,43	10 (17,5 %)	2 (10,0 %)	8 (16,3 %)
Manifestations cliniques au diagnostic, n (%)						
Asthénie	16 (84,2 %)	112 (88,9 %)	p = 0,84	51 (89,5 %)	17 (85,0 %)	44 (89,8 %)
Fièvre (> 38°C)	5 (26,3 %)	31 (24,6 %)	p > 0,99	12 (21,1 %)	5 (25,0 %)	14 (28,6 %)
Toux sèche	3 (15,8 %)	28 (22,2 %)	p = 0,73	8 (14,0 %)	4 (20,0 %)	16 (32,7 %)
Céphalées temporales ou occipitales	15 (78,9 %)	84 (66,7 %)	p = 0,42	43 (75,4 %)	12 (60,0 %)	29 (59,2 %)
Diminution pouls temporal	9 (47,4 %)	47 (37,3 %)	p = 0,56	31 (54,4 %)	2 (10,0 %)	14 (28,6 %)
Douleur à la palpation de l'artère temporale	5 (26,3 %)	20 (16,1 %)	p = 0,45	15 (26,3 %)	0 (0,0 %)	5 (10,4 %)
Claudication de la mâchoire ou de la langue	9 (47,4 %)	43 (34,1 %)	p = 0,39	24 (42,1 %)	5 (25,0 %)	14 (28,6 %)
Hyperesthésie du cuir chevelu	6 (31,6 %)	33 (26,2 %)	p = 0,83	18 (31,6 %)	4 (20,0 %)	11 (22,4 %)
NOIA ou BAV	2 (10,5 %)	34 (27,0 %)	p = 0,21	21 (36,8 %)	2 (10,0 %)	11 (22,4 %)
PPR	8 (42,1 %)	36 (28,6 %)	p = 0,35	17 (29,8 %)	8 (40,0 %)	11 (22,4 %)
Douleur thoracique ou abdominale inflammatoire	1 (5,3 %)	9 (7,1 %)	p > 0,99	2 (3,5 %)	5 (25,0 %)	2 (64,1 %)
Critères biologiques, médiane [Q1-Q3] (± SD)						
CRP (mg/l)	80,0 [33,5-141,0] (± 80,9)	73,0 [46,0-127,0] (± 76,8)	p = 0,89	96,0 [50,0-147,0] (± 93,6)	64,0 [54,3-117,5] (± 54,2)	69,5 [38,8-115,3] (± 67,5)
Fibrinogène (g/l)	6,1 [4,5-7,8] (± 2,0)	7,1 [4,9-7,9] (± 2,1)	p = 0,40	6,5 [4,9-7,9] (± 2,3)	7,6 [5,7-8,2] (± 2,0)	6,9 [5,5-7,7] (± 1,7)
Hémoglobine (g/dl)	11,9 [10,6-12,8] (± 1,5)	11,3 [10,2-12,3] (± 1,6)	p = 0,45	11,7 [10,5-12,4] (± 1,2)	10,6 [10,4-12,2] (± 1,8)	11,2 [10,1-12,1] (± 1,5)
Plaquettes (G/l)	405,5 [308,3-462,8] (± 139,9)	407,0 [335,8-497,3] (± 110,4)	p = 0,56	394,0 [322,0-482,5] (± 85,1)	404,0 [333,5-445,3] (± 177,2)	421,0 [339,0-527,0] (± 145,4)

Tableau 1. Caractéristiques démographiques, facteurs de risque cardiovasculaires au diagnostic, présentation clinique et critères biologiques au diagnostic au sein des groupes « double négatif », « ACG documentée » et parmi les sous-groupes d'ACG.

(ACG : artérite à cellules géantes ; LVV : large vessel vasculitis ; ACR : American College of Rheumatology ; ATCD : antécédents ; HTA : hypertension artérielle ; IMC : indice de masse corporelle ; NOIA : neuropathie optique ischémique antérieure ; BAV : baisse d'acuité visuelle ; PPR : pseudo-polyarthrite rhumatoïde ; CRP : protéine C réactive).

Examens complémentaires réalisés au diagnostic

Les examens réalisés au diagnostic de la maladie sont détaillés dans le Tableau 2. Les examens complémentaires sont principalement représentés par la biopsie de l'artère temporale pour l'évaluation temporelle, et par l'angioscanner pour l'évaluation des gros vaisseaux. Il n'y a pas de différence concernant la nature des examens complémentaires réalisés entre les deux groupes.

	Double négatif (n = 19)	ACG documentée (n = 126)	p Double négatif vs ACG prouvée	Forme céphalique isolée (n = 57)	Forme extra-céphalique isolée (n = 20)	Forme céphalique et LVV (n = 49)
Explorations des artères temporales, n (%)						
BAT réalisée	18 (94,7 %)	120 (95,2 %)	p > 0,99	56 (98,2 %)	18 (90,0 %)	46 (93,9 %)
BAT positive	0/18 (0,0 %)	99/120 (82,5 %)	p < 0,001	55/56 (98,2%)	0/18 (0,0 %)	44/46 (95,7 %)
Echodoppler des artères temporales réalisé	4 (21,1 %)	27 (21,4 %)	p > 0,99	10 (17,5 %)	3 (15,0 %)	14 (28,6 %)
Echodoppler des artères temporales positif	0/4 (0,0 %)	18/27 (66,7 %)	p = 0,05	5/10 (50,0 %)	0/3 (0,0 %)	13/14 (92,9 %)
Explorations des gros vaisseaux au diagnostic, n (%)						
Echodoppler des TSA et/ou AMI réalisé						
Aortite abdominale	0/9 (0,0 %)	4/85 (3,2 %)	-	0/37 (0,0 %)	1/15 (6,7 %)	3/33 (9,1 %)
Atteinte LVV	0/9 (0,0 %)	32/85 (37,6 %)	-	0/37 (0,0 %)	10 (66,7 %)	22/33 (66,7 %)
TDM avec injection réalisé	18 (94,7 %)	116 (92,1%)	p > 0,99	53 (93,0 %)	17 (85,0 %)	46 (93,9 %)
Aortite thoracique ou abdominale	0/18 (0,0 %)	38/116 (32,8 %)	-	0/53 (0,0 %)	12/17 (70,6 %)	26/46 (55,5 %)
Atteinte LVV	0/18 (0,0 %)	26/116 (22,4 %)	-	0/53 (0,0 %)	11/17 (64,7 %)	15/46 (32,6 %)
IRM avec injection réalisé	0 (0,0 %)	8 (6,3 %)	-	1 (1,8 %)	6 (30,0 %)	1 (2,0 %)
Aortite thoracique ou abdominale	0/0 (0,0 %)	3/8 (37,5 %)	-	0/1 (0,0 %)	3/6 (50,0 %)	0/1 (0,0 %)
Atteinte LVV	0/0 (0,0 %)	4/8 (50,0 %)	-	0/1 (0,0 %)	4/6 (66,7 %)	0/1 (0,0 %)
TEP-TDM réalisé	5 (26,3 %)	36 (28,6 %)	p > 0,99	7 (12,3 %)	13 (65,0 %)	16 (32,7 %)
Aortite thoracique ou abdominale	0/5 (0,0 %)	26/36 (72,2 %)	-	0/7 (0,0 %)	12/13 (92,3 %)	14/16 (87,5 %)
Atteinte LVV	0/5 (0,0 %)	22/36 (61,1 %)	-	0/7 (0,0 %)	10/13 (76,9 %)	12/16 (75,0 %)
Tout examen confondu						
Aortite thoracique ou abdominale	0 (0,0 %)	51 (40,5 %)	p = 0,001	0 (0,0 %)	17 (85,0 %)	34 (69,4 %)
Atteinte des LVV	0 (0,0 %)	55 (43,7 %)	p = 0,001	0 (0,0 %)	18 (90,0 %)	37 (75,5 %)

Tableau 2. Examens complémentaires réalisés au diagnostic d'ACG et taux de positivité de ces examens au sein des groupes « double négatif », « ACG documentée » et parmi les sous-groupes d'ACG.

(ACG : artérite à cellules géantes ; BAT : biopsie de l'artère temporale ; TSA : troncs supra-aortiques, AMI : artères des membres inférieurs ; LVV : large vessel vasculitis ; TDM : tomographie par émission de positons ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TEP-TDM : tomographie par émission de positons).

Prise en charge thérapeutique

Concernant la prise en charge thérapeutique (Tableau 3), il n'a pas été observé de différence en termes de posologie et de durée de traitement par corticoïdes. Les taux de corticorésistance primaire et de corticodépendance sont semblables dans les deux groupes.

Au diagnostic, 10 patients du groupe "ACG documentée" étaient préalablement traités par immunosuppresseurs, dont 8 pour une pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) parmi lesquels un d'entre eux était sous Méthotrexate. Les autres patients étaient tous sous corticoïdes.

	Double négatif (n = 19)	ACG documentée (n = 126)	p Double négatif vs ACG prouvée	Forme céphalique isolée (n = 57)	Forme extra-céphalique isolée (n = 20)	Forme céphalique et LVV (n = 49)
Au diagnostic						
Posologie de Prednisone en mg/kg, n (%)			p = 0,003			
0,07	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)		0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,0 %)
0,5	2 (10,5 %)	1 (0,8 %)		0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,0 %)
0,6	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)		0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,0 %)
0,7	13 (68,4 %)	64 (50,8 %)		38 (66,7 %)	4 (20,0 %)	22 (44,9 %)
0,8	1 (5,3 %)	2 (1,6 %)		0 (0,0 %)	1 (5,0 %)	1 (2,0 %)
0,9	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)		0 (0,0 %)	1 (5,0 %)	0 (0,0 %)
1	2 (10,5 %)	56 (44,4 %)		19 (33,3 %)	14 (70,0 %)	23 (46,9 %)
1,4	1 (5,3 %)	0 (0,0 %)		0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Patients ayant reçu des boli de corticoïdes, n (%)	2 (10,5 %)	22 (17,5 %)	p = 0,67	11 (19,3 %)	2 (10,0 %)	9 (18,4 %)
Nombre de boli reçus			p = 0,56			
1	0 (0,0 %)	5 (23,8 %)		3 (30,0 %)	0 (0,0 %)	2 (22,2 %)
2	1 (33,3 %)	2 (9,5 %)		0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (22,2 %)
3	2 (66,7 %)	13 (61,9 %)		6 (60,0 %)	2 (100,0 %)	5 (55,6 %)
5	0 (0,0 %)	1 (4,8 %)		1 (10,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Dose médiane des boli reçus [Q1-Q3]	500,0 [370,0-750,0]	250,0 [240,0-500,0]	p = 0,22	245,0 [240,0-500,0]	240,0 [240,0-240,0]	250,0 [240,0-500,0]

Au cours du traitement						
Dose médiane de Prednisone à 3 mois (mg/kg/j) [Q1-Q3]	0,3 [0,2-0,3]	0,3 [0,2-0,4]	p = 0,43	0,3 [0,2-0,4]	0,3 [0,2-0,3]	0,3 [0,2-0,4]
Dose médiane de Prednisone à 6 mois (mg/kg/j) [Q1-Q3]	0,1 [0,1-0,2]	0,2 [0,1-0,2]	p = 0,50	0,1 [0,1-0,2]	0,2 [0,1-0,2]	0,2 [0,1-0,2]
Dose médiane de Prednisone à 12 mois (mg/kg/j) [Q1-Q3]	0,1 [0,1-0,1]	0,1 [0,1-0,1]	p = 0,57	0,1 [0,1-0,1]	0,1 [0,1-0,2]	0,1 [0,1-0,1]
Dose médiane de Prednisone à 18 mois (mg/kg/j) [Q1-Q3]	0,1 [0,1-0,1]	0,1 [0,1-0,1]	p = 0,78	0,1 [0,1-0,1]	0,1 [0,1-0,1]	0,1 [0,1-0,1]
Dose médiane de Prednisone à 24 mois (mg/kg/j) [Q1-Q3]	0,1 [0,0-0,1]	0,1 [0,1-0,1]	p = 0,36	0,1 [0,0-0,1]	0,1 [0,1-0,1]	0,1 [0,1-0,1]
Arrêt de la corticothérapie, n (%)	11 (57,9 %)	71 (56,3 %)	p > 0,99	31 (54,4 %)	13 (65,0 %)	27 (55,1 %)
Durée médiane de traitement (mois) [Q1-Q3]	16,0 [14,5-24,5]	20,0 [15,0-30,0]	p = 0,41	17,0 [14,0-23,0]	31,0 [18,0-37,0]	20,0 [15,0-30,5]
Réponse à la corticothérapie, n (%)						
Corticorésistance primaire	4 (21,1 %)	9 (7,1 %)	p = 0,13	4 (7,0 %)	2 (10,0 %)	3 (6,4 %)
Corticodépendance	7 (36,8 %)	41 (33,3 %)	p = 0,97	19 (33,3 %)	7 (35,0 %)	15 (32,6 %)
Corticodépendance à faible dose	3 (15,8 %)	15 (12,2 %)	p = 0,95	8 (14,0 %)	2 (10,0 %)	5 (10,9 %)
Corticodépendance à forte dose	4 (21,1 %)	26 (21,1 %)	p > 0,99	11 (19,3 %)	5 (25,0 %)	10 (21,7 %)
Traitements immunosuppresseurs, n (%)						
Traitement immunosuppresseur au diagnostic	1 (5,3 %)	10 (7,9 %)	p > 0,99	3 (5,3 %)	2 (10,0 %)	5 (10,2 %)
Introduction d'immunosuppresseur au cours du suivi	4 (21,1 %)	41 (33,3 %)	p = 0,42	14 (24,6 %)	9 (45,0 %)	18 (39,1 %)
Traitements cardioprotecteurs au diagnostic, n (%)						
Anti-agrégant plaquettaire	12 (63,2 %)	86 (70,5 %)	p = 0,71	36 (63,2 %)	16 (80,0 %)	34 (75,6 %)
IEC ou ARAI	5 (26,3 %)	51 (42,1 %)	p = 0,29	21 (36,8 %)	9 (45,0 %)	21 (47,7 %)
Statine	4 (21,1 %)	45 (37,2 %)	p = 0,27	13 (22,8 %)	10 (50,0 %)	22 (50,0 %)

Tableau 3. Prise en charge thérapeutique au diagnostic, management de la corticothérapie et introduction de traitements d'épargne cortisonique au cours du suivi.

(ACG : artérite à cellules géantes ; LVV : large vessel vasculitis ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARAI : antagoniste du récepteur de l'angiotensine II.)

Evolution de la maladie

La durée de suivi de l'ensemble des patients est similaire ; 36,8% des patients dans le groupe "double négatif" ont expérimenté au moins une rechute, contre 50,4% dans le groupe "ACG documentée", sans différence statistiquement significative entre les deux groupes (Tableau 4, Figure 3). Vingt-neuf événements (24,0%) ont eu lieu la première année suivant le diagnostic dans le groupe "ACG documentée" contre 4 (21,0%) dans le groupe "ACG non documentée" ($p = 0,20$).

Le délai médian entre le diagnostic d'ACG et la première rechute est de 5,6 mois [4,3-14,7] dans le groupe "double négatif" et de 13,4 mois [4,1-21,4] dans le groupe "ACG documentée" ($p = 0,35$).

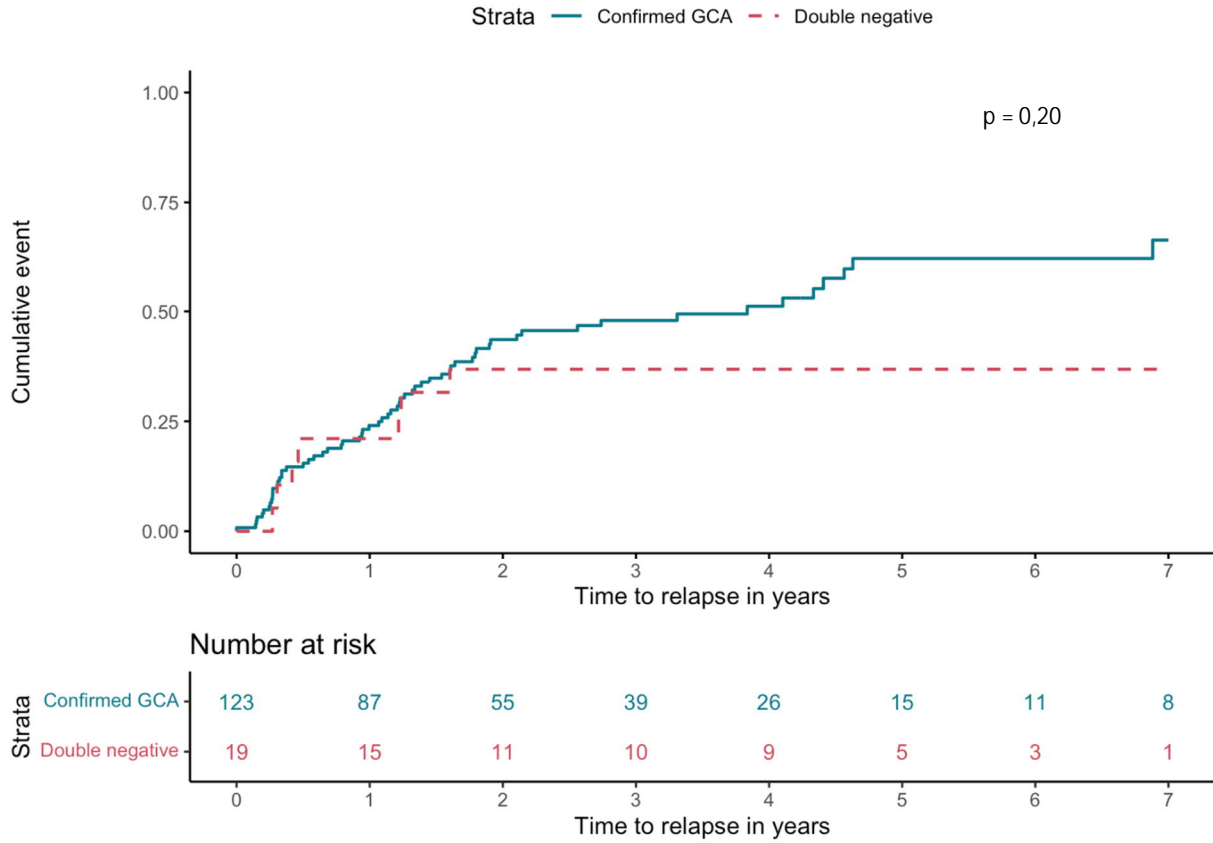
On observe une seule rechute majeure dans le groupe "double négatif" soit un taux de 5,3%, alors qu'on en compte 20 (16,3%) dans le groupe "ACG documentée" (Tableau 4, Figure 4)

Il n'y a pas de différence significative en termes de complications cardiovasculaires entre les deux groupes, bien que l'on observe 5 développements d'anévrisme de l'aorte thoracique ascendante dans le groupe "ACG documentée" alors qu'il n'y a en a aucun dans le groupe "ACG non documentée". Le taux de décès est également similaire (Tableau 4).

	Double négatif (n = 19)	ACG prouvée (n = 126)	p Double négatif vs ACG prouvée	Forme céphalique isolée (n = 57)	Forme extra-céphalique isolée (n = 20)	Forme céphalique et LVV (n = 49)
Durée médiane de suivi (mois) [Q1-Q3]	59,0 [46,0-70,5]	40,0 [27,0-69,5]	p = 0,09	38,0 [22,0-54,0]	54,5 [37,0-94,8]	50,0 [28,0-76,0]
Décès, n (%)	3 (15,8 %)	12 (9,5 %)	p = 0,67	8 (14,0 %)	2 (10,0 %)	2 (4,1 %)
Rechute(s), n (%)						
Au moins 1 rechute	7 (36,8 %)	62 (50,4 %)	p = 0,39	26 (45,6 %)	12 (60,0 %)	24 (52,2 %)
Au moins 2 rechutes	5 (26,3 %)	28 (23,1 %)	p = 0,99	11 (19,3 %)	8 (40,0 %)	9 (20,5 %)
3 rechutes ou plus	1 (6,7 %)	11 (10,2 %)	p > 0,99	3 (6,1 %)	5 (26,3 %)	3 (7,5 %)
Délai médian entre le diagnostic et la 1ère rechute (mois) [Q1-Q3]	5,6 [4,3-14,7]	13,4 [4,1-21,4]	p = 0,35	13,8 [4,7-18,8]	11,2 [3,3-14,3]	17,2 [5,6-25,4]
Rechute majeure, n (%)	1 (5,3 %)	20 (16,3 %)	p = 0,36	5 (8,8 %)	4 (20,0 %)	11 (23,9 %)
Complications vasculaires, n (%)						
Anévrisme de l'aorte thoracique ascendante	0 (0,0 %)	5 (4,1 %)	p = 0,82	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	5 (10,9 %)
Anévrisme de l'aorte thoracique descendante	0 (0,0 %)	2 (1,6 %)	p > 0,99	0 (0,0 %)	1 (5,0 %)	1 (2,2 %)
Anévrisme de l'aorte abdominale	1 (5,3 %)	1 (0,8 %)	p = 0,63	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,2 %)
Dissection de l'aorte	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)	p > 0,99	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,2 %)
Angor ou SCA	2 (10,5 %)	8 (6,6 %)	p = 0,88	4 (7,0 %)	0 (0,0 %)	4 (8,9 %)
AVC ischémique	0 (0,0 %)	2 (1,6 %)	p > 0,99	1 (1,8 %)	0 (0,0 %)	1 (2,2 %)
Complications de la corticothérapie, n (%)						
HTA	3 (15,8 %)	41 (33,9 %)	p = 0,19	13 (22,8 %)	7 (35,0 %)	21 (47,7 %)
Diabète cortico-induit	2 (10,5 %)	16 (13,2 %)	p > 0,99	7 (12,3 %)	3 (15,0 %)	6 (13,6 %)
Dyslipidémie	2 (10,5 %)	26 (21,5 %)	p = 0,42	6 (10,5 %)	6 (30,0 %)	14 (31,8 %)
Surpoids / Obésité	3 (16,7 %)	25 (20,8 %)	p = 0,92	8 (14,0 %)	6 (30,0 %)	11 (25,6 %)

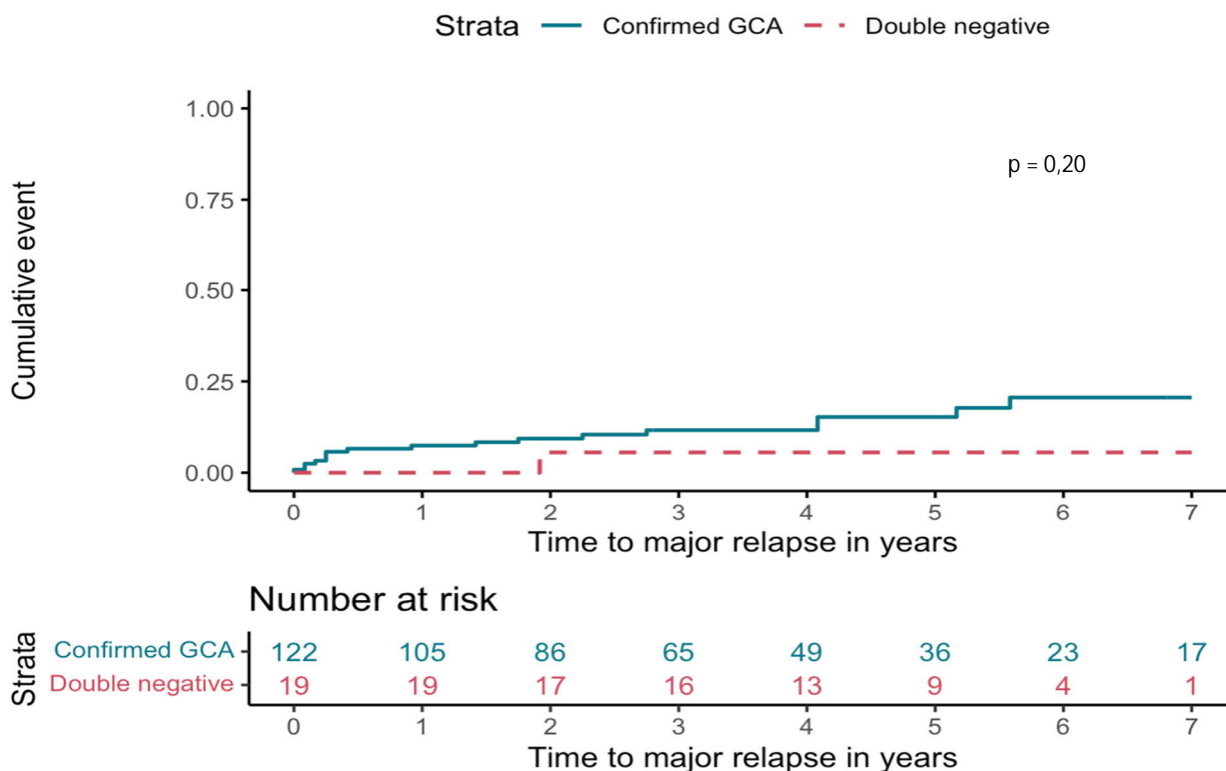
Tableau 4. Rechutes, rechutes majeures et décès au cours du suivi, complications cardiovasculaires et complications de la corticothérapie prolongée.

(ACG : artérite à cellules géantes ; LVV : large vessel vasculitis ; SCA : syndrome coronarien aigu ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension artérielle).



	Nombre de patients avec données disponibles (n)	1 an		3 ans		5 ans	
		Evènements (n)	Taux de rechutes (%) [95% CI]	Evènements (n)	Taux de rechutes (%) [95% CI]	Evènements (n)	Taux de rechutes (%) [95% CI]
ACG documentée	123	29	24,0% [16 ; 31,3]	54	47,9% [37,6 ; 56,6]	61	62,3% [48,8 ; 72,2]
ACG non documentée	19	4	21,0% [0,4 ; 37,4]	7	36,8% [10,9 ; 55,2]	7	36,8% [10,9 ; 55,2]

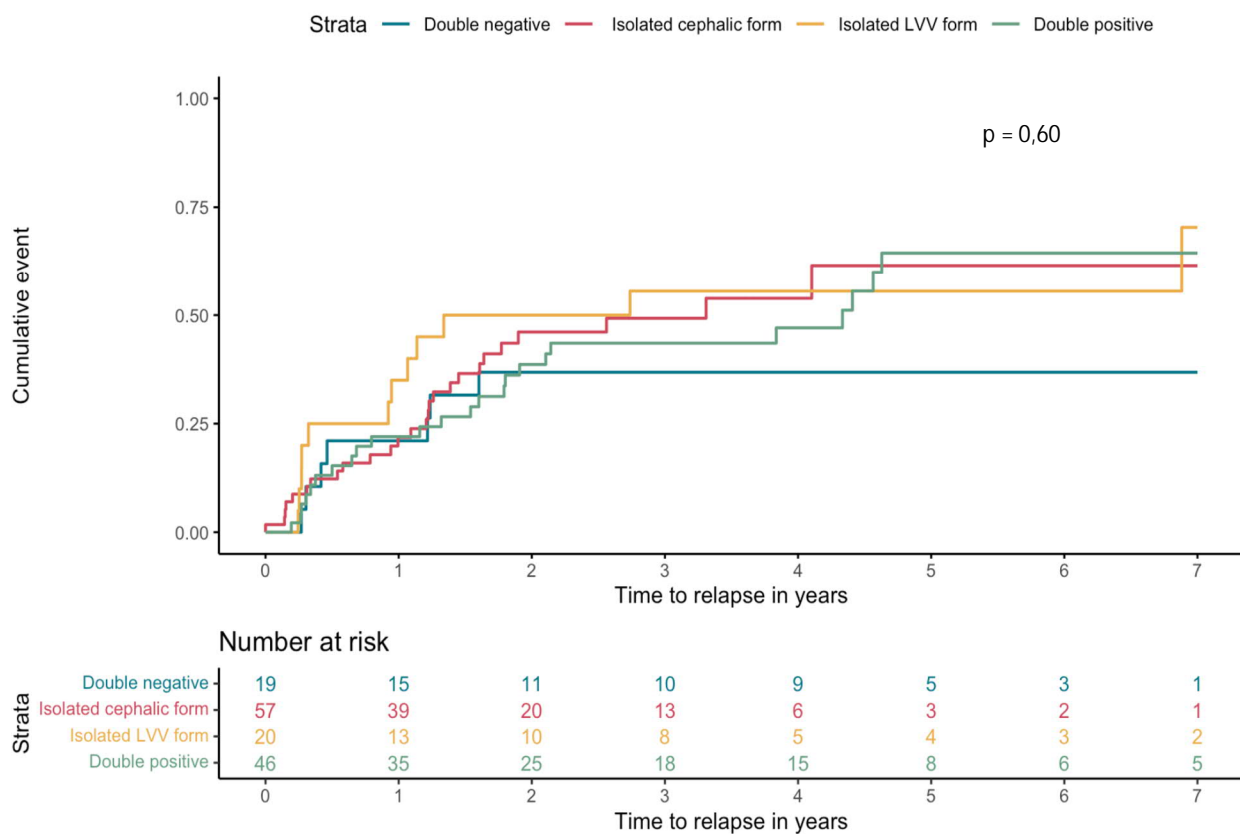
Figure 3. Analyse de survie avant rechute (méthode de Kaplan-Meier) du groupe “ACG documentée” versus groupe “double négatif (ACG : artérite à cellules géantes).



	Nombre de patients avec données disponibles (n)	1 an		3 ans		5 ans	
		Evènements (n)	Taux de rechutes (%) [95% CI]	Evènements(n)	Taux de rechutes (%) [95% CI]	Evènements (n)	Taux de rechutes (%) [95% CI]
ACG documentée	123	29	24.04% [16 ; 31.31]	54	47.92% [37.58 ; 56.55]	61	62.25% [48.8 ; 72.16]
ACG non documentée	19	4	21.05% [0.42 ; 37.41]	7	36.84% [10.96 ; 55.2]	7	36.84% [10.96 ; 55.2]

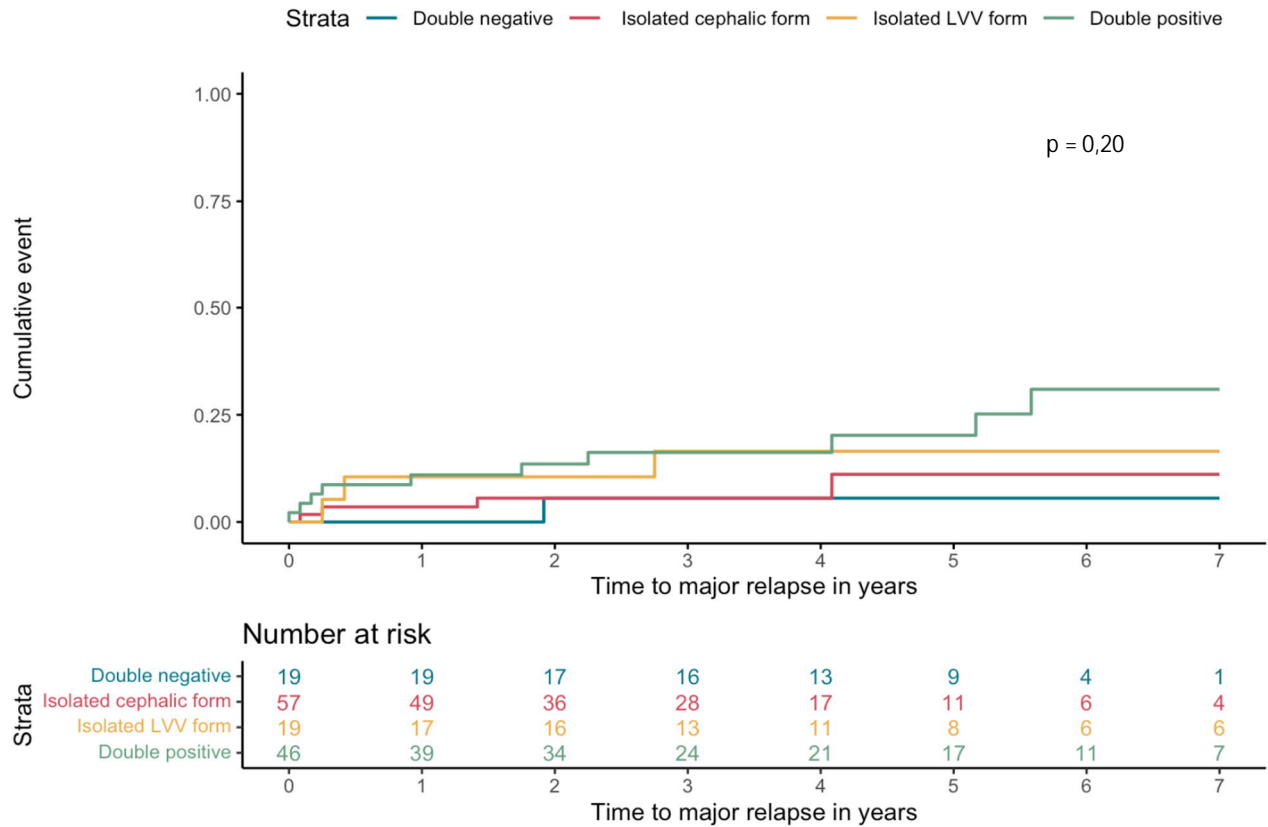
Figure 4. Analyse de survie avant rechute majeure (méthode de Kaplan-Meier) du groupe "ACG documentée" versus groupe "double négatif" (ACG : artérite à cellules géantes).

Lorsque l'on s'intéresse aux sous-groupes d'ACG documentées, on observe une tendance à un nombre plus important de rechutes dans les trois sous-groupes par rapport au groupe « double négatif », sans que l'un d'eux ne se démarque (Tableau 4, Figure 5). Il semble en revanche y avoir un taux de rechutes majeures plus important chez les patients suivis pour une ACG double positive, en comparaison à ceux suivis pour une ACG céphalique ou extra-céphalique isolée ($p = 0,20$) (Figure 6). De même, on note une tendance à un taux de complications cardiovasculaires plus important dans le groupe "ACG mixte" et en particulier d'anévrisme de l'aorte thoracique ascendante (Tableau 4).



	Nombre de patients avec données disponibles (n)	1 an		3 ans		5 ans	
		Evènements (n)	Taux de rechutes (%) [95% CI]	Evènements (n)	Taux de rechutes (%) [95% CI]	Evènements (n)	Taux de rechutes (%) [95% CI]
Double négatif	19	4	21.05% [0.42 ; 37.41]	7	36.84% [10.96 ; 55.2]	7	36.84% [10.96 ; 55.2]
ACG céphalique isolée	57	12	21.85% [10.06 ; 32.1]	24	49.27% [32.26 ; 62.01]	26	61.57% [36.85 ; 76.61]
ACG extra-céphalique isolée	20	7	35% [10.34 ; 52.88]	11	55.56% [27.06 ; 72.92]	11	55.56% [27.06 ; 72.92]
Double positif	46	10	22.01% [8.97 ; 33.18]	19	43.54% [26.56 ; 56.59]	24	64.46% [41.96 ; 78.24]

Figure 5. Analyse de survie avant rechute (méthode de Kaplan-Meier) du groupe « double négatif » versus les différents sous-types d'ACG à savoir « ACG céphalique isolée », « ACG extra-céphalique isolée » et « Double positivité » (ACG : artérite à cellules géantes).



	Nombre de patients avec données disponibles (n)	1 an		3 ans		5 ans	
		Evènements (n)	Taux de rechutes (%) [95% CI]	Evènements (n)	Taux de rechutes (%) [95% CI]	Evènements (n)	Taux de rechutes (%) [95% CI]
Double négatif	19	2	3.51% [0 ; 8.17]	3	5.56% [0 ; 11.51]	4	11.12% [0 ; 22.38]
ACG céphalique isolée	57	0	0% [0 ; 0]	1	5.56% [0 ; 15.57]	1	5.56% [0 ; 15.57]
ACG extra-céphalique isolée	19	5	10.98% [1.41 ; 19.62]	7	16.22% [4.37 ; 26.61]	8	20.21% [6.06 ; 32.23]
Double positif	46	2	10.53% [0 ; 23.31]	3	16.49% [0 ; 31.98]	3	16.49% [0 ; 31.98]

Figure 6. Analyse de survie avant rechute majeure (méthode de Kaplan-Meier) du groupe « double négatif » versus les différents sous-types d'ACG à savoir « ACG céphalique isolée », « ACG extra-céphalique isolée » et « Double positivité » (ACG : artérite à cellules géantes).

Enfin, il n'est pas noté de différence significative en termes de rechutes et de rechutes majeures entre le groupe "double négatif" et "double positif" bien que l'on observe également une tendance (Figures 7 et 8).

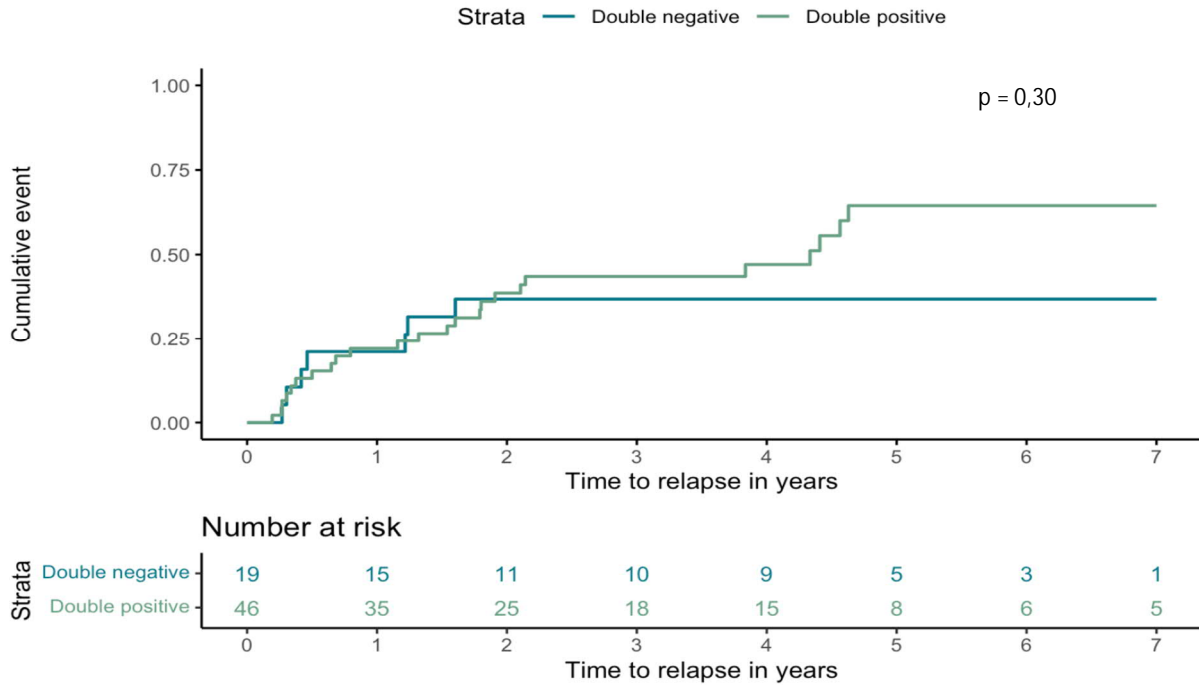


Figure 7. Analyse de survie avant rechute (méthode de Kaplan-Meier) du groupe « double négatif » versus le groupe « double positif ».

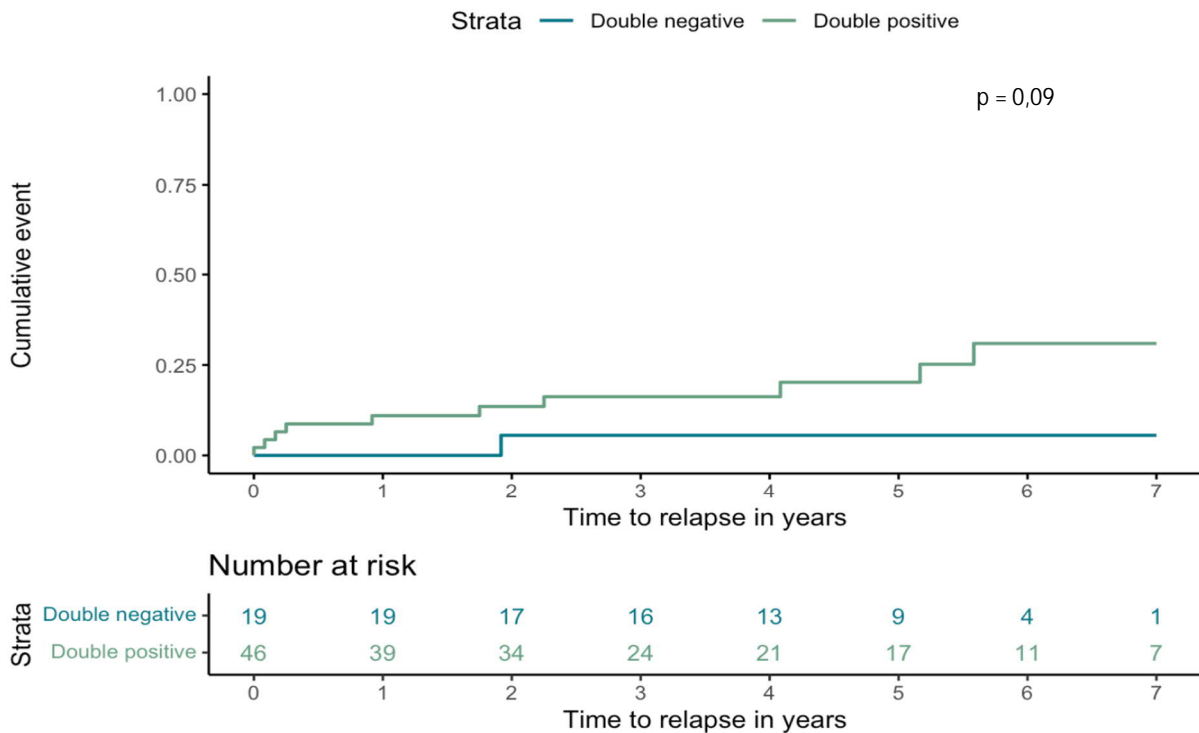


Figure 8. Analyse de survie avant rechute majeure (méthode de Kaplan-Meier) du groupe « double négatif » versus le groupe « double positif ».

Par ailleurs, une analyse supplémentaire (Tableau 5) a permis de comparer les patients faisant l'expérience d'une rechute et les autres. Dans notre cohorte, la durée médiane de traitement des patients non rechuteurs est de 16,0 mois [14,0-22,0] alors qu'elle est de 30,5 mois [20,8-39,5] pour les patients rechuteurs ($p = 0,001$). Le taux d'arrêt du traitement par corticoïdes est également significativement différent puisqu'il concerne 74,0% et 40,6% des patients respectivement ($p < 0,001$).

Notre analyse statistique n'a pas permis d'isoler un facteur de risque de rechute hormis l'obésité, plus fréquemment retrouvée chez les patients faisant l'expérience d'une rechute (1,4% vs. 13,0% ; $p = 0,017$) (Tableau 5).

	Pas de rechute (n = 73)	Rechute (≥ 1) (n = 69)	p
ACG documentée, n (%)	61 (83,6 %)	62 (89,9 %)	$p = 0,39$
Phénotype, n (%)	$p = 0,52$	28 (40,6 %)	$p < 0,001$
Forme céphalique isolée	31 (50,8 %)	26 (41,9 %)	
Forme extra-céphalique isolée	8 (13,1 %)	12 (19,4 %)	
Forme céphalique et extra-céphalique	22 (36,1 %)	24 (38,7 %)	
Facteurs de risque cardiovasculaires, n (%)	1 (1,4 %)	17 (25,0 %)	$p < 0,001$
HTA	33 (45,2 %)	32 (46,4 %)	$p > 0,99$
Diabète	7 (9,6 %)	8 (11,6 %)	$p = 0,91$
Dyslipidémie	18 (24,7 %)	20 (29,0 %)	$p = 0,70$
Tabagisme actif ou sévère depuis < 3 ans	8 (11,0 %)	12 (17,4 %)	$p = 0,39$
Obésité	1 (1,4 %)	9 (13,0 %)	$p = 0,02$
Paramètres de corticothérapie			
Patients ayant reçu des boli de corticoïdes, n (%)	16 (21,9 %)	8 (11,6 %)	$p = 0,16$
Arrêt de la corticothérapie aux dernières nouvelles, n (%)	54 (74,0 %)	28 (40,6 %)	$p < 0,001$
Durée médiane de traitement (mois) [Q1-Q3]	16,0 [14,0-22,0]	30,5 [20,8-39,5]	$p = 0,001$
Corticorésistance primaire, n (%)	4 (5,5 %)	8 (11,6%)	$p = 0,31$
Corticodépendance, n (%)	5 (6,8 %)	43 (63,2 %)	$p < 0,001$
Corticodépendance à faible dose, n (%)	1 (1,4 %)	17 (25,0 %)	$p < 0,001$
Corticodépendance à forte dose, n (%)	4 (5,5 %)	26 (38,2 %)	$p < 0,001$

Tableau 5. Comparaison des phénotypes vasculaires, des facteurs de risque cardiovasculaires et des paramètres de corticothérapie entre les patients n'ayant pas rechuté et ceux ayant présenté au moins une rechute.

(ACG : artérite à cellules géantes ; HTA : hypertension artérielle).

DISCUSSION

Notre étude a analysé la valeur pronostique du phénotype clinique et vasculaire d'ACG au diagnostic, en opposant les ACG non documentées aux ACG documentées, qu'elles soient de forme céphalique isolée, de forme extra-céphalique isolée ou de forme céphalique associée à une forme extra-céphalique. Ce phénotype établi au diagnostic semble influencer le taux de récurrence ultérieure. En effet, on observe sur les courbes de survie une tendance à la hausse du taux de rechutes et de rechutes majeures dans les formes d'ACG documentées sans que cela ne soit statistiquement significatif dans notre cohorte. Parmi les ACG documentées, les différentes formes ne semblent pas influencer le pronostic sur le plan statistique bien que l'on observe également une tendance chez les patients présentant une ACG avec atteinte à la fois céphalique et extra-céphalique à présenter davantage de rechutes et de rechutes majeures ainsi qu'un nombre plus important de complications cardiovasculaires en particulier d'anévrisme de l'aorte thoracique ascendante.

En comparaison à la cohorte d'Alba et al. (36), ayant inclus des ACG toute forme confondue, notre taux de rechute est nettement moindre. En effet, il a été relevé dans cette cohorte un taux de première rechute de 64% sur une durée moyenne de suivi de 7,8 ans alors que dans notre cohorte, le taux de rechute de l'ensemble des patients est de 47,6% et le groupe « ACG documentée » affiche un taux de rechute de 50,4%. Lorsque l'on prend en compte les sous-types d'ACG en revanche, le taux de rechute dans notre étude est plus élevé que ceux décrits dans une cohorte de Restuccia et al. (35). En effet, le taux de rechute s'élève à 36,5% parmi les ACG céphalique isolée (35) contre 45,6% dans notre étude ; et à 42,5% parmi les ACG extra-céphaliques (6) contre 60% dans notre population d'ACG extra-céphaliques isolées et 52,2% parmi les ACG mixtes. Muratore et al. concluent à un taux de rechute plus important en cas d'ACG extra-céphalique, ce que nous ne sommes pas parvenus à mettre en évidence dans notre étude. Dans l'essai prospectif multicentrique de Duhaut et al., opposant des ACG à BAT positive à des ACG à BAT négative, le taux de rechutes ne s'est pas avéré différent (38,2% vs 36,9% respectivement, $p = 0,72$) à 3 ans, ce qui coïncide avec nos résultats (17).

Comme décrit par De Mornac et al. ainsi que par Restuccia et al., la première rechute survient majoritairement dans les deux premières années (34,35) : en effet, dans notre étude, le délai médian de rechutes par rapport au diagnostic est de 5,6 mois dans le groupe "double négatif" et de 13,4 mois dans le groupe "ACG documentée".

Le taux de rechutes majeures s'élève dans notre cohorte à 16,3% et intéresse principalement les ACG double positive, tandis que la méta-analyse d'Aussedat et al. faisait état d'une prévalence de 3,3% (38). Ce constat peut s'expliquer par l'évaluation systématique par imagerie de l'atteinte

des vaisseaux de gros calibre dans notre cohorte, permettant le diagnostic de remaniements inflammatoires bien qu'asymptomatiques.

Il est par ailleurs décrit un taux de complications à type d'anévrisme ou de dissection de l'aorte chez 1/5^{ème} des patients présentant une ACG extra-céphalique dans la revue de la littérature de Koster et al. (7). Dans notre cohorte, le taux s'élève à 10,9 % d'anévrisme de l'aorte thoracique ascendante et nous avons observé seulement 1 cas de dissection de l'aorte parmi les ACG mixtes.

Il est intéressant de constater dans notre étude, dont la population a été sélectionnée sur les 20 dernières années, que l'effectif du groupe « double négatif » est de seulement 19 patients contre 126 patients dans le groupe « ACG documentée ». Ceci témoigne de l'appui des examens complémentaires dans le diagnostic d'ACG, et par conséquent épargne un certain nombre de patients dont les caractéristiques remplissent les critères ACR d'un traitement de longue durée par corticothérapie. D'ailleurs, le nombre de critères ACR au diagnostic constitue le principal élément discriminant entre ces deux populations. En effet, dans le groupe « double négatif », 73,7% des patients remplissent les 3 critères ACR nécessaires au diagnostic, tandis que dans le groupe « ACG documentée », on compte 58,7% des patients répondant à 4 ou 5 critères ($p = 0,01$). Le sexe et l'âge des patients est sensiblement le même. Le syndrome inflammatoire est similaire entre les deux groupes. Lorsque l'on regarde plus précisément les manifestations cliniques, on note une tendance dans le groupe « ACG non documentée » à présenter d'avantage de symptômes céphaliques et en particulier des symptômes subjectifs ou sensitifs, de type céphalées (78,9% vs 66,7% dans le groupe « ACG documentée »), douleur à la palpation de l'artère temporale (26,3% vs 16,1%), claudication de la mâchoire ou de la langue (47,4% vs 34,1%). En revanche, la preuve formelle au fond d'œil d'une atteinte ischémique ophtalmologique est moins souvent décrite chez ces patients (10,5% vs 27,0%, $p = 0,21$). Ces éléments peuvent être le reflet d'un diagnostic erroné de vascularite chez ces patients, ou ils peuvent également rendre compte du caractère segmentaire de l'ACG. Néanmoins, l'échodoppler des artères temporales, explorant l'ensemble des branches de l'artère carotide externe, ne s'est pas non plus avéré concluant chez ces patients.

Dans notre étude, tout patient compris, le taux de positivité de la BAT s'élève à 68,3%. Ce résultat se rapproche de celui mentionné par Rubenstein et al. dans sa méta-analyse publiée en 2019. Les patients étaient inclus s'ils respectaient les critères ACR de 1990. Parmi 3092 patients, 77,3% des BAT étaient évocatrices d'ACG (5).

Dans le groupe « ACG documentée », 22 patients (17,5%) ont bénéficié au diagnostic de la BAT et de l'échodoppler des artères temporales pour l'évaluation de l'atteinte céphalique. Ces deux

examens étaient concordants chez 14 d'entre eux (12 positifs, 2 négatifs). En revanche, on observe une discordance chez 8 patients (36,4%). Chez 6 d'entre eux, nous sommes confrontés à une histologie évocatrice tandis que l'échodoppler ne met pas en évidence de signe de vascularite. Notre étude n'ayant pas permis de récupérer ces informations, la question se pose de la cinétique de décroissance de la sensibilité de ces examens après initiation de la corticothérapie, l'hypothèse étant que les modifications histologiques de la paroi artérielle perdurent plus longtemps que les signes inflammatoires en échodoppler, comme décrit par Hauenstein et al. (27). Chez 2 patients, on note une biopsie négative alors que l'échodoppler retrouve des épaissements pariétaux d'allure inflammatoire ; ceci pouvant être expliqué par le caractère segmentaire de l'atteinte. Ces données ci-dessus confèrent dans notre étude une sensibilité à l'échodoppler des artères temporales de 66,7% en comparaison à la BAT comme référence diagnostique ; et une spécificité à 50,0%. Dans la littérature, la sensibilité du signe du halo en échodoppler en référence à la BAT est similaire au nôtre, puisqu'il s'élève à 68% dans la méta-analyse de Rinagel et al (25). En revanche, sa spécificité est meilleure (81%), ceci pouvant être expliqué par le faible effectif dans notre cohorte de patients ayant eu un échodoppler non qualifiant (2 patients).

Dans l'étude TABUL de Luqmani et al., il est noté une discordance entre BAT et échodoppler des artères temporales chez 115 parmi 381 patients soit chez 30% d'entre eux (44) contre 36,4% dans notre cohorte. La sensibilité de l'échodoppler par rapport à la BAT est de 73,2% et sa spécificité de 68,6%. Dans cette même étude, il est conclu que l'échodoppler est volontiers plus fréquemment positif que la BAT en comparaison à la référence clinique (162/381 soit 42,5% vs 101/381 patients soit 26,5% respectivement), ce qui n'est pas vérifié dans notre cohorte puisque, parmi les patients avec une atteinte céphalique, le taux de positivité de l'échodoppler est de 75% (18/24) et celui de la BAT est de 97,1% (99/102). Cependant, ces chiffres sont d'interprétation délicate puisque l'échodoppler des artères temporales a été réalisé chez seulement 24 patients parmi les 106 patients présentant une atteinte céphalique isolée ou associée à une atteinte extra-crânienne. De plus, dans l'étude TABUL la probabilité pré-test d'ACG était plus faible que dans notre série où les patients avaient une probabilité clinique forte.

Points forts

Notre étude a inclus 146 patients au sein d'un centre expert. Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie des gros vaisseaux et d'une évaluation temporelle au diagnostic permettant d'établir de façon formelle le phénotype vasculaire d'ACG. L'interprétation anatomopathologique des biopsies d'artères temporales a été réalisée par un nombre restreint de spécialistes en vascularite inflammatoire.

A notre connaissance, quelques rares essais cliniques avaient comparé la présentation clinique (7,13,17) et étudié l'évolution des ACG en fonction du sous-type de la maladie (6–8,17,33,39), mais aucune n'avait considéré de groupe d'ACG non documentées, c'est-à-dire diagnostiquées sur les seuls critères cliniques et biologiques.

Il est à souligner que dans notre centre expert, peu de diagnostic sont posés sur les simples critères cliniques, ceci étant garant d'un diagnostic formel. C'est pourquoi notre groupe d' « ACG non documentées » n'est composé que de 19 patients.

Limites

Le design rétrospectif de l'étude tend à apporter un biais dans le recueil des données. Cependant, dans notre étude, les patients sélectionnés ont été suivis de manière régulière et ont bénéficié de nombreux examens au diagnostic et au cours du suivi. De même, le caractère monocentrique de l'étude ne tient pas compte de l'ensemble des pratiques nationales et internationales, mais favorise une homogénéité des pratiques au sein de la cohorte. Par exemple, l'absence de critères diagnostiques histologiques consensuels pour l'analyse des biopsies d'artères temporales (5) peut rendre inhomogène l'interprétation des lames. Cependant, dans notre étude, l'ensemble des biopsies d'artère temporale a été lue dans le même laboratoire par une équipe experte.

De même, l'absence de définition de l'ACG extra-céphalique (9) peut être à l'origine d'une hétérogénéité dans l'inclusion des patients.

D'autre part, notre étude a manqué de puissance en raison d'un faible effectif dans le groupe "double négatif". Ce constat démontre une tendance chez les praticiens à l'abstention thérapeutique en l'absence de preuve diagnostique de la maladie, permettant d'éviter une exposition prolongée à une corticothérapie, non dénuée d'effets indésirables, chez des patients la plupart du temps âgés. Ce faible effectif dans le groupe d'ACG non documentées a pour conséquence un manque de puissance, rendant les analyses statistiques non concluantes. L'ouverture de cette étude à d'autres centres pourrait permettre de conclure définitivement.

Perspectives

L'évaluation des rechutes n'est probablement pas homogène en raison de l'absence de définition consensuelle, et en raison de traitements qui altèrent potentiellement la positivité des marqueurs biologiques. En effet, les rechutes biologiques sont probablement sous-estimées chez les patients traités, puisque 92% des patients sous Tocilizumab ont une CRP normale au moment d'une rechute, et 34% des patients traités par corticoïdes seuls ont également une CRP normale lors d'une rechute. Ces données suggèrent la nécessité de trouver d'autres biomarqueurs.

Malgré le rôle de l'IL-6 dans l'ACG, son dosage n'a pas montré de corrélation avec l'activité de la maladie. D'autres marqueurs font l'objet de recherche mais ne sont pour l'instant pas utilisés en pratique clinique comme le MMP-3 (matrix metalloproteinase-3), le SAA (serum amyloid A) ou encore l'IL-23 (interleukine-23) (45).

D'autre part, la définition de rechutes majeures est critiquable étant donné qu'elle prend en compte à la fois les complications ischémiques aiguës telles que la NOIA, la claudication de mâchoire ou la nécrose du scalp, et également les complications vasculaires survenant à plus long terme de type anévrisme et dissection de l'aorte, n'étant pas nécessairement corrélées à une activité de la maladie. De plus, les complications à type de sténoses vasculaires périphériques n'entrent pas précisément dans la définition mais constituent bel et bien une complication ischémique secondaire à l'inflammation pariétale.

L'identification de facteurs de risque de rechute reste à l'heure actuelle une question en suspens, bien que de nombreux critères cliniques et iconographiques aient déjà été cités dans la littérature. Par exemple, l'hyperesthésie de cuir chevelu (36) et l'existence d'une PPR au diagnostic (33,36), un syndrome inflammatoire biologique marqué (35,36) ou encore une fièvre (33)... La présence de LVV au diagnostic semble être le critère associé aux rechutes le plus fréquemment retrouvé (6,7,33). D'autres études ont identifié des facteurs de complications cardiovasculaires. C'est le cas de De Mornac et al., qui a mis en évidence l'hypertension artérielle, le diabète, l'existence d'une aortite au diagnostic en particulier de l'aorte thoracique ascendante et l'athérome de façon globale comme étant des facteurs de risque d'évènements cardiovasculaires (34).

Nous observons sur les analyses de survie de Kaplan-Meier une nette tendance à la majoration des rechutes et des rechutes majeures entre le groupe « double négatif » et le groupe « ACG documentée », ainsi qu'entre les groupes « double négatif » et « double positif ». Cependant, le manque de puissance de l'étude ne permet pas de conclure à une différence significative. Ce manque de puissance est probablement expliqué par un effectif trop faible en particulier dans le groupe « double négatif », et l'inclusion davantage de patients permettrait possiblement de tirer d'autres conclusions.

L'incrémentation par des observations supplémentaires des sous-groupes d'ACG pourrait également mettre en évidence des évolutions différentes chez les patients notamment avec une atteinte des gros vaisseaux comme il a été démontré dans certaines études.

CONCLUSION

Les taux de rechutes et rechutes majeures sont similaires entre les patients suivis pour des ACG non documentées et ceux dont l'ACG est documentée, qu'elles soient de forme céphalique, extra-céphalique ou mixte. De même, il n'est pas observé d'avantage de complications d'ordre cardiovasculaire chez les patients avec une atteinte vasculaire extra-céphalique. Lors de l'analyse en sous-groupes, il apparaît une tendance nette à la majoration du taux de rechutes majeures entre les groupes « ACG non documentée » et « ACG mixtes » ($p = 0,09$). Cependant, nous faisons face à un manque de puissance en raison d'un faible effectif dans le groupe « double négatif » constitué de seulement 19 patients. L'inclusion de patients supplémentaires issus d'autres centres permettrait de conclure formellement.

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.* août 1990;33(8):1122-8.
2. Younger DS. Giant Cell Arteritis. *Neurol Clin.* mai 2019;37(2):335-44.
3. 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.* août 2017;130(8):992-5.
4. Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: a review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment. *Autoimmun Rev.* mai 2012;11(6-7):A544-554.
5. Rubenstein E, Maldini C, Gonzalez-Chiappe S, Chevret S, Mahr A. Sensitivity of temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 mai 2020;59(5):1011-20.
6. Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, Green AB, Salvarani C, Matteson EL, et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatol Oxf Engl.* mars 2015;54(3):463-70.
7. Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Large-vessel giant cell arteritis: diagnosis, monitoring and management. *Rheumatology.* 1 févr 2018;57(suppl_2):ii32-42.
8. Tomelleri A, Campochiaro C, Sartorelli S, Farina N, Baldissera E, Dagna L. Presenting features and outcomes of cranial-limited and large-vessel giant cell arteritis: a retrospective cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2 janv 2022;51(1):59-66.
9. Lensen KDF, Voskuyl AE, Comans EFI. Extracranial giant cell arteritis: A narrative review. *Neth J Med.* 2016;74(5):11.
10. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* mai 2018;77(5):636-43.
11. Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, Agard C, André M, Benhamou Y, et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Rev Med Interne.* mars 2016;37(3):154-65.
12. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* janv 2020;79(1):19-30.
13. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* févr 1999;42(2):311-7.
14. Gribbons KB, Ponte C, Carette S, Craven A, Cuthbertson D, Hoffman GS, et al. Patterns of Arterial Disease in Takayasu Arteritis and Giant Cell Arteritis. *Arthritis Care Res.* 2020;72(11):1615-24.

15. Germanò G, Muratore F, Cimino L, Lo Gullo 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. *Rheumatol Oxf Engl.* mars 2015;54(3):400-4.
16. Breuer GS, Neshet R, Neshet G. Effect of biopsy length on the rate of positive temporal artery biopsies. *Clin Exp Rheumatol.* févr 2009;27(1 Suppl 52):S10-13.
17. 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. *Ann Rheum Dis.* juin 1999;58(6):335-41.
18. Agard C, Bonnard G, Samson M, Moreuil C de, Lavigne C, Jégo P, et al. Giant cell arteritis-related aortitis with positive or negative temporal artery biopsy: a French multicentre study. *Scand J Rheumatol.* 2 nov 2019;48(6):474-81.
19. Schmidt WA, Moll A, Seifert A, Schicke B, Gromnica-Ihle E, Krause A. Prognosis of large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology.* 4 avr 2008;47(9):1406-8.
20. Noumegni SR, Hoffmann C, Cornec D, Gestin S, Bressollette L, Jousse-Joulin S. Temporal Artery Ultrasound to Diagnose Giant Cell Arteritis: A Practical Guide. *Ultrasound Med Biol.* 1 févr 2021;47(2):201-13.
21. van der Geest KSM, Borg F, Kayani A, Paap D, Gondo P, Schmidt W, et al. Novel ultrasonographic Halo Score for giant cell arteritis: assessment of diagnostic accuracy and association with ocular ischaemia. *Ann Rheum Dis.* mars 2020;79(3):393-9.
22. Espitia O, Agard C, Pistorius M-A. Image Gallery: Bilateral juvenile temporal arteritis. *Br J Dermatol.* 2018;179(4):e168-e168.
23. Ješe R, Rotar Ž, Tomšič M, Hočevár A. The cut-off values for the intima–media complex thickness assessed by colour Doppler sonography in seven cranial and aortic arch arteries. *Rheumatology.* 1 mars 2021;60(3):1346-52.
24. Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, Falzon L, Schmidt WA, Ramiro S. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD Open.* 2018;4(1):e000612.
25. Rinagel M, Chatelus E, Jousse-Joulin S, Sibilia J, Gottenberg J-E, Chasset F, et al. Diagnostic performance of temporal artery ultrasound for the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev.* 1 janv 2019;18(1):56-61.
26. 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.* 2014;66(1):113-9.
27. 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. *Rheumatol Oxf Engl.* nov 2012;51(11):1999-2003.
28. 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. *Ann Rheum Dis.* 1 juill 2010;69(7):1356-9.

29. Membrey B, Miranda S, Lévesque H, Cailleux N, Benhamou Y, Armengol G. [Giant cell arteritis: Role of color-duplex ultrasound]. *Rev Med Interne*. févr 2020;41(2):106-10.
30. Berthod PE, Aho-Glélé S, Ornetti P, Chevallier O, Devilliers H, Ricolfi F, et al. CT analysis of the aorta in giant-cell arteritis: a case-control study. *Eur Radiol*. sept 2018;28(9):3676-84.
31. Pelletier-Galarneau M, Ruddy TD. PET/CT for Diagnosis and Management of Large-Vessel Vasculitis. *Curr Cardiol Rep*. mai 2019;21(5):34.
32. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, et al. Management of Large-Vessel Vasculitis With FDG-PET. *Medicine (Baltimore)*. 10 avr 2015;94(14):e622.
33. Muratore F, Boiardi L, Restuccia G, Cavazza A, Catanoso M, Macchioni P, et al. Relapses and long-term remission in large vessel giant cell arteritis in northern Italy: Characteristics and predictors in a long-term follow-up study. *Semin Arthritis Rheum*. août 2020;50(4):549-58.
34. de Mornac D, Agard C, Hardouin J-B, Hamidou M, Connault J, Masseur A, et al. Risk factors for symptomatic vascular events in giant cell arteritis: a study of 254 patients with large-vessel imaging at diagnosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 1 janv 2021;13:1759720X211006967.
35. Restuccia G, Boiardi L, Cavazza A, Catanoso M, Macchioni P, Muratore F, et al. Flares in Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis in Northern Italy. *Medicine (Baltimore)*. 13 mai 2016;95(19):e3524.
36. 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. *Medicine (Baltimore)*. 2 juill 2014;93(5):194-201.
37. Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, Koster MJ, Matteson EL, Salvarani C, et al. Large-Vessel Dilatation in Giant Cell Arteritis: A Different Subset of Disease? *Arthritis Care Res*. sept 2018;70(9):1406-11.
38. Aussedat M, Lobbes H, Samson M, Euvrard R, Lega J-C, Mainbourg S. Epidemiology of major relapse in giant cell arteritis: A study-level meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2 sept 2021;102930.
39. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Gabriel SE, et al. Large-Vessel Involvement in Giant Cell Arteritis: A Population-Based Cohort Study of the Incidence-Trends and Prognosis. *Ann Rheum Dis*. déc 2013;72(12):1989-94.
40. Dumont A, Parienti J-J, Delmas C, Boutemy J, Maigné G, Martin Silva N, et al. Factors Associated with Relapse and Dependence on Glucocorticoids in Giant Cell Arteritis. *J Rheumatol*. janv 2020;47(1):108-16.
41. Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S, Klearman M, Blockmans D, Brouwer E, et al. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial. *Semin Arthritis Rheum*. avr 2017;46(5):657-64.
42. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrua C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)*. sept 2005;84(5):269-76.

43. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Hunder GG, Ytterberg SR, Gabriel SE, et al. Predictors of Dissection in Aortic Aneurysms From Giant Cell Arteritis: JCR J Clin Rheumatol. juin 2016;22(4):184-7.
44. 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. 7 déc 2016;20(90):1-238.
45. Serling-Boyd N, Stone JH. Recent advances in the diagnosis and management of giant cell arteritis. Curr Opin Rheumatol. mai 2020;32(3):201-7.

Titre de Thèse : Etude de la valeur pronostique des phénotypes vasculaires au diagnostic de l'artérite à cellules géantes.

RESUME

Introduction. Le diagnostic d'ACG est basé sur des critères cliniques, histologiques et d'imagerie. Les examens complémentaires au diagnostic permettent de déterminer des formes céphaliques, extra-céphaliques ou mixtes. L'évolution de l'ACG est marquée par des rechutes et des rechutes majeures, et par l'apparition de complications d'ordre vasculaire (anévrismes et dissections de l'aorte, AVC) en lien avec la maladie elle-même et ses traitements tels que la corticothérapie.

Matériel et méthode. Cette étude rétrospective monocentrique a inclus 145 patients suivis pour des ACG, et ayant bénéficié au diagnostic à la fois d'une évaluation temporelle (BAT ou échodoppler), et d'une imagerie des gros vaisseaux (angio-TDM, angio-IRM, TEP-TDM ou échodoppler). Deux groupes ont été déterminés : le premier de 19 patients avec une ACG non documentée, le deuxième de 146 patients avec une ACG documentée. Au sein de ce dernier groupe, nous avons déterminé 3 phénotypes vasculaires que sont l'ACG céphalique isolée (57 patients), l'ACG extra-céphalique (20 patients) et l'ACG céphalique et extra-céphalique (49 patients).

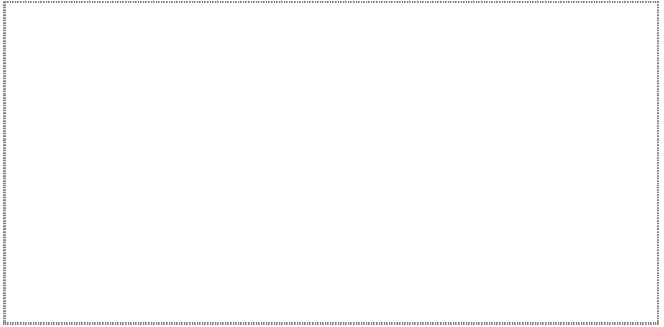
Résultats. La durée médiane de suivi est de 45,5 mois [28,7-70,3]. Les modalités de la corticothérapie (posologie initiale, cinétique de décroissance, durée de traitement) ne diffèrent pas. Il n'a pas été observé de différence significative en termes de rechutes, de rechutes majeures et de complications cardiovasculaires entre les deux groupes mais on constate une tendance à la hausse du taux de rechutes ($p = 0,20$) et de rechutes majeures ($p = 0,20$) chez les patients dont l'ACG est documentée. L'analyse des sous-groupes d'ACG n'a pas montré de différence en termes de rechutes et rechutes majeures, mais le groupe « ACG mixte » semble néanmoins se démarquer du groupe « ACG non documentée » en ce qui concerne les rechutes majeures ($p = 0,09$).

Conclusion. Il n'a pas été mis en évidence de différence en termes de taux de rechutes et de rechutes majeures entre les patients suivis pour une ACG non documentée et ceux dont l'ACG est documentée, du fait d'un manque de puissance en raison d'un faible effectif de patients dans le groupe « ACG non documentée ». L'inclusion d'avantages de patients pourrait être nécessaire pour confirmer la tendance observée.

MOTS-CLES

Artérite à cellules géantes, Horton, Formes céphaliques, formes extra-céphaliques, Rechutes, Rechutes majeures

Vu, le Président du Jury,



Professeur Christian AGARD

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Olivier ESPITIA

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET