



HAL
open science

Description de l'efficacité des inhibiteurs du TNF alpha et du tocilizumab à moyen terme dans les formes sévères de maladie de Takayasu

Alexis Sauvage

► **To cite this version:**

Alexis Sauvage. Description de l'efficacité des inhibiteurs du TNF alpha et du tocilizumab à moyen terme dans les formes sévères de maladie de Takayasu. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03805733

HAL Id: hal-03805733

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03805733>

Submitted on 10 Nov 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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2020

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine
Spécialisée

Par

Alexis SAUVAGE

Le vendredi 16 octobre 2020

**Description de l'efficacité des inhibiteurs du TNF alpha et du
tocilizumab à moyen terme dans les formes sévères de maladie de
Takayasu.**

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Denis WAHL

Président et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD

Juge

Monsieur le Professeur Stéphane ZUILY

Juge

Monsieur le Docteur François MAURIER

Juge

Monsieur le Docteur Tristan MIRAULT

Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESim : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE - Alain LE FAOU - Thierry MAY Patrick NETTER - Luc PICARD - François PLENAT - Paul VERT -Jean-Pierre VILLEMOT – Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –

Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR –

Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY –
Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : (*Médecine d'urgence*)

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLÉ

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –
Professeur Yves JUILLIÈRE -

Professeur Batic POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWÈGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -
Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2° sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (*Médecine générale*)

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (*Histologie, embryologie, et cytogénétique*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN (stagiaire)

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD (stagiaire)

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH

3° sous-section : (Psychiatrie d’adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : (Pédiatrie)

Docteure Cécile POCHON (stagiaire)

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Éva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE (stagiaire)

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical
Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître, Président du Jury et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Denis Wahl

Professeur des universités et praticien hospitalier de Médecine Vasculaire,
Je vous remercie pour vos précieux conseils, pour votre patience et votre confiance.
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Roland Jaussaud

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Médecine Interne,
Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre patience.
Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Stéphane Zuily

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de médecine vasculaire,
Je vous remercie pour vos précieux conseils, votre sens du détail, votre patience et
votre confiance.
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Docteur François Maurier

Docteur en médecine interne,
Je vous remercie pour vos précieux conseils, votre goût de la transmission, de
l'histoire et de la géographie, votre sens de l'excellence et votre confiance. Veuillez
trouver ici l'expression de mon profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Docteur Tristan Mirault

Docteur en médecine interne et médecine vasculaire,
Je vous remercie pour votre accueil, vos précieux conseils, votre analyse critique de
la médecine, votre sens du détail, et pour votre patience et votre confiance. Veuillez
trouver ici l'expression de mon profond respect.

Au Dr Philippe EVON, maître dans l'art de la médecine, je suis fier d'avoir été l'un de vos élèves.

Au Dr Sabine REVUZ, grande prêtresse de la médecine interne. Merci pour tout.

Aux Drs Jean-François GUICHARD et Nathalie VERNIER, la médecine interne messine a encore de beaux jours devant elle.

Aux Drs Virginie DUFROST, Laura FILIPPETTI, Julien CAMPAGNE, et Thomas MOULINET, vous êtes une source d'inspiration.

Au Pr Emmanuel MESSAS, merci de m'avoir accueilli dans votre service.

Aux Drs Salma ADHAM et Michael FRANK, merci pour m'avoir accueilli dans votre bureau à l'ambiance si particulière et de m'avoir guidé dans l'univers des maladies vasculaires rares.

Aux Drs Joëlle DEIBENER-KAMINSKY, et Shirine MOHAMED, merci pour votre aide et vos conseils.

Aux Drs Assetou DIRRASSOUBA, Brigitte GILSON, Pascal BINDI et Jean-François ROCHE, merci pour ce semestre en néphrologie et médecine interne si riche d'enseignement.

Aux Drs Marie-Pierre RAPT et Victor BONNAT, merci pour votre accueil, votre bienveillance, et votre goût des autres.

A Raphaëlle, parce que tu es là, parce que tu es unique, parce que tu es tout.

A mes parents, sans vous rien n'eut été possible. Merci d'être là. Merci de m'avoir apporté tout votre amour. Merci de m'avoir soutenu et supporté depuis toutes ces années.

A mon frère, si loin, si proche, si différent. Je me suis construis en grande partie grâce à toi. Je te dis merci pour tout.

A Florence et aux mouflettes, Mia et Anna.

A mamie Denise. A mes grands-parents qui ne sont plus là, Jacques, Nelly et Jean-Marie.

A Michelle et Michel, ma famille nogentaise.

A toute ma famille, merci pour votre soutien.

A Florence et Eric, Baudouin et Louis, merci pour votre soutien.

Aux tourangeaux, Brice, Clément, François, Maxime et Mikail. La crème de la crème. Merci pour toutes ces années passées et à venir.

A Astrid et Amélie, mes sous-colleuses préférées.

A Piotr, merci pour ton humour sans égal et ton aide précieuse.

Aux Barisiens, Narcisse et Alexandre, mes 1ers co-internes de rêve !

Aux Verdunois, Hugo, Isa, Anne-Laure, Clément, Sahar, Tancrede, Maeva, Victor, Magali. A nos soirées !

A mes co-internes d'hématologie, Romain, Lucianne, Hélène, Caroline, Samantha, et Théo.

A mes co-internes de réa, Chloé, Flora, Orianne, Mehdi et Paul(s). Merci pour le baby et le golf.

A mes co-internes messins, Roxane et Paul. Merci pour ce semestre rallongé, une aubaine que ce fut avec vous !

A mes co-internes parisiens, Roxane, Louise, Julie, Ryan, Compagnon, Gaëlle, Alexandre, Mickaël.

A mes chers HGE mais pas que, Marie, Benjamin, Lucie, Rémy, Mathilde, Simon et Florine.

Merci pour ces 5 années mémorables d'internat. Merci à tous ceux que j'ai oublié...

A Alexandre Yersin, parce que ce n'est pas une vie que de ne pas bouger.

« La vie est courte, l'art est long, l'occasion fugitive, l'expérience trompeuse, le jugement difficile »

Hippocrate.

« Si vous écoutez attentivement le patient, il vous donnera le diagnostic »

William Osler.

« Si vous possédez une bibliothèque et un jardin, vous avez tout ce qu'il vous faut »

Cicéron.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être

fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	15
I. INTRODUCTION	17
II. LA MALADIE DE TAKAYASU	18
1. Historique	18
2. Définition	20
3. Epidémiologie	21
4. Physiopathologie et étiologie	22
5. Anatomopathologie	28
6. Diagnostic	31
7. Evolution et facteurs pronostics	39
8. Complications	41
9. Grossesse	42
10. Traitement	42
11. La place des biothérapies	48
11.1. Rationnel physiopathologique	48
11.2. Revue de la littérature : maladie de Takayasu et traitement par anti-TNF alpha et/ou tocilizumab	49
III. ARTICLE	53
Introduction	53
Matériels et méthodes	54
Résultats	56
Discussion	60
Conclusion	64
Annexes	65
Figures et tableaux	70
IV. DISCUSSION	85
V. BIBLIOGRAPHIE	90

ABREVIATIONS

6-MMP : 6 méthyl mercaptopurine

6-TGN : 6-thioguanine

AAP : antiagrégant plaquettaire

ADA : adalimumab

AMM : autorisation de mise sur le marché

ARM : angiographie par résonnance magnétique

AZA : azathioprine

CRP : protéine C réactive

CYC : cyclophosphamide

EBV : Epstein Barr virus

ECG : électrocardiogramme

EULAR : European League Against Rheumatism

GLM : golimumab

GM-CSF : granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

HLA : antigène des leucocytes humains (Human Leukocyte Antigen)

HTA : hypertension artérielle

IFN γ ; interféron gamma

IFX : infliximab

IGRA : interferon gamma release assay/test de détection de l'interféron gamma

IL : interleukine

IL-6R : récepteur de l'interleukine 6

IRM : imagerie par résonance magnétique

MMF : mycophénolate mofétil

MT : maladie de Takayasu

MTX : méthotrexate

NIH : National institute of health

PNDS : protocole national de diagnostic et de soins

RTU : recommandation temporaire d'utilisation

SUV : standardized uptake value

TA : Takayasu arteritis

TB : tuberculose

TCR : récepteur des cellules T

TCZ : tocilizumab

TDM : tomodensitométrie

TEP au FDG : tomographie par émissions de positrons au 18-fluorodéoxyglucose

TPMT : thiopurine S-méthyltransférase

TLR : récepteur de type Toll/Toll-like receptors

TNF α : tumoral necrosis factor α

TSA : troncs supra-aortiques

VS : vitesse de sédimentation

I. INTRODUCTION

La maladie de Takayasu (MT) est une vascularite des gros vaisseaux. C'est une maladie rare qui atteint préférentiellement les femmes avant 50 ans. Elle se caractérise par une phase active inflammatoire et une phase inactive dite occlusive. Son diagnostic est évoqué devant l'association de signes généraux, systémiques, et ischémiques. Il existe fréquemment un syndrome inflammatoire biologique. Les examens d'imagerie utiles au diagnostic et au suivi sont l'échographie-doppler artériel, l'angioscanner, l'angiographie par résonance magnétique (ARM) et la tomographie par émissions de positrons au 18-fluorodéoxyglucose (TEP au FDG). Le traitement en phase inflammatoire fait appel à la corticothérapie, aux immunosuppresseurs classiques (méthotrexate (MTX), mycophénolate mofétil (MMF), azathioprine (AZA)) ainsi qu'aux biothérapies (anti-TNF alpha et anti-IL6R) pour les formes les plus sévères. L'évaluation de la réponse thérapeutique se base sur la clinique, la persistance ou non de syndrome inflammatoire biologique et la recherche d'inflammation pariétale en TDM, IRM et TEP.

Les biothérapies représentées par les anti-TNF alpha et les anti-IL6R sont maintenant largement répandues dans cette pathologie. L'EULAR recommande leur utilisation en 2^{ème} intention en cas de rechute sous corticothérapie et immunosuppresseur ou en cas de maladie réfractaire¹.

L'utilisation du tocilizumab (biothérapie anti-IL 6R) repose sur un essai randomisé contrôlé versus placebo, l'étude TAKT², statistiquement non significative sur le critère de jugement principal, ainsi qu'une série monocentrique prospective chinoise³ et plusieurs séries rétrospectives⁴⁻⁸.

L'utilisation des anti-TNF alpha repose quant à elle sur une étude prospective ouverte positive⁹ et plusieurs séries rétrospectives ou case-reports⁹⁻¹⁸.

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive multicentrique évaluant la proportion de rémission, de rechutes et de maladie réfractaire chez des patients présentant une MT traitée par biothérapie anti-IL6R et/ou anti-TNF alpha pour une durée totale supérieure ou égale à 12 mois. L'objectif de notre étude était d'évaluer la survie sans rechute à 12 et 24 mois de traitement. Les objectifs secondaires étaient de décrire le nombre de patient en rémission soutenue, l'évolution des patients après arrêt du traitement, l'effet d'épargne cortisonique, l'incidence des complications vasculaires, et la tolérance.

II. LA MALADIE DE TAKAYASU

La maladie de Takayasu est une artérite inflammatoire chronique de cause inconnue qui atteint préférentiellement l'aorte, ses principales branches ainsi que les artères pulmonaires.

1. Historique

La première description connue pourrait avoir été réalisée en Europe.

En 1761, Giovanni Battista Morgagni, alors professeur d'anatomie à l'université de Padoue, décrit dans *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque*, le cas d'une femme de 40 ans, hospitalisée à plusieurs reprises au cours des six dernières années pour insuffisance respiratoire et dont le pouls radial n'est pas perceptible. La malade décède et Morgagni s'empresse de l'autopsier. Il découvrira des lésions aortiques avec un anévrisme de la partie inférieure de l'aorte thoracique. En revanche, les artères radiales ne présentent aucune anomalie visible.

19

En 1830, Rokushu Yamamoto décrit, dans un recueil de cas personnel intitulé *kitsuo idan* (figure 1), un patient de 45 ans qui présentait une fièvre, puis une abolition d'un pouls, tandis que l'autre pouls était faiblement perçu. Plus tard, il notait une abolition des pouls carotidiens, un amaigrissement important, enfin l'apparition d'une dyspnée. Le patient décédait après 11 années de suivi.

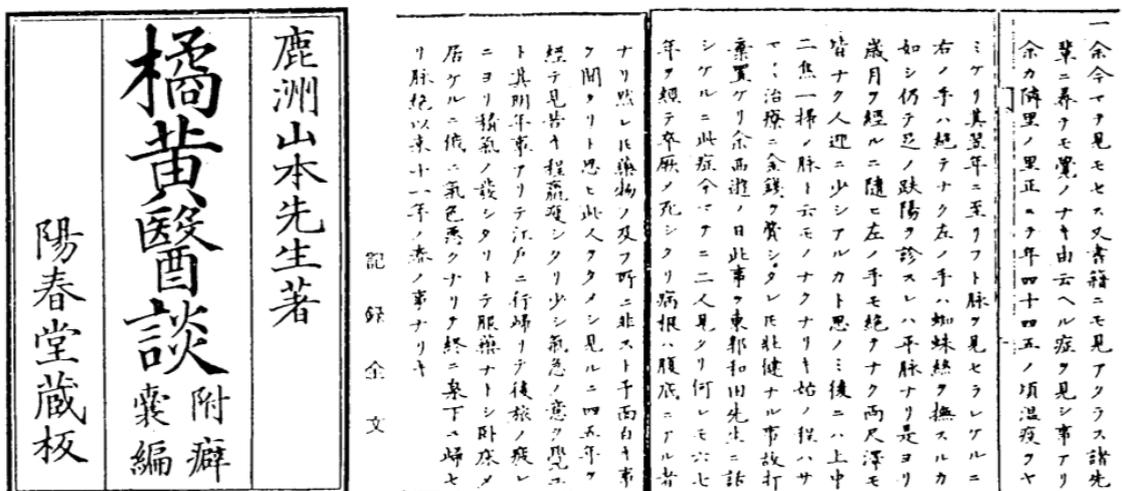


Figure 1. *Kitsuo idan* de Rokushu Yamamoto en 1830.

En 1856, Le chirurgien anglais W.S. Savory rapporte une observation clinique et anatomopathologique analogue qui est publiée dans les Annales de Médecine et de Chirurgie de Londres sous le nom de maladie de la crosse aortique.

En 1905, Mikito Takayasu, un ophtalmologue japonais, décrit, lors du 12^{ème} congrès annuel de la société japonaise d'ophtalmologie, le cas d'une jeune patiente de 21 ans qui présente une rétinopathie ischémique avec anastomose artérioveineuse en couronne (figure 2). Katsutomo Onishi et Tsurukichi Kagoshima, deux autres ophtalmologistes rapportent lors de ce même congrès 2 observations de femmes ayant les mêmes atteintes oculaires et qui en plus n'avaient pas de pouls radiaux.

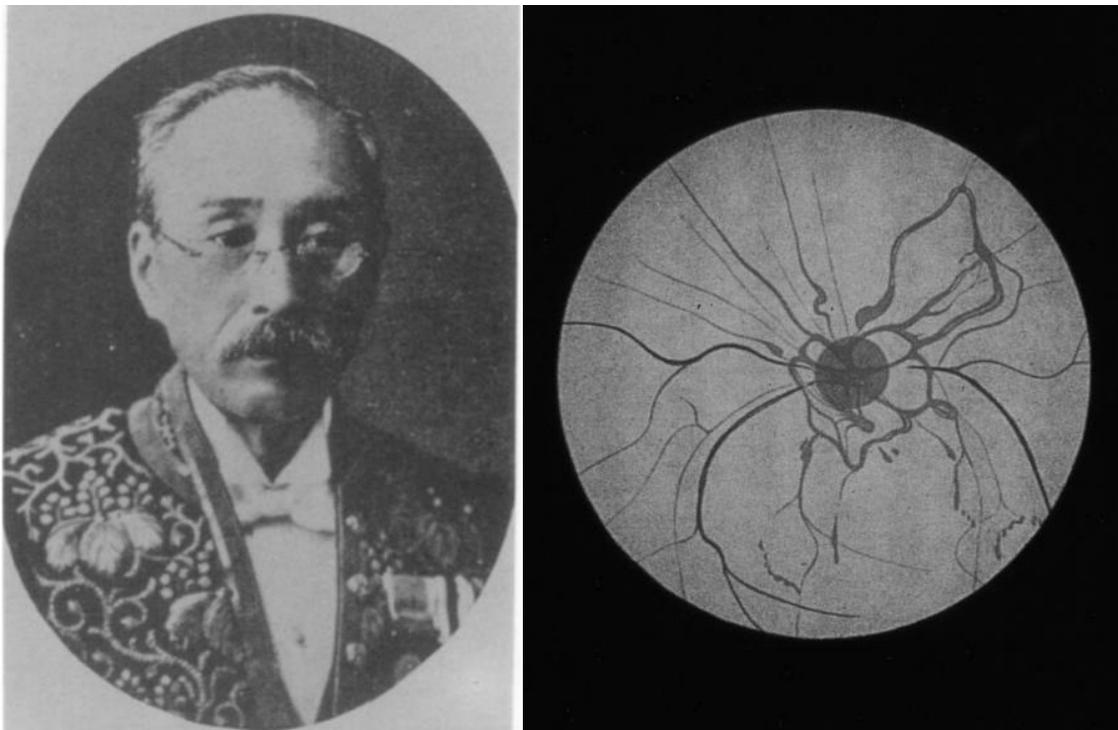


Figure 2. Mikito Takayasu et une illustration de rétinopathie ischémique avec anastomose artérioveineuse en couronne.

En 1940, Kunio Ohta décrit histologiquement pour la première fois une panartérite de l'aorte, de ses branches principales et des artères pulmonaires dans la revue d'anatomopathologie japonaise.

C'est en 1948 que Kentaro Shimizu et Keiji Sano donnent une description clinique détaillée de la maladie à partir d'une série de 25 patients suivis entre 1908 et 1948 qu'ils proposent de nommer « Pulseless Disease ». Ils décrivent une triade clinique

évocatrice du diagnostic : abolition des pouls, anastomose en couronne de la vascularisation rétinienne et hypersensibilité sinocarotidienne.

En 1954, W.C. Caccamize et Kunio Okuda tentent d'imposer le nom de « Maladie de Takayasu ». Mais ils ne font pas l'unanimité au Japon où subsistent aussi les noms de « Truncoartérite oblitérante » et « Thromboartériopathie occlusive ».

C'est finalement en 1975 que le comité de recherche de la santé japonais propose le nom de « maladie de Takayasu » en hommage à Mikito Takayasu.²⁰⁻²²

2. Définition

La MT est une aorto-artérite inflammatoire et granulomateuse chronique d'étiologie inconnue qui peut intéresser de façon segmentaire ou diffuse l'aorte, ses branches principales (coronaires, carotides, sous-clavières, vertébrales, rénales, iliaques) ainsi que les artères pulmonaires.²³

La MT est une vascularite des gros vaisseaux d'après la nomenclature de Chapell Hill de 2012.^{24,25}

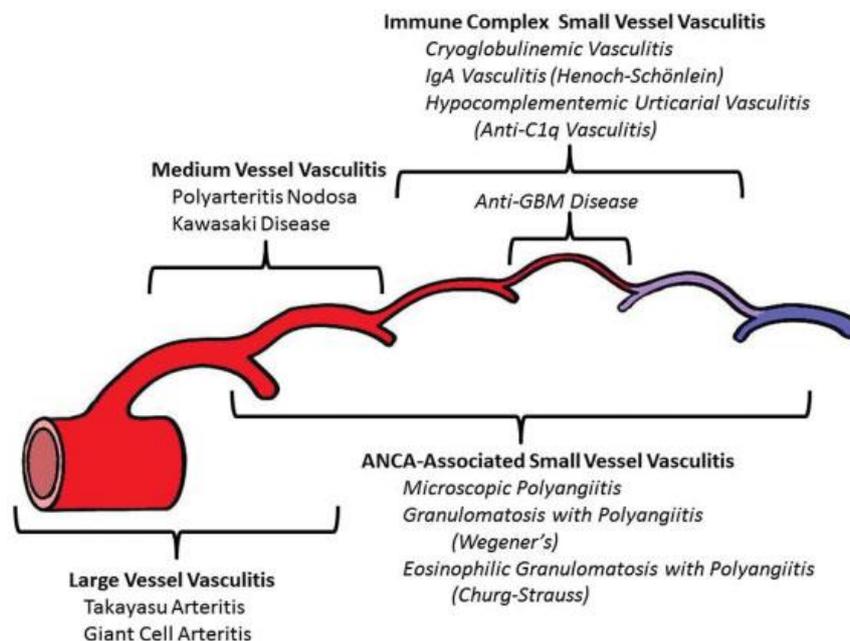


Figure 3. Classification des vascularites selon la nomenclature de Chapel Hill 2012.

3. Epidémiologie

La MT est une maladie vascularite rare. Elle est ubiquitaire. La maladie est plus fréquente en Asie et notamment au Japon, en Amérique du sud et dans les pays du pourtour méditerranéen.

Incidence. Du fait de la rareté de la maladie, les données épidémiologiques sont limitées. Selon diverses études, l'incidence de la MT est estimée entre 1 et 2/1000000 au Japon, 2,2 au Koweït, et 2,6 dans le Minnesota aux USA. En Europe, plusieurs études ont estimé ce taux de 0,4 à 1,3/1000000. Plus récemment, deux études turques rapportaient un taux de 1,1/1000000 dans l'ouest de la Turquie et 3,4/1000000 dans le nord-ouest.

Prévalence. Elle est estimée à 40 par million au Japon à partir d'un registre national hospitalier. Sur une série autopsique, la prévalence estimée était plus élevée à 1 pour 3000, suggérant un sous-diagnostic de la maladie en partie en rapport avec des formes paucisymptomatiques. Au Koweït, également à partir d'un registre national, la prévalence était de 7,8 par million. Au Royaume-Uni elle était estimée entre 4,7 et 7,1 par million selon les registres pour une période allant de 2000 à 2005. En Europe du nord, plus récemment, elle était estimée à 6,4 par million dans l'est du Danemark sur une période allant de 1990 à 2009 et à 8 par million dans le sud de la Suède pour la période 1997 à 2011. L'étude épidémiologique la plus récente réalisée en Europe du nord a été conduite sur un échantillon de 2,8 millions de personnes dans le sud-est de la Norvège. La prévalence était plus élevée que dans les autres pays européens à 25,2 par million selon les critères d'Ishikawa modifié et 22 par million selon les critères ACR 1990. Ce chiffre était bien plus élevé concernant les populations immigrées provenant d'Asie et d'Afrique, respectivement 78,1 et 108,3 par million. A Izmir dans l'ouest de la Turquie, on estime la prévalence de la MT à 14,7 par million tandis qu'une autre étude dans le nord-ouest de la Turquie estime cette dernière à 33 par million²⁶.

Age de survenue. La MT affecte principalement les sujets jeunes. Elle survient généralement entre 20 et 30 ans. Dans la classification ACR 1990 et dans la classification originale d'Ishikawa, l'âge < 40 ans est un critère diagnostique.

Toutefois la part des patients de plus de 40 ans n'est pas négligeable et varie selon les études de 9 à 32%, et celle des plus de 50 ans de 14 à 18,3% respectivement en Norvège et en France ²⁷. Récemment, une étude épidémiologique japonaise mettait en évidence que l'âge médian du début de la maladie chez un homme était significativement plus élevé que chez les femmes, 43,5 ans versus 34 ans ²⁸. La fait d'être un homme et d'avoir un âge de début de la maladie plus avancé augmentent la difficulté diagnostique et fait débattre du diagnostic différentiel avec l'artérite à cellules géantes.

Sex ratio. Les femmes sont plus fréquemment atteintes que les hommes avec un sexe ratio variant de 3/1 en Chine, Iran et Colombie à 11/1 en Europe du Nord et 12/1 en Turquie. Dans certaines populations la prédominance féminine est moins nette comme en Inde et en Israël avec un ratio de 1,6/1 et 1,8/1 respectivement. En France, ce ratio est estimé à 5/1 ²⁷.

4. Physiopathologie et étiologie

La MT est caractérisée par la présence de lésions inflammatoires de la paroi des gros vaisseaux. Au début de la maladie, en phase inflammatoire, on observe une réaction granulomateuse, laissant place dans sa phase plus tardive à une fibrose adventitielle, une prolifération des cellules musculaires lisses dans l'intima et qui *in fine* aboutira à la sténose artérielle. La physiopathologie exacte n'est pas entièrement connue, et l'on suppose que la cause est multifactorielle. Il s'agit d'une inflammation persistante en réaction à un antigène inconnu chez un sujet génétiquement prédisposé.

L'hypothèse infectieuse. Le lien le plus étudié est celui reliant la MT à la tuberculose (TB). Ce lien a été suggéré depuis la mise en évidence de lésions granulomateuses dans la MT, ainsi que la forte prévalence de TB chez ces patients^{29,30}. D'autres études ont décrit des cas de patients chez qui MT et TB étaient diagnostiquées de façon concomittante^{31,32}. De plus, il est constaté la fréquente positivité de l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine lorsqu'elle est pratiquée³³. Enfin et plus récemment, Soto et al. ont détecté la séquence de deux gènes de *Mycobacterium tuberculosis* et *bovis*, IS6110 et HupB, dans la paroi aortique de patients atteints de MT³⁴. Néanmoins, plusieurs autres études n'ont pas réussi à

confirmer ce lien. Arnaud et al. n'ont pas mis en évidence de trace de *Mycobacterium tuberculosis* malgré trois méthodes différentes sur des prélèvements artériels réalisés chez 10 patients atteints de MT, dont 5 patients avec maladie active et 5 avec maladie inactive³⁵. Par ailleurs, dans une étude brésilienne, Carvalho et al. n'ont pas retrouvé de séquence de gène de IS6110, HSP-65 ou 16s RNA sur 32 prélèvements sanguins et 10 prélèvements artériels de patients atteints de MT³⁶. Enfin, une étude rétrospective multicentrique turque n'a pas mis en évidence de différence significative pour le diagnostic d'infection tuberculeuse latente par test de libération d'interféron gamma (IGRA) chez les patients atteints de MT comparé à un groupe contrôle plus jeune³⁷. D'autres agents pathogènes ont fait l'objet de petites études ou de rapports de cas, notamment streptocoques, spirochètes, *Chlamydia trachomatis*, et EBV sans preuve évidente de leur implication causale.

La génétique. L'association génétique la plus étudiée dans la MT concerne les gènes des allèles des molécules de HLA de classe I et II. La première association au sérotype HLA-B5 est décrite chez des patients japonais en 1977^{38(p5)}. Grâce aux techniques de séquençage à haut débit, l'association la plus forte mise en évidence concerne l'allèle HLA-B*52:01 qui a été identifié comme un gène de susceptibilité de la MT dans plusieurs populations. De plus, il serait associé à certaines caractéristiques cliniques de la MT, notamment l'insuffisance aortique, la dysfonction ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque, un début précoce de la maladie et les types non I de la classification internationale de Numano/Hata concernant la topographie des atteintes vasculaires³⁹. D'autres allèles ont été identifiés avec une association moins forte et pour certains uniquement dans des populations particulières comme les HLA-B*39 et HLA-B*67:01 au Japon, HLA-B*13:02 en Turquie, Amérique et Europe, HLA-B*51 en Inde. Concernant les molécules de HLA de classe II, HLA-DRB1*07 est retrouvé chez des patients chinois et serait associé à un âge de début précoce de la maladie. HLA-DPB1*09:01 et HLA-DRB1*15:02 sont également associés à la MT au Japon, mais leur fréquence d'association pourrait être en partie expliquée par la présence de l'allèle HLA-B*52:01 du fait d'un déséquilibre de liaison. Il en est de même concernant les gènes HLA-Cw*12:02, CCHCR1 et HLA-B/MICA.

En dehors des gènes du groupe HLA, d'autres associations génétiques ont été mises en évidence, notamment sur des gènes de régulation de la réponse immunitaire et

des gènes ayant un rôle pro-inflammatoire. En 2015, grâce à une étude d'association pangénomique, il a été mis en évidence une association entre MT et certains loci de gènes de régulation de la réponse immunitaire tel que RPS9/LILRB3 et le gène de l'IL-6 (cible du tocilizumab) dans 2 cohortes turque et étas-unienne⁴⁰. Une équipe mexicaine a quant à elle mis en évidence l'existence de polymorphismes sur les gènes de l'IL-1B et l'IL-1RN dans une population mexicaine de patients atteints de MT. D'autre part, une méta-analyse concernant des cohortes turque, européenne et états-unienne ainsi qu'une étude japonaise a confirmé une association entre le gène codant l'IL-12B et la MT. L'IL12B code pour la sous-unité p40 des cytokines pro-inflammatoires IL-12 et IL-23 dont l'association a déjà été décrite dans les spondyloarthropathies et la maladie de Crohn. La sous-unité p40 est la cible de l'ustékinumab^{41,42}.

Le système immunitaire. Sur le plan histologique, au cours de la phase inflammatoire, la paroi artérielle est le siège d'un infiltrat composé de cellules dendritiques, macrophages, cellules géantes et de cellules lymphoplasmocytaires.

Le rôle clé des lymphocytes T. Chez les patients présentant une MT, l'étude du sang périphérique a mis en évidence que les lymphocytes T étaient présents à l'état activés, avec un ratio CD4+/CD8+ augmenté ainsi qu'un nombre accru de lymphocytes T HLA-DR circulants^{43,44}. Ces lymphocytes ont préalablement été sensibilisés à un antigène aortique comme en témoigne leur cytotoxicité *in vitro* contre des cellules endothéliales de tissu de cordon ombilical humain et leur prolifération lorsqu'ils sont exposés à des antigènes provenant de tissu aortique comparé aux témoins^{43,45}. L'analyse de l'expression des transcrits de TCR des cellules T infiltrées dans la paroi aortique a mis en évidence un profil oligoclonal, une restriction de l'hétérogénéité de l'expression des TCR ainsi que la présence de molécules de costimulation dans la paroi artérielle suggérant une activation lymphocytaire induite par un antigène présent dans la paroi aortique^{46,47}. L'activation des lymphocytes T se fait via les cellules résidentes de la paroi artérielle, les cellules dendritiques et requière un premier signal d'activation par l'engagement du TCR via le complexe formé par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité-antigène présenté par les cellules dendritiques et un second signal de costimulation nécessitant l'interaction de CD80, CD86 avec CD28 et CTLA-4 (cible de

l'abatacept)⁴⁸. Le recrutement des lymphocytes dans la paroi artérielle est permis par l'expression accrue de molécules d'adhésion sVCAM1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1) et ICAM1 (intercellular adhesion molecule-1). L'expression des molécules HLA-1 et 2 dans le tissu aortique facilite la reconnaissance et l'adhésion des lymphocytes infiltrant la paroi vasculaire. Il a été constaté également des taux élevés d'endothéline1, un puissant peptide vasoconstricteur impliqué dans la dysfonction endothéliale et le remodelage vasculaire. Enfin, des taux élevés de VEGF (vascular endothelial growth factor) ont été mesurés. Ces modifications aboutissent *in fine* à une néovascularisation adventitielle et au recrutement de cellules inflammatoires⁴⁹.

Les lymphocytes NK (Natural Killer) et T gamma delta semblent également jouer un rôle dans l'atteinte vasculaire par l'expression puis la sécrétion de perforine directement à la surface des cellules vasculaires.

La mort cellulaire. L'infiltrat cellulaire dans le tissu aortique comporte des macrophages, des lymphocytes T CD4+ helper, des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques ainsi que des lymphocytes T gamma delta et NK^{50,51}. Ces deux dernières cellules ont un rôle important dans l'apoptose via plusieurs voies de signalisation. L'anticorps anti-annexine-V induit l'apoptose des cellules endothéliales via un mécanisme d'ADCC (antibody dependant cytotoxicity) médié par les cellules NK. L'apoptose est également médiée par l'interaction entre les cellules immunitaires présentant le récepteur NKG2D (natural killer group 2D), lymphocytes NK et T gamma delta, et son ligand MICA (Major histocompatibility class I Chain-related A) présent sur les cellules cibles⁵².

Les récepteurs de type Toll (TLR). De manière intéressante, Pryshshep et al. ont mis en évidence un profil d'expression différent des TLR selon la topographie de l'arbre artériel. Ainsi, les TLR-2 et 4 semblent ubiquitaires tandis que TLR-7 et 9 sont presque absents. Les TLR-1, 3, 5, 6 et 8 sont différemment exprimés (figure4). Par exemple TLR-3 est présent dans la paroi aortique et carotidienne, absent des parois des artères temporales, sous-clavières, iliaques et mésentériques. A l'inverse TLR-8 est absent de la paroi aortique et des artères mésentériques⁵³. Des ligands de TLR-4 et 5 vont ainsi permettre l'activation des cellules dendritiques vasculaires leur

permettant d'acquérir un phénotype mature et d'activer les lymphocytes T dans les organes lymphoïdes secondaires⁵⁴.

L'hypothèse du mimétisme moléculaire. Actuellement, l'antigène susceptible de déclencher l'activation du système immunitaire n'est pas connue. Cependant, plusieurs études ont mis en avant l'hypothèse d'une réponse immunitaire vis-à-vis d'une protéine du groupe des Heat-Shock protein (HSP) d'origine mycobactérienne, la HSP65. HSP65 est également connue pour être une cible des lymphocytes T Gamma Delta, pour être présente dans la paroi artérielle, et présenter des homologues avec HSP60, une protéine humaine. Moraes et al. ont rapporté une importante réactivité lymphocytaire ainsi qu'une production accrue d'interféron gamma (IFN γ) chez un patient atteint de MT comparé à un groupe contrôle après stimulation par *Mycobacterium tuberculosis*⁵⁵. Aggarwal et al. ont mis en évidence une réponse immunitaire humorale significativement plus élevée aux antigènes de *Mycobacterium tuberculosis* et en particulier HSP65 chez les patients présentant une maladie de Takayasu que chez les contrôles⁵⁶. Enfin, Kumar Chauhan et al. ont mis en évidence chez les patients présentant une MT, une activation lymphocytaire T CD4+ et la présence d'anticorps anti-HSP65 d'isotype IgG, et d'anticorps anti-HSP60 en réponse à la mise en contact avec HSP65 et HSP60⁵⁷. Toutefois, HSP65 n'est pas spécifique de *Mycobacterium tuberculosis*.

Le rôle des cytokines. L'interleukine-6 (IL6) joue un rôle important dans la physiopathologie de la MT avec l'IL1 β , l'IL21 et l'IL23 dans la différenciation des lymphocytes T en cellules T de type 17 helper (Th17). Les lymphocytes Th17 exercent leurs effets proinflammatoires par le biais du relargage de nombreuses cytokines dont l'IL8, IL17, IL21, IL22, CCL20 et GM-CSF.

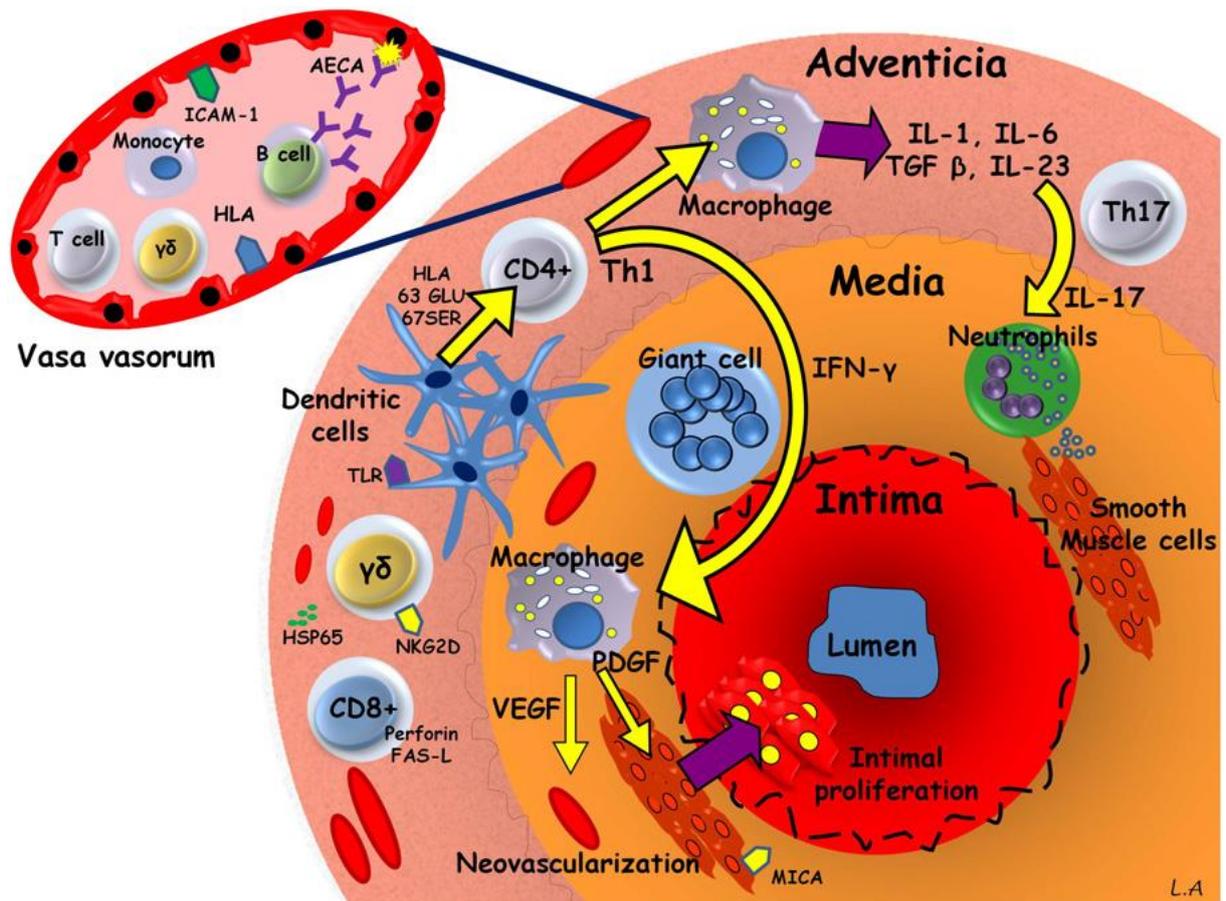


Figure 4. Schéma résumé de la physiopathologie de la MT.

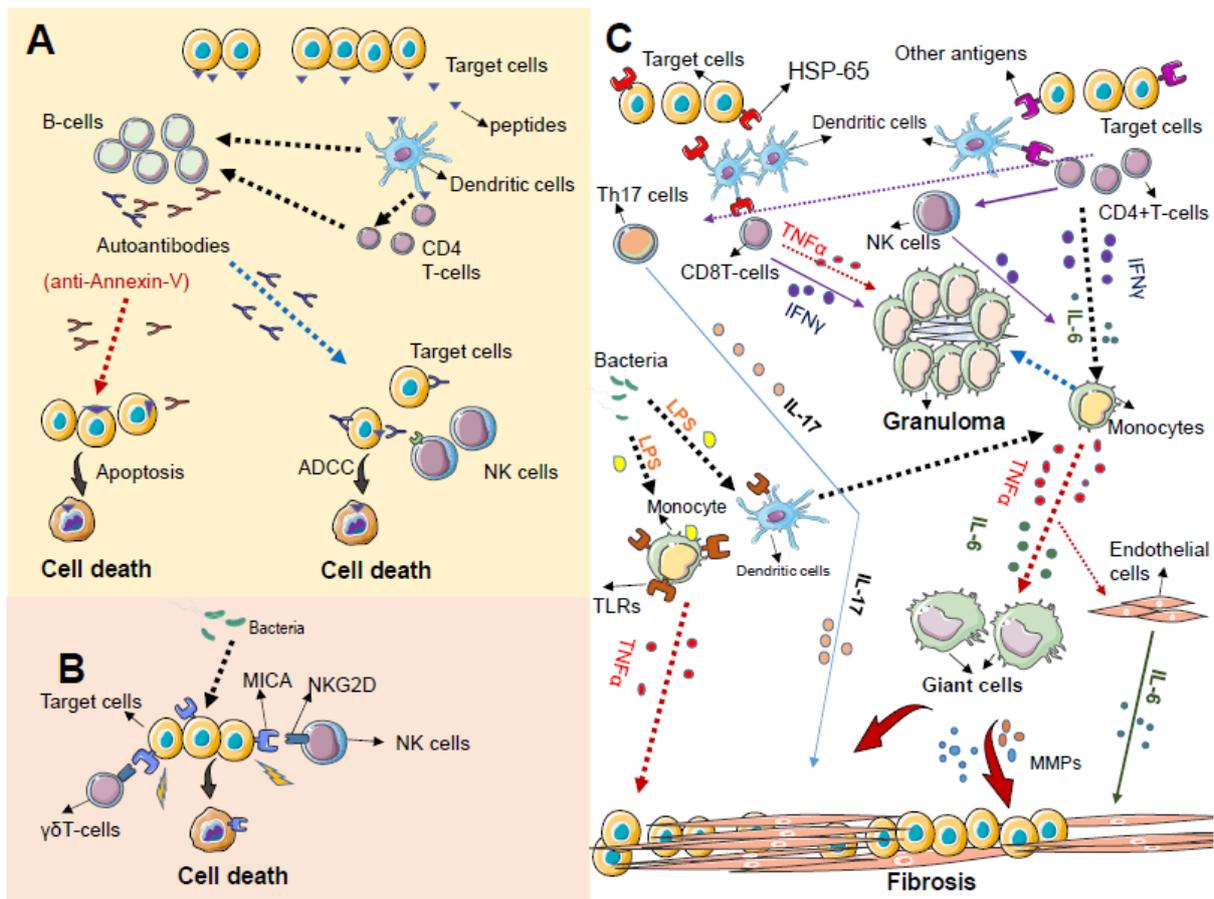


Figure 5. Implication du système immunitaire dans la physiopathologie de la MT.

A. Reconnaissance, présentation de l'antigène par les cellules dendritiques aux lymphocytes T et B et mort cellulaire médiée par le mécanisme d'ADCC via la sécrétion d'anticorps anti-annexine et la cytotoxicité directe des cellules NK.

B. Mort cellulaire médiée par l'interaction MICA/NKG2D.

C. Formation du granulome et de la fibrose.

5. 5. Anatomopathologie

Les lésions d'artérite sont segmentaires et focales au niveau de l'aorte et de ses principales branches. Elles prédominent à la partie externe de la paroi artérielle, au niveau de la média et de l'adventice.

A la phase aiguë, la paroi artérielle est le siège d'un infiltrat lymphoplasmocytaire colocalisé avec des cellules dendritiques. Des cellules géantes peuvent être observées, toutefois en moindre quantité que dans l'artérite à cellules géantes. Les

lamelles élastiques de la média sont dissociées et la limitante élastique interne est en générale préservée. Ce processus d'élastophagie est responsable de la formation d'anévrismes.

A la phase chronique, l'évolution des lésions est marquée par la constitution d'un tissu fibreux des trois tuniques vasculaires responsable de sténoses scléreuses par épaissement pariétal important. La composante cellulaire est pauvre. Le degré de prolifération intimale et de sclérose médio-adventicielle est proportionnel à la durée et l'importance de la poussée inflammatoire. La lumière artérielle peut rarement être le siège de thrombose⁵⁸.

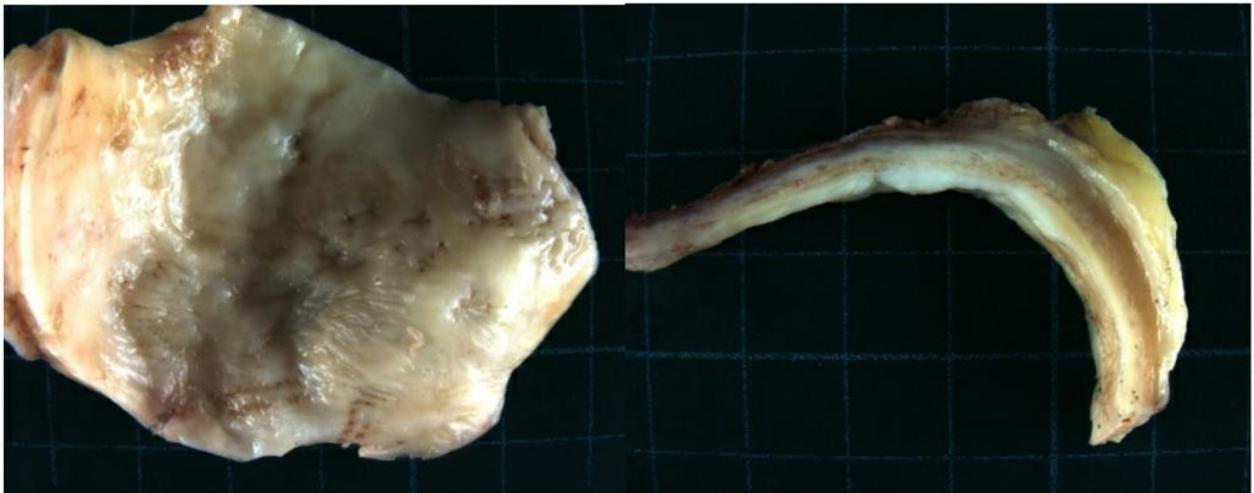


Figure 6. Aspect macroscopique d'un fragment d'aorte ascendante.

Histologie :

Paroi artérielle élastique. L'intima est considérablement épaissie par une hyperplasie myo-intimale fibreuse sans athérosclérose ni inflammation. Atrophie de la media qui présente une importante surcharge mucoïde intralamellaire diffuse, associée à une importante perte en cellules musculaires lisses et en fibres élastiques. L'atteinte des fibres élastiques et des cellules musculaires lisses prédomine nettement à la partie externe de la media en continuité avec la fibrose adventicielle. Il existe une importante infiltration inflammatoire de la media, de distribution très hétérogène, essentiellement mononucléé avec quelques zones riches en plasmocytes.

Présence d'exceptionnelles cellules géantes. L'adventice est très épaissie fibreuse et comprend de multiples îlots lymphoïdes tertiaires et des vasa vasorum épaissis.

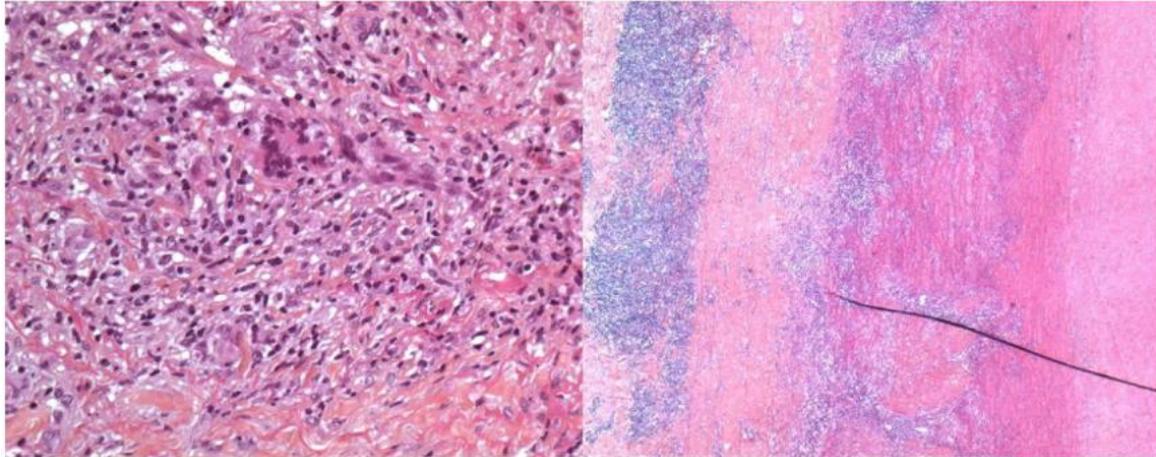


Figure 7. Aspect histologique d'un fragment d'aorte ascendante.

Histologie :

Paroi artérielle élastique. Intima très épaissie par une hyperplasie myo-intimale fibreuse sans athérosclérose ni inflammation. La media présente une importante perte en cellules musculaires lisses et en fibres élastiques prédominant à la partie externe de la media au contact avec la fibrose adventicielle. Absence d'inflammation dans la media. L'adventice est fibreuse, sans inflammation chronique ni modification des vasa vasorum.

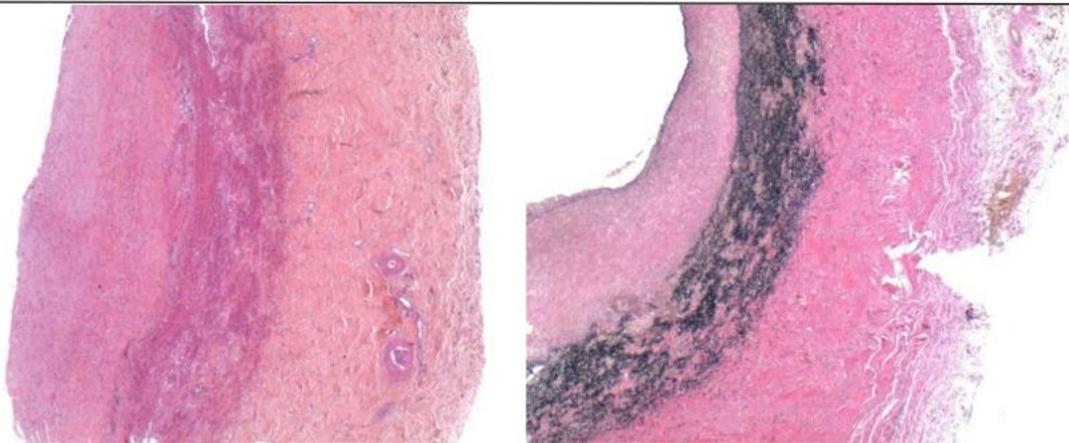


Figure 8. Aspect histologique d'un fragment de carotide gauche.

6. Diagnostic

Il est classiquement décrit au cours de l'évolution de la maladie deux phases. La première phase est une phase inflammatoire systémique ou phase pré-occlusive caractérisée par la présence de signes généraux et de signes vasculaires inflammatoires pouvant passer inaperçus et évoluer à bas bruit. La seconde phase est froide ou phase occlusive, conséquence de sténoses, occlusions, dilatations ou anévrismes de l'aorte et de ses principales branches de divisions. Ces deux phases peuvent coexister.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de lésions vasculaires caractéristiques en imagerie chez des sujets de moins de 50 ans et le plus souvent de sexe féminin. La présence de signes cliniques évocateurs et/ou d'un syndrome inflammatoire biologique n'est pas obligatoire pour porter le diagnostic de MT mais renforce la conviction⁵⁹.

Le délai diagnostic à partir du début de la symptomatologie est généralement compris entre 10 et 15 mois²³.

Les circonstances diagnostiques. La MT peut se révéler par le biais de l'apparition d'une douleur sur un trajet vasculaire, telle que les carotidodynies, la claudication d'un membre, des signes de bas débit cérébral tels que des vertiges, céphalées, diplopie, amaurose fugace, syncope. Elle peut se révéler aussi par les conséquences de sténose/occlusion artérielle comme une asymétrie tensionnelle, l'abolition d'un pouls, un angor digestif, la découverte d'un souffle cervical, sous-clavier ou sur tout autre trajet artériel. L'hypertension artérielle (HTA) rénovasculaire est également un mode de révélation.

La MT peut être diagnostiquée à l'occasion de la réalisation d'un examen d'imagerie prescrit pour un autre motif et révélant une aortite, un épaississement pariétal, une sténose ou un anévrisme sur les troncs supra-aortiques ou d'autres branches aortiques, ou encore une coronarite ostiale. Parfois, le patient entre dans la maladie par le biais d'une complication à type d'accident vasculaire cérébral, de syndrome coronarien aigu, d'hypertension artérielle maligne ou de dissection aortique.

Les signes généraux. Ils sont généralement présents au cours de la phase inflammatoire systémique et associent la fièvre, l'asthénie, l'amaigrissement, des

arthralgies et des myalgies. Des manifestations cutanées à type d'érythème noueux, de *pyoderma gangrenosum* peuvent se rencontrer de même que des manifestations ophtalmologiques à type d'épisclérite, ou d'uvéite antérieure^{58,59}.

Les manifestations cardiovasculaires. On distingue les signes vasculaires inflammatoires et les signes vasculaires ischémiques conséquences des sténoses, et occlusions artérielles.

Les douleurs sur un trajet artériel sont les principaux signes vasculaires inflammatoires. La plus caractéristique est la douleur cervicale le long du trajet carotidien ou carotidodynie.

Les signes vasculaires ischémiques dépendent de la localisation de l'atteinte artérielle. Les patients peuvent être asymptomatiques ou présenter des signes d'ischémie d'aval. L'atteinte de l'arche aortique et de ses branches est la plus fréquente. L'atteinte axillo-sous-clavière décrite classiquement comme post-vertébrale peut se manifester par une claudication de membre supérieur, un phénomène de Raynaud, la disparition ou la diminution d'un pouls sous-clavier, huméral, radial ou ulnaire, une anisotension en cas d'atteinte unilatérale d'artère sous-clavière, et un souffle sous-clavier. L'atteinte des troncs supra-aortiques (TSA) peut engendrer des signes de bas débit cérébral notamment au lever tels que des vertiges, céphalées, une diplopie, une amaurose voire une syncope. L'atteinte des TSA se complique rarement d'accident vasculaire constitué. En effet, du fait de l'évolution lente de la maladie, un réseau de suppléance se constitue. Il est alimenté par le polygone de Willis et le développement d'une « circulation collatérale de la partie distale de l'artère sous-clavière via l'anastomose des troncs thyroïdo-cervicoscapulaires droit et gauche ou l'anastomose du tronc cervico-intercostal et la carotide externe ipsilatérale » selon Mirault et al.⁵⁸ L'atteinte de l'aorte abdominale peut être responsable d'une claudication des membres inférieurs, rarement d'un angor digestif en cas d'atteinte du tronc coéliqua ou des artères mésentériques. Une hypertension artérielle peut résulter d'une atteinte uni ou bilatérale des artères rénales ou d'une pseudo-coarctation aortique (figure 9).

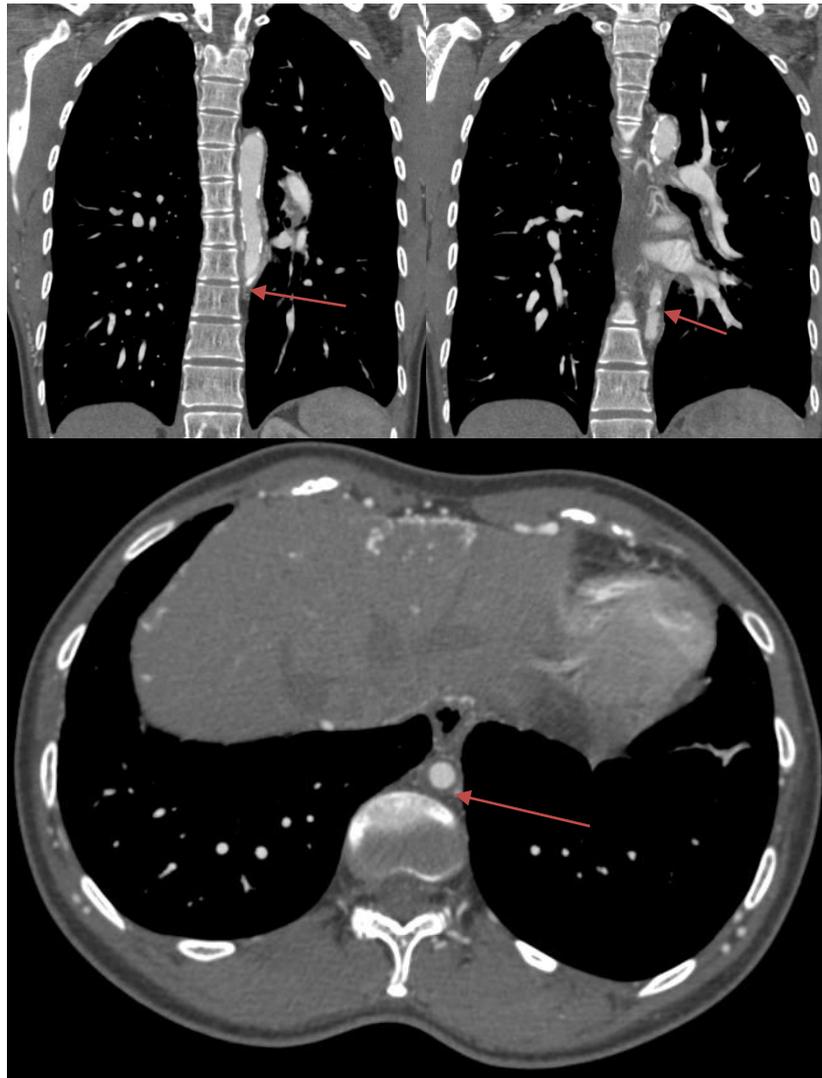


Figure 9. AngioTDM de l'aorte et pseudo-coarctation aortique (flèche).

L'atteinte cardiaque se manifeste par un angor voir un véritable syndrome coronarien aigu en rapport avec une coronarite ostiale. L'atteinte valvulaire aortique est secondaire à la dilatation ou à un anévrisme de l'aorte thoracique ascendante pouvant se compliquer d'insuffisance aortique aiguë et l'insuffisance cardiaque. « L'atteinte myocardique clinique est rare, mais des anomalies de perfusion sont fréquemment observées en scintigraphie au thallium (84%) et des rehaussements tardifs au gadolinium en IRM (26%) sans atteinte coronaire » d'après Mirault et al^{58,60,61}. Les péricardites et myocardites sont excessivement rares⁶².

L'atteinte pulmonaire résulte d'une atteinte des artères pulmonaires et peut se manifester par de la toux, une dyspnée, des hémoptysies. Mekinian et al. ont estimé à 50% la prévalence d'anomalies perfusionnelles en scintigraphie de ventilation-

perfusion et dont 67% des patients ayant une scintigraphie jugée positive était asymptomatique⁶³. Dans une étude récente, J. Gong et al. ont mis en évidence que les patients atteints de MT compliquée d'hypertension pulmonaire avaient une durée d'évolution significativement plus longue de leur maladie, et présentaient plus d'anévrismes et d'occlusions des artères pulmonaires que les patients sans hypertension pulmonaire⁶⁴.

Les manifestations extravasculaires. Les manifestations extravasculaires dans la MT ne sont pas rares. Sur une série de 268 patients coréens, Kwon et al. ont estimé leur prévalence à 19%. Les manifestations articulaires comprenant sacro-iliite et arthrite périphérique sont les plus fréquentes (11,9%), suivies des ulcérations buccales (8,6%), des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comprenant maladie de Crohn et rectocolite hémorragique (2,6%), de l'érythème noueux (1,5%) et de l'uvéite antérieure (0,7%). L'HLA-B27 a été recherché chez sept patients sur dix-neuf présentant une sacro-iliite, et n'était présent que chez un seul⁶⁵.

Examens paracliniques. A ce jour, nous ne disposons pas de marqueur biologique diagnostique ou d'anticorps spécifique à la MT. Lors de la phase inflammatoire, il existe fréquemment mais pas nécessairement un syndrome inflammatoire biologique caractérisé par une élévation de la CRP, de la vitesse de sédimentation (VS), du fibrinogène, de l'haptoglobine, de l'orosomucoïde et des α 2-globulines. La présence d'anticorps anti-cellules endothéliales ou anti-aorte n'est pas spécifiques à la MT⁶⁶.

L'imagerie de l'aorte et de ses principales branches permet de mettre en évidence à la fois une atteinte morphologique avec épaissement pariétal, sténose, dilatation, anévrisme, et une inflammation pariétale artérielle⁵⁹.

L'échographie-Doppler vasculaire permet de visualiser les artères périphériques et l'aorte abdominale. Elle permet d'évaluer la morphologie artérielle en mesurant l'épaisseur pariétale, en évaluant le degré de sténose et son retentissement hémodynamique, et en mesurant les éventuelles dilatations ou anévrismes artériels. Un long épaissement circonférentiel homogène sous la forme d'un halo hypoéchogène périvasculaire des artères carotides primitives, des artères sous-clavières post-vertébrales, de l'aorte abdominale ou des artères iliaques est évocateur du diagnostic de MT^{58,67}. Les principales limites de l'échographie-Doppler

sont l'absence de possibilité d'exploration de l'aorte thoracique, des artères coronaires et des artères pulmonaires ainsi que la variabilité inter-opérateur.

L'angioIRM ou ARM est recommandée en 1^{ère} intention en cas de suspicion de MT par l'EULAR afin d'évaluer l'inflammation pariétale en séquence T1 tardive et T2, ainsi que le retentissement sur la lumière artérielle en séquence T1⁶⁸. Selon Yamada et al. la sensibilité et la spécificité de l'ARM sont de 100%. Cependant, l'ARM a tendance à surestimer le degré de sténose/occlusion artérielle dans 7% des cas de cette étude⁶⁹. L'avantage de l'ARM est son caractère non irradiant pour des patients amenés à bénéficier de nombreuses imageries tout au long de leur parcours. Les inconvénients sont une accessibilité qui peut être restreinte selon les centres, des temps d'acquisition longs, et une tendance à surestimer les lésions de sténose.

L'angioTDM permet également de mesurer avec précision l'épaississement pariétal, le degré de sténose, la mesure de dilatation ou d'anévrisme artériel, et l'inflammation pariétale grâce au temps tardif. L'angioTDM doit comporter un temps artériel et un temps tardif, avec synchronisation sur l'ECG afin de bien évaluer l'épaississement de l'aorte ascendante (risque de faux positif sinon). Ses principaux avantages sur l'ARM sont un temps d'acquisition plus court, un meilleur détail anatomique et une lecture plus intuitive pour des médecins non radiologues⁶⁷. Ses principaux inconvénients sont la nécessité d'injection de produits de contrastes iodés avec un risque allergique non négligeable et une exposition aux radiations.

La TEP au FDG est le meilleur examen afin d'évaluer l'inflammation pariétale artérielle au diagnostic. Cette technique permet une analyse visuelle des signaux ainsi qu'une analyse semi-quantitative par rapport au degré de fixation hépatique. Ses principaux inconvénients sont l'accessibilité (variable selon les centres), son temps d'acquisition long, son coût (1200€), et l'absence de critères standardisés pour le diagnostic de MT.

L'angiographie est le meilleur examen pour évaluer la lumière artérielle et a permis d'établir la classification des atteintes artérielles de Numano/Hata en 6 types⁷⁰ (figure 10). Du fait de son caractère invasif et du risque non négligeable de complications, l'angiographie a été supplantée par les techniques d'imagerie plus modernes décrites ci-dessus. Elle reste utile avant un geste de revascularisation et en cas de nécessité de mesure de pression artérielle centrale.

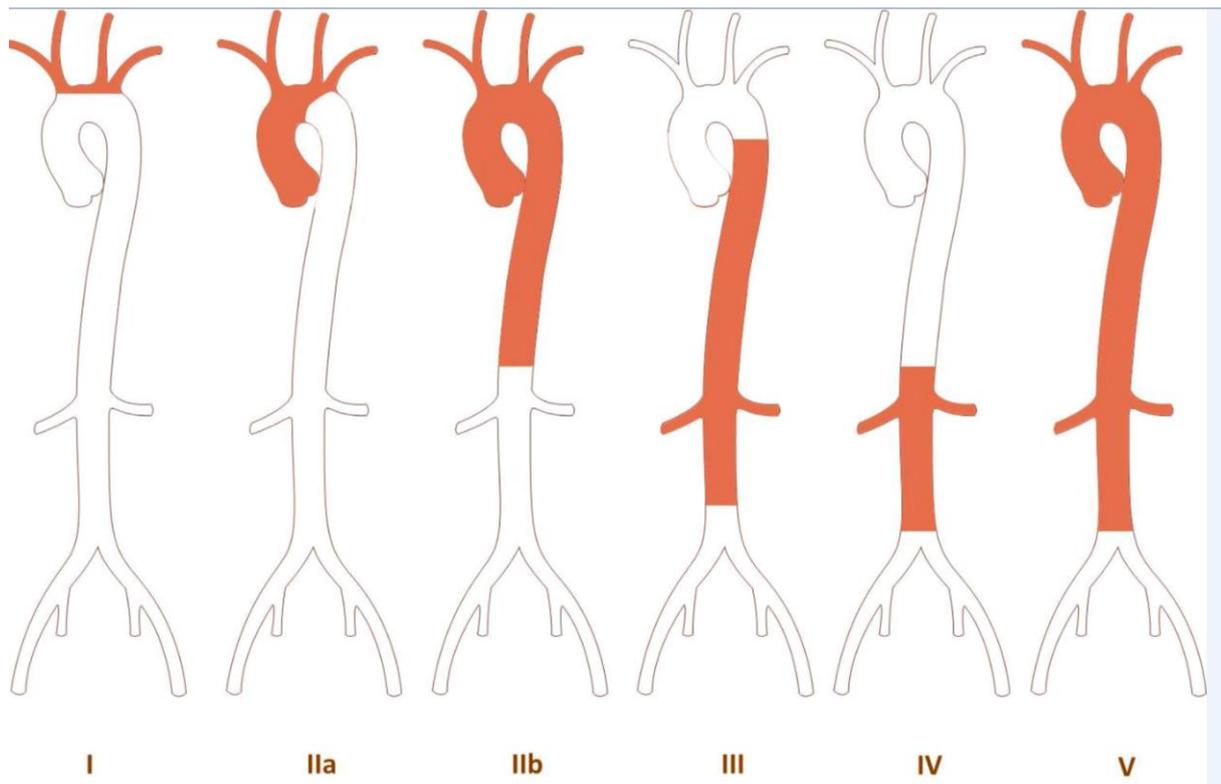


Figure 10. Classification angiographique de Numano/Hata en fonction de la localisation de l'atteinte artérielle. Type I : atteinte de la crosse de l'aorte. Type IIa : aorte ascendante, crosse de l'aorte et ses branches. Type IIb : aorte ascendante, crosse de l'aorte et ses branches, aorte thoracique descendante. Type III : aorte thoracique descendante, aorte abdominale et/ou artères rénales. Type IV : aorte abdominale et/ou artères rénales. Type V : IIb et IV.

Les examens d'imagerie utilisés au cours de la MT et leurs spécificités pour évaluer la morphologie et l'inflammation pariétale ont été résumé dans le PNDS de la MT⁵⁹ :

	Artériographie	EchoDoppler	Angio-TDM	Angio-IRM	TEP SCANNER
Sténose	+++	+++ (local)	+++	++	-
Epaisseur de paroi	-	+++ (local)	+++	++	-
Anévrisme	+++	+++ (local)	+++	+++	-
Inflammation de paroi vasculaire	-	+ (avec produit de contraste)	++	++	+++ *
Flux	+	+++ (local)	-	+++	-

Figure 11. Avantages et inconvénients des examens d'imagerie selon le PNDS.

Evaluation de l'activité de la maladie. L'évaluation de l'activité de la MT est difficile. Il n'existe pas de marqueurs fiables à 100%. L'évaluation clinique repose en partie sur des signes subjectifs comme les carotidodynies, l'apparition ou l'aggravation de douleurs, et l'existence de signes généraux telles que l'asthénie ou la présence d'arthromyalgies. A l'examen physique, on recherche des signes objectifs de progression avec la diminution ou la disparition d'un pouls, l'apparition d'un souffle vasculaire. Il existe une variabilité inter et intra-observateur de ces paramètres rendant l'évaluation difficile dans le temps.

Sur le plan biologique, les paramètres inflammatoires peuvent être élevés sans pour autant qu'il y ait une maladie active et inversement. Kerr et al. ont rapporté une élévation de la VS chez 44% de patients dont la maladie était inactive²³. A contrario, dans 30% des cas environ, la maladie peut être active en l'absence de syndrome inflammatoire. Par ailleurs ce chiffre ne concerne pas les patients sous TCZ, agent biologique inhibant la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation.

La pentraxine-3 est une protéine appartenant à la superfamille des pentraxines, dont fait également partie la CRP, synthétisée par les cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques et macrophages) et les cellules vasculaires en réponse à des signes pro-inflammatoires et à l'engagement du TCR, pourrait être un marqueur biologique d'activité de la MT intéressant⁷¹⁻⁷³. Son dosage n'est actuellement pas réalisé en routine.

L'imagerie permet d'identifier une progression ou la présence de nouvelles lésions artérielles à type de sténose, dilatation, anévrisme ou épaissement pariétal. Il reste difficile de distinguer des lésions actives de séquelles de poussées antérieures. L'activité inflammatoire peut être évaluée par l'étude du rehaussement pariétal en échographie de contraste, angioTDM avec temps tardif, angioIRM et TEP au FDG. Toutefois, la validité de ces examens pour évaluer l'activité inflammatoire pariétale reste controversée⁷⁴⁻⁷⁸. Par ailleurs, Youngstein et al. ont démontré qu'il persistait un hypermétabolisme péri-prothétique chez les patients atteints de MT en phase inactive ayant bénéficiés de la pose d'une endoprothèse avec une SUVmax moyenne de $4,21 \pm 1,46$, médiane 3. Cet hypersignal ne doit pas être interprété comme un signe d'activité de la MT et aboutir à un surtraitement⁷⁹.

Plusieurs scores d'activité ont été développés. Le score le plus utilisé est celui du National Institute of Health (NIH). La maladie est considérée comme active en présence de 2 critères ou plus parmi : aggravation ou apparition de (1) signes

systemiques, (2) élévation de la VS, (3) signes vasculaires ischémiques et/ou inflammatoires tels que la claudication, la diminution ou la disparition d'un pouls, des douleurs sur un trajet artériel (carotidodynie), un souffle vasculaire, une anisotension et (4) des lésions angiographiques caractéristiques²³.

D'autres scores d'activité ont été développés par la suite, comme le Disease Extent Index for Takayasu's Arteritis (DEI.Tak) dérivé du Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) et basé sur des critères cliniques sans inclure de critères de biologie ou d'imagerie, ainsi que l'Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010)⁸⁰⁻⁸².

Les critères de classification. Les critères de classification utilisés sont principalement les critères de l'American College of Rheumatology établis en 1990 (ACR 1990)⁸³ et les critères d'Ishikawa modifiés par Sharma⁸⁴ (tableaux 1 et 2).

Tableau 1. Critères ACR 1990.

Critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology

Critères ACR	
Âge de début \leq 40 ans	Diminution d'au moins un pouls brachial
Claudication des membres	\neq TA systolique $>$ 10 mmHg entre 2 bras
Souffles sur les artères sous-clavières ou l'aorte abdominale	Artériographie évocatrice (sténose ou occlusion des branches principales de l'aorte ou des artères proximales des membres sans athérosclérose, fibrodysplasie ou autres)

La présence de 3 critères chez une patiente ayant une vascularite a une sensibilité de 90,5 % et une spécificité de 97,8 %.

Tableau 2. Critères d'Ishikawa modifiés par Sharma en 1996.

Critères diagnostiques de Ishikawa/Sharma

Critères Ishikawa/Sharma	
<i>Majeurs</i>	
Symptômes typiques $>$ 1 mois (claudication, abolition pouls, fièvre, carotidodynies, amaurose, syncope, dyspnée, palpitations, troubles visuels)	Sténose ou occlusion de l'artère sous-clavière (artériographie) : droite ; gauche
<i>Mineurs</i>	
Carotidodynies	PA $>$ 140/90 mmHg
Insuffisance aortique	Atteinte des artères pulmonaires
VS $>$ 20 mm	Sténose ou occlusion (artériographie) : carotide interne gauche ; tronc brachiocéphalique ; aorte thoracique descendante ; aorte abdominale
Lésion coronaires chez un patient $<$ 30 ans en l'absence de dyslipidémie ou diabète	

La présence de 2 critères majeurs ou de 1 critère majeur + 2 mineurs ou de 4 critères mineurs suggère une forte probabilité de maladie de Takayasu (sensibilité 92,5 %, spécificité 95 %).

7. Evolution et facteurs pronostics

En 1994, Kerr et al. décrivaient une cohorte de 60 patients atteints de MT avec un suivi médian de 5,3 ans. Au cours de leur suivi, 45% des patients considérés en rémission ont présenté au moins une rechute. A 5 ans, le risque de rechute cumulée était de 55%²³.

En 1994, Ishikawa et al. décrivaient l'évolution à long terme de 120 patients japonais suivis entre 1957 et 1990. Le taux de survie globale à 15 ans était de 82,9%. Durant le suivi, 16 décès étaient comptabilisés dont 5 d'insuffisance cardiaque, 2 d'infarctus du myocarde, 4 d'accident vasculaire ischémique cérébral, 3 en post-opératoire et 2 décès d'autres causes. Deux tiers des décès survenaient dans les 5 premières années d'évolution et environ un tiers entre 10 et 15 ans d'évolution. L'âge médian des patients décédés était de 41 ans. Les facteurs prédictifs de mauvaise évolution étaient la présence d'une complication majeure (rétinopathie, hypertension artérielle sévère, insuffisance aortique, anévrisme aortique ou artériel), d'une progression de la maladie, d'un âge > 35 ans au diagnostic, et d'un délai > 2 ans entre le début des symptômes et le diagnostic. Après analyses statistiques, la combinaison complication majeure et maladie progressive avait un taux de survie de 43% à 15 ans. Les auteurs ont ensuite établi une classification pronostique en 3 stades selon l'existence d'une complication majeure, d'une maladie progressive et d'une VS < 20mm à la 1^{ère} heure avec un taux de survie à 15 ans à 100%, 83,6% et 43% respectivement pour les stades 1, 2 et 3⁸⁵.

En 2017, dans une série rétrospective multicentrique portant sur 318 patients d'âge médian de 36 ans, avec un suivi médian de 6,1 ans, Comarmond et al. retrouvaient un taux de rechute de 42,7%, avec un taux de complications vasculaires de 38,4% et un taux de mortalité de 5% (16 décès). Les décès étaient liés à une rupture d'anévrisme/dissection artérielle (25%), une ischémie mésentérique (19%), un choc septique (19%), une embolie pulmonaire (12,5%), un choc cardiogénique (12,5%), une mort subite et un décès était de cause indéterminée (6%). En analyse univariée, le tabac, une maladie progressive, l'atteinte de l'aorte thoracique et la présence de carotidodynies étaient statistiquement associés à la survenue d'un événement. En analyse multivariée, la présence d'une maladie progressive et de carotidodynies étaient statistiquement associées à la survenue d'un événement. La survie sans

rechute à 5 ans était de 58,6%, 47,7% à 10 ans et 39,6% à 15 ans. En analyse univariée, le sexe masculin, l'atteinte des TSA, de l'aorte thoracique, la présence de carotidodynies, d'une élévation de la VS et de la CRP étaient prédictifs de rechute. Le taux de survie sans complications vasculaires à 5, 10 et 15 ans était respectivement de 69,9%, 53,7% et 43%. En analyse univariée, le tabac, l'âge > 35 ans, une maladie progressive, l'atteinte de l'aorte thoracique, de l'aorte abdominale et la présence d'une rétinopathie étaient statistiquement associés au risque de survenue d'une complication vasculaire. En analyse multivariée, la présence d'une maladie progressive, d'une atteinte de l'aorte thoracique ou d'une rétinopathie était associée au risque de complication vasculaire⁸⁶.

En 2018, Goel et al. publiaient une série indienne unicentrique de 251 patients avec un suivi supérieur à 12 mois. Le suivi médian était de 42 mois (IQR 24-81). Parmi les 251 patients, 239 ont été traités avec de fortes doses de CS, 235 ont reçu un immunosuppresseur, le MMF en majorité, et 44 patients ont bénéficié d'une biothérapie. A la première réévaluation, 173 (68,9%) patients étaient en réponse complète, 42 (16,7%) en réponse partielle, et 36 (14%) patients étaient non répondeurs. La réponse complète était maintenue chez 116 patients (65,9%) et 87 patients (49,7%) étaient considérés en maladie inactive soutenue. Par ailleurs, 56 patients ont rechuté avec un délai moyen de 37 mois. La survie sans rechute était estimée à 93%, 73%, 66%, et 52% à 1, 3, 5 et 10 ans respectivement. De nouvelles lésions vasculaires ont été constatées chez 50 patients (19,9%) et seulement 2 décès ont été observés. Au total, 92,8% des patients ont expérimenté au moins une période de rémission, alors que 7,2% des patients étaient réfractaires à tout traitement. Fait intéressant, il n'y avait pas de différence statistique quant à l'obtention de la rémission et la survenue d'une rechute chez les patients ayant bénéficié d'une corticothérapie à 0,5mg/kg/j versus 1mg/kg/j⁸⁷.

En 2019, Mirouse et al. publiaient une revue à propos de 318 patients. Après un suivi médian de 6,1 ans, 16 patients étaient décédés (5%). En analyse multivariée, une maladie progressive, l'atteinte de l'aorte thoracique et la présence d'une rétinopathie étaient associées à la survenue de complications et au décès. Les facteurs associés aux décès étaient l'origine ethnique caucasienne ($p=0,049$) et le tabac ($p<0,001$). Les auteurs ont pu ainsi établir 2 catégories de patients en fonction du risque de survenue de complications et/ou de décès : un groupe à haut risque et un groupe à

bas risque avec une probabilité de survie sans événement de 78,6% vs 90,7% à 1 an et 51,5% vs 78,4% à 5 ans ($p=0,001$)⁸⁸.

8. Complications

Les complications de la MT sont essentiellement d'ordre cardiovasculaire. Il s'agit des conséquences des sténoses, occlusions, dilatations et anévrismes et dépendent de la localisation des atteintes vasculaires. L'atteinte de l'aorte thoracique peut être à l'origine d'une dilatation ou d'anévrisme de l'aorte ascendante, d'insuffisance aortique et de dissection aortique. L'atteinte coronaire, notamment du tronc commun, peut être à l'origine d'un syndrome coronarien aigu et doit être considérée comme une urgence. L'atteinte des artères pulmonaires peut engendrer une hypertension pulmonaire. L'atteinte des TSA peut être à l'origine d'un bas débit cérébral, et plus rarement d'AVC, dont la physiopathologie est complexe. Des atteintes ophtalmologiques sont observées telles que la rétinopathie ischémique ou hypertensive. L'atteinte de l'aorte thoracique descendante peut être à l'origine d'une pseudo-coarctation aortique. L'atteinte de l'aorte abdominale est rarement à l'origine d'angor ou d'ischémie mésentérique. L'atteinte des artères rénales peut se compliquer d'HTA rénovasculaire et d'insuffisance rénale.

Dans une méta-analyse de 35 études observationnelles portant sur 3262 patients, Kim et al. rapportaient une prévalence d'AVC de 8,9% à tout moment de la maladie. Les AVC étaient le plus fréquemment diagnostiqués au moment du diagnostic de MT et concernaient plus la population européenne. La prévalence d'infarctus du myocarde (IDM) était de 3,4%, le plus souvent observé au cours de l'évolution de la MT, et proportionnellement plus importante chez des patients originaires d'Amérique centrale et du Sud. La prévalence d'AVC et d'IDM était moins importante chez les patients asiatiques. D'autres complications ischémiques ont été rapportées comme l'ischémie rétinienne pouvant mener à la cécité⁸⁹.

Il ne faut pas négliger les complications liées aux traitements, notamment les complications métaboliques de la corticothérapie. Chez les patients sous immunosuppresseurs, une vigilance accrue est nécessaire quant au risque infectieux.

9. Grossesse

Dans une étude française portant sur 96 patientes et 240 grossesses, le risque de complications obstétricales était estimé 13 fois supérieur chez les patientes atteintes de MT que chez les patientes non atteintes. Le taux de survenue de complications durant la grossesse était d'environ 40%. Les complications obstétricales étaient : la pré-éclampsie/éclampsie (24%), prématurité (8%), retard de croissance intra-utérin et perte fœtale (5%). Des complications maternelles sont survenues dans 39% des cas, comme l'apparition ou l'aggravation d'une HTA (27%). Les facteurs associés à la survenue de complications étaient le tabac et une maladie active⁹⁰.

Une grossesse peut s'envisager en l'absence d'activité de la maladie et en l'absence de complications graves comme l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance aortique symptomatique ou une hypertension artérielle non contrôlée.

En prévision d'une grossesse, le traitement médicamenteux devra être adapté. Les CS, l'AZA et l'IFX ne sont pas contre-indiqués. Le traitement de l'HTA devra également être revu, les IEC/ARA2 sont en effet contre-indiqués durant la grossesse.

10. Traitement

Le traitement spécifique anti-inflammatoire, immunomodulateur et/ou immunosuppresseur se justifie au cours des phases inflammatoires de la MT. Il vise la rémission de la maladie, et éviter ou limiter la progression des lésions artérielles vers la sténose, occlusion, dilatation ou encore la formation d'anévrisme. D'autre part, la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et notamment de l'HTA visent également à limiter les complications cardiovasculaires. Il ne faut pas oublier la prévention des infections chez les patients immunodéprimés. Des recommandations européennes et françaises ont été établies en 2018 et 2020^{1,59}.

Les corticostéroïdes (CS). Ils sont le traitement anti-inflammatoire de référence au cours des phases inflammatoires actives de MT. La dose initiale généralement prescrite varie de 0,5 à 1 mg/kg/jour et est maintenue 2 à 4 semaines jusqu'à la normalisation du syndrome inflammatoire biologique. La phase de décroissance doit être lente avec comme objectif 15-20mg à 2-3 mois et ≤ 10 mg à 1 an selon les recommandations de l'EULAR 2018, et 15-20 mg à 3mois, ≤ 10 mg à 6 mois selon les recommandations du PNDS. A partir du seuil de 5mg, la corticothérapie peut être

stoppée en l'absence d'activité de la MT depuis 24 mois soit après avoir réalisé un test au synacthène soit la décroissance peut être poursuivie de 1 mg par mois jusqu'à l'arrêt complet.

Les immunosuppresseurs. Selon les recommandations EULAR 2018 (figure 12), tous les patients en phase active de MT devraient recevoir un immunosuppresseur en association avec la corticothérapie se basant sur les résultats de deux études observationnelles dont l'une estimait le taux de rémission soutenue sous corticothérapie seule $\leq 10\text{mg/jour}$ à 28%⁹¹ et la seconde estimait le taux de rémission soutenue de 71% parmi 248 patients dont 84% étaient traités avec une combinaison de CS et IS, MTX en majorité (64%) mais aussi AZA et CYC⁹². Les recommandations établies par le PNDS de 2020 (figure 13) placent les immunosuppresseurs en deuxième position en cas de corticodépendance, de rechute lors de la phase de décroissance ou en cas de nécessité de décroissance rapide de la corticothérapie⁵⁹.

Le methotrexate (MTX) est prescrit à la posologie de 15 à 25 mg/semaine soit environ 0,3mg/kg/sem. Il peut être initié à la posologie de 10-15 mg/semaine per os avec une augmentation de posologie de 5 mg par mois jusqu'à la dose cible. En cas d'efficacité sous-optimale, il peut être administré par voie SC ou IM à la posologie de 15-20 mg/semaine permettant d'obtenir une meilleure biodisponibilité du médicament d'environ 30%⁹³. Pour des raisons de tolérance et médico-économique, il est recommandé de privilégier la voie per os en 1^{ère} intention. Afin d'améliorer la tolérance digestive, hépatique et favoriser l'observance, de l'acide folique doit être prescrit à la dose de 5-10mg/semaine 48h après la prise de MTX. Il n'y a pas d'avantage démontré à prescrire une posologie supérieure ou de préférer l'acide folinique, plus onéreux^{94,95}. La NFS, les transaminases et la créatininémie seront surveillés de façon mensuelle les trois premiers mois puis toutes les 4 à 12 semaines. Le MTX impose une contraception efficace pour les couples dont l'un des membres est traité par ce médicament. L'adjonction de MTX permet ainsi d'obtenir une rémission dans 50 à 80% des cas de corticodépendance mais environ 50% des patients rechuteront lors de la décroissance ou à l'arrêt de la corticothérapie⁹⁶.

L'azathioprine (AZA) est prescrite à la posologie de 2 à 3 mg/kg sans dépasser les 150 mg/jour. Avant d'initier le traitement, il est licite de réaliser un génotypage et/ou un phénotypage de la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) afin d'identifier les patients métaboliseurs rapide, normal ou lent et de pouvoir limiter les complications hématologiques et hépatiques. Durant le suivi, le dosage des métabolites actifs comme les 6-thioguanines nucléotides (6-TGN) et 6-mercaptopurines (6-MMP) afin d'ajuster la posologie. Le délai de réponse à l'AZA doit être évalué entre 3 et 6 mois. L'hémogramme doit être surveillé une fois par semaine les huit premières semaines puis tous les un à trois mois en fonction de la tolérance. Le bilan hépatique doit être surveillé une fois par mois les trois premiers mois de traitement puis tous les trois mois. L'AZA ne contre-indique pas la grossesse. Une étude observationnelle sur 15 patients rapportait l'efficacité de l'AZA à la posologie de 2 mg/kg/jour pris pendant un an chez des patients en phase active et naïf d'immunosuppresseur avec une amélioration clinique, biologique, l'absence de nouvelle lésion en angiographie mais aussi l'absence d'amélioration angiographique. Il n'y avait pas eu de rechute documentée durant l'année⁹⁷.

Le mycophenolate mofetil (MMF) est d'utilisation plus discrète en France dans la MT. Il est généralement prescrit à la posologie de 2g/jour en 2 prises. La surveillance doit comporter une NFS hebdomadaire le 1^{er} mois de traitement puis bimensuelle les deux mois suivants, et mensuelle la 1^{ère} année. La prise de MMF doit être associée à une contraception efficace. Une méta-analyse réalisée en 2017 à propos de 31 patients dont la moitié étaient en échec d'un précédent immunosuppresseur (12 AZA, 4 MTX, 1 chlorambucil) mettait en évidence un effet bénéfique du MMF sur l'activité de la maladie mesuré par les scores ITAS et NIH permettant une épargne cortisonique significative⁹⁸.

Le cyclophosphamide et le léflunomide sont cités dans les recommandations EULAR 2018 mais très peu utilisés en France.

Les biothérapies. Elles sont indiquées dans les formes réfractaires aux traitements conventionnels par CS et IS selon les recommandations de l'EULAR 2018 et peuvent être prescrites d'emblée en cas d'atteinte sévère avec mise en jeu du pronostic vital selon les recommandations du PNDP. En France seul l'IFX dispose actuellement d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans la MT réfractaire aux

traitements conventionnels depuis 2014. La posologie est de 5mg/kg avec un protocole d'induction à S0, S2 et S6 puis un traitement d'entretien est poursuivi toutes les huit semaines par voie intraveineuse en perfusion lente sur 2 heures. Par extension, l'adalimumab ainsi que l'etanercept, plus rarement, sont utilisés dans la MT. Le tocilizumab ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou de RTU dans la MT. Récemment le TCZ 162 mg/semaine SC a obtenu une AMM dans l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients nécessitant une épargne cortisonique suite aux résultats de l'étude GiACTA⁹⁹ avec toutefois une amélioration du service médical rendu de V (absence). L'utilisation d'autres biothérapies restent pour le moment anecdotique dans la MT, comme le rituximab et l'ustekinumab.

La chirurgie et le traitement endovasculaire. Le revascularisation chirurgicale ou endovasculaire peut se discuter en cas de sténose des artères rénales compliquée d'HTA rénovasculaire résistante au traitement médical, en cas de sténose artérielle responsable d'ischémie permanente d'aval ou en cas d'anévrisme artériel selon sa taille et sa localisation. Cette revascularisation doit se faire en-dehors d'une phase inflammatoire afin de diminuer le risque de resténose ou d'occlusion artérielle évalué à 44% à 5 ans pour l'angioplastie, et qui serait multiplié par 7 en cas d'intervention en phase inflammatoire.^{58,59,100,101}

Les antiagrégants plaquettaires. Une étude rétrospective brésilienne décrivait une prévalence de 29,2% d'événements ischémiques parmi 84 patients. Chez les patients ayant présenté un événement ischémique, 14,3% bénéficiaient d'un AAP contre 82,4% des patients n'ayant pas présenté d'événement¹⁰². Le rapport bénéfice/risque de leur prescription en prévention primaire paraît raisonnable.

La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire doit être stricte avec un sevrage du tabac. Le traitement d'une dyslipidémie par statine est indiqué selon le risque cardiovasculaire calculé grâce à l'échelle SCORE. Le traitement de l'HTA est essentiel afin de limiter la progression des lésions artérielles.

Prévention des complications de la corticothérapie au long cours. Elle doit être systématique avec intervention d'un(e) diététicien(ne) afin d'adapter au mieux le régime alimentaire du patient. Il faut veiller à des apports calciques suffisants compris entre 800 et 1200mg par jour. La supplémentation calcique systématique n'est pas recommandée. Chez les femmes en âge de procréer et les hommes de moins de 50 ans, la prévention primaire de l'ostéoporose par bisphosphonates n'a pas été évalué et le score FRAX n'est pas validé. Le taux de 25 OH vitamine D doit être maintenu supérieur au seuil de 30 ng/mL. La consommation excessive d'alcool doit être évitée et l'activité physique régulière encouragée.

La vaccination. La mise à jour du calendrier vaccinal doit être effectuée chez tous les patients traités par CS, IS conventionnel ou biothérapie. Si possible, la vaccination doit s'effectuer avant l'initiation des traitements. La vaccination antipneumococcique est recommandée. Elle s'effectue avec un vaccin conjugué 13-valent suivi 8 semaines plus tard d'un vaccin polysidique non conjugué à 23-valent. La vaccination antigrippale doit être annuelle. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas de traitement par CS \geq 10mg plus de 2 semaines, IS conventionnels et biothérapies.

2018 EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF TAKAYASU ARTERITIS

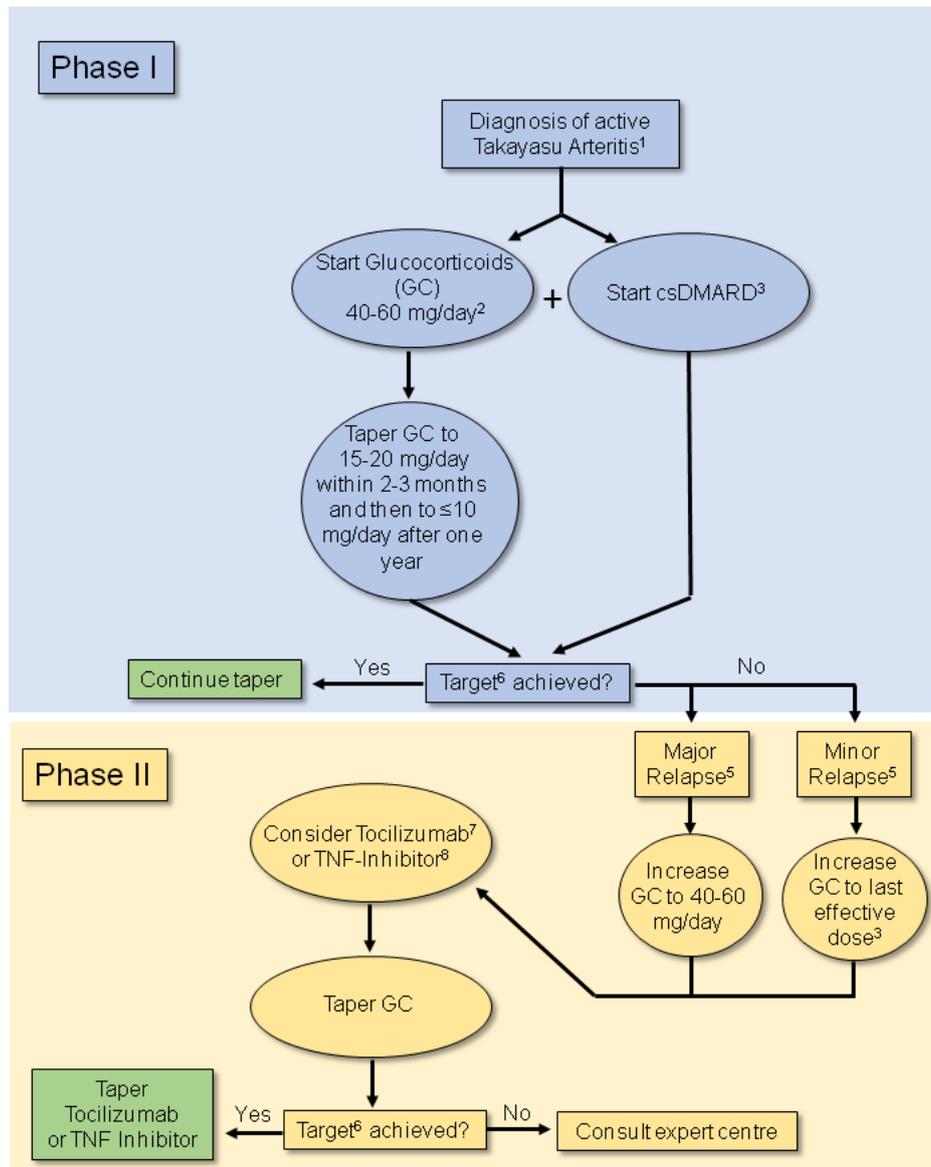


Figure 12. Recommendations EULAR 2018 pour le traitement spécifique de MT.

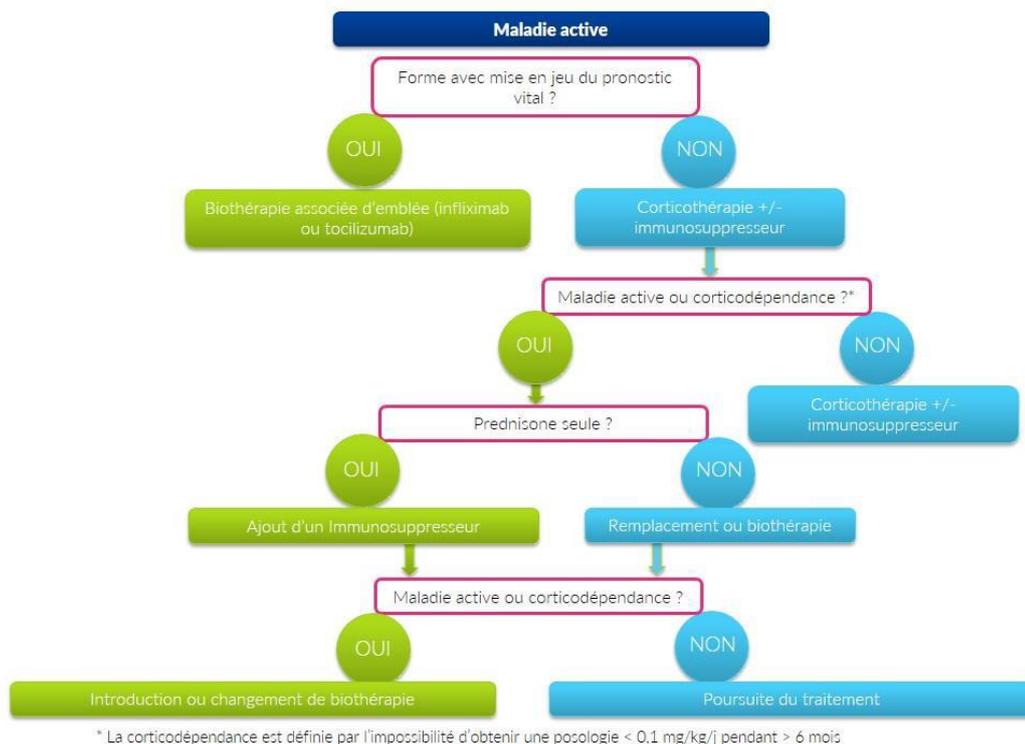


Figure 13. Algorithme de traitement spécifique de la MT selon le PND 2020.

11. La place des biothérapies

11.1. Rationnel physiopathologique

Le rôle du TNF α . Le TNF α est une cytokine pléiotrope produite essentiellement par les monocytes, macrophages, cellules NK et dans une moindre mesure par les lymphocytes T. C'est une cytokine jouant un rôle clé dans la formation de granulome, dans l'activation des cellules endothéliales ainsi que dans le recrutement des leucocytes au site inflammatoire. Le TNF α agit également comme stimulateur de sécrétion d'IL12 et d'IL18 par le macrophage permettant aux lymphocytes d'acquérir un phénotype Th1 producteur d'interféron γ (IFN γ). L'IFN γ est une cytokine dont la production persiste malgré la corticothérapie permettant d'activer les cellules musculaires lisses dont les chémokines vont permettre le recrutement des cellules constituant le granulome, les lymphocytes T CD8, les monocytes, les macrophages et entraîner la sécrétion de fortes quantités d'IL6 ainsi qu'un phénomène de remodelage vasculaire. L'expression d'ARN messenger de TNF α par les monocytes périphériques a été démontré de même qu'une corrélation entre le taux de TNF α

produits par les lymphocytes T et l'activité de la MT¹⁰³⁻¹⁰⁵. L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1 qui se lie aux formes solubles et transmembranaires du TNF α et inhibe ainsi l'activité fonctionnelle du TNF α .

Le rôle de l'IL6. L'IL6 est une cytokine pro inflammatoire synthétisée par les monocytes, macrophages et cellules T activées par l'intermédiaire de la co-signalisation en se liant au récepteur membranaire. Elle joue le rôle de signal d'activation des lymphocytes B, des lymphocytes T cytotoxiques, et des lymphocytes NK. Elle permet également d'amplifier la réponse inflammatoire en engendrant l'expression de molécules d'adhésion au sein des vaso vasorum permettant le recrutement des leucocytes dans la paroi vasculaire. Elle engendre la prolifération des fibroblastes et la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. L'IL6 permet également la maturation des lymphocytes B en plasmocytes et la différenciation des lymphocytes T vers un phénotype Th17 producteur d'IL17 aux dépens des lymphocytes T régulateurs. L'IL6 n'est pas impliquée dans les phénomènes de remodelage vasculaire. Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant IgG1 dirigé contre le récepteur de l'IL6 qui agit en neutralisant le récepteur membranaire et soluble de l'IL6 inhibant ainsi le signal de co-signalisation et de trans-signalisation (blocage de la liaison IL6-IL6R soluble).

11.2. Revue de la littérature : maladie de Takayasu et traitement par anti-TNF alpha et/ou tocilizumab.

Les anti-TNF α . La première étude décrivant l'efficacité et la tolérance des anti-TNF α dans la MT fut publiée par Hoffman et al. chez des patients en rechute sous corticothérapie et immunosuppresseurs conventionnels. Dix patients sur quinze étaient en rémission sans CS après une durée de traitement variant de 1 à 3,3 ans, quatre patients étaient en rémission, un patient rechutait en cours de traitement et deux patients après arrêt de leur biothérapie. Sur les 14 patients en rémission, neuf nécessitaient une dose accrue d'anti-TNF α et il était décrit l'apparition de nouvelles lésions artérielles chez 5 patients dont le patient en échec thérapeutique⁹. Dans l'étude de Molloy et al. portant sur 30 patients, 9 étaient traités par etanercept (ETA) et 21 par IFX avec un suivi médian de 28 mois. Parmi les patients sous ETA, trois n'ont pas atteint la rémission, trois ont rechuté après la mise en rémission, et trois

ont été maintenus en rémission. Sur 21 patients traités par IFX, trois n'ont pas atteint la rémission et 12 ont rechuté après la mise en rémission¹⁴. Dans une revue de la littérature publiée par Comarmond et al. portant sur 84 patients avec un suivi médian de 10 mois, 31 patients (37%) étaient en rémission complète et 45 (53,5%) en rémission partielle. Huit patients (9,5%) étaient non répondeurs. Par ailleurs, 27 patients (32%) bénéficiaient d'une majoration de la posologie d'anti-TNF α pour une maladie non contrôlée et 13 patients devaient changer de biothérapie pour inefficacité¹². Schmidt et al. ont rapporté 20 patients traités par anti-TNF α pour une MT. Dix-huit patients ont été mis en rémission (90%) après une durée médiane de traitement de 3,5 mois, mais seuls 10 patients (50%) étaient en rémission soutenue après un suivi médian de 17,2 mois et 6 patients ont rechuté. Deux patients ont arrêté leur biothérapie après l'obtention d'une rémission soutenue et ont rechuté à 5 et 11 mois de l'arrêt du traitement¹³. Dans une autre étude de Novikov et al. concernant 9 patients sous anti-TNF α , quatre patients ont rechuté après rémission à l'allongement de l'intervalle de perfusion d'infliximab de 6 à 8 semaines et un patient n'a pas atteint la rémission. La TEP au FDG était intégrée au score d'évaluation NIH dans cette étude¹¹. Dans une étude observationnelle norvégienne, 32 patients sous anti-TNF α ont été inclus, et 44% d'entre eux étaient en rémission soutenue à la dernière visite 5 ans après le début du traitement¹⁰. Ohigashi et al. ont rapporté 6 patients traités par infliximab et etanercept. Ces 6 patients étaient en rechute sous CS et immunosuppresseurs. Après un suivi moyen de 13,3 mois \pm 7,6, 50% des patients étaient en rémission, 50% rechutaient et nécessitaient un changement de biothérapie¹⁸.

Le tocilizumab. Une unique étude prospective randomisée contre placebo fut réalisée pour évaluer le tocilizumab dans la MT. Il s'agit de l'étude TAKT ayant comparé le tocilizumab à la dose de 162mg/semaine en injection sous-cutanée versus placebo chez des patients présentant une MT en rechute au cours des 12 dernières semaines et ce malgré une corticothérapie avec un équivalent prednisolone \geq 0,2 mg/kg/j reflétant une maladie particulièrement active. Les patients recevant un traitement immunosuppresseur étaient exclus. Il y avait 18 patients dans le groupe tocilizumab et 18 patients dans le groupe placebo. La posologie initiale de CS était maintenue 4 semaines. Le schéma de décroissance était de 10% tous les 10 jours jusqu'à une dose minimale de 0,1 mg/kg/jour. Le critère d'évaluation

principal était le délai de survenue d'une rechute. La rechute était uniquement définie par des critères cliniques. En intention de traiter, 8 (44.4%) patients du groupe tocilizumab versus 11 (64.1%) patients du groupe placebo ont rechuté avec un hazard ratio à 0.41 (IC 95.41% 0.15-1.10 ; p=0.0596). Le taux de survie sans rechute à 24 semaines était de 50,6% dans le groupe tocilizumab versus 22,9% dans le groupe placebo (figure 14). Un signal positif émanait des analyses réalisées per protocole avec un hazard ratio à 0,34 (IC 95.41% 0.11-1 ; p=0.0345). Concernant le délai de survenue de la 1^{ère} rechute il n'y avait pas de différence significative pour le critère d'évaluation principal (hazard ratio, 0.41 ; IC 95.41% 0.15-1.10 ; p=0.0596). A noter que 8 patients du groupe tocilizumab et 3 patients du groupe placebo ont atteint l'objectif de décroissance de corticothérapie. L'effet indésirable le plus fréquent était la survenue d'une infection chez 50% des patients sous tocilizumab et 33,3% dans le groupe placebo. Aucune réaction au site d'injection ni aucune réaction systémique n'ont été constatées dans les 2 groupes ².

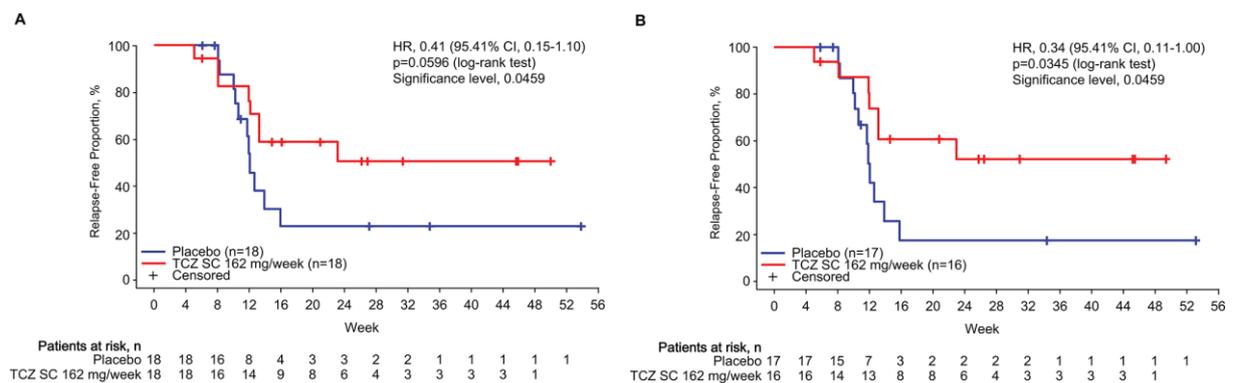


Figure 14. Courbes de Kaplan Meyer illustrant la survie sans rechute de l'étude TAKT.

Dans une précédente étude, Nakaoka et al. rapportaient 4 patients en rechute sous corticothérapie seule traités par TCZ 8mg/kg/4semaine et ayant reçu un minimum de 24 perfusions. De façon intéressante les auteurs rapportaient une diminution de l'épaisseur pariétale artérielle concomitamment à la baisse des taux sériques d'IL6¹⁰⁶. Dans une revue de la littérature publiée par Abisror et al. portant sur 44 patients traités par TCZ, sept rechutaient après un temps médian de traitement de 9 mois. A la dernière visite, 15 patients sur 32 avaient arrêté leur traitement dont 3 pour cause de rémission, 3 pour rechute, 3 pour activité radiologique persistante et 4

pour une autre raison¹⁰⁷. Dans une revue plus récente de la littérature concernant 105 patients, Decker et al. retrouvaient une réponse clinique initiale à 3 mois chez 90 patients (85,7%) dont 17 patients sur 22 précédemment traités par anti-TNF α . Au cours du suivi, 7 patients sur 79 ont rechuté (9%). Enfin, sur 13 patients ayant répondu au TCZ et l'ayant secondairement stoppé, six (46%) ont rechuté après un délai médian de 5 mois. Une épargne cortisonique était obtenue pour 90,4% des patients¹⁰⁸. En 2018, Mekinian et al. publiaient une étude rétrospective multicentrique à propos de 46 patients dont 7 recevaient le TCZ en 1^{ère} intention avant l'utilisation d'immunosuppresseur classique. Parmi les 39 patients ayant bénéficié d'immunosuppresseurs et/ou d'anti-TNF α antérieurement, 10 n'ont pas répondu (25,6%). Parmi les patients recevant le TCZ en 1^{ère} ligne, un seul n'a pas répondu au traitement. La survie sans rechute était estimée à 0.81 à 12 mois, 0.72 à 24 mois et 0.48 à 48 mois. Il n'était pas observé de facteur prédictif à la non-réponse au traitement¹⁰⁹.

III. ARTICLE

Description de l'efficacité des inhibiteurs du TNF alpha et du tocilizumab à moyen terme dans les formes sévères de maladie de Takayasu.

Introduction

La maladie de Takayasu (MT) est une vascularite des gros vaisseaux touchant l'aorte, ses principales branches, les artères coronaires et les artères pulmonaires²³. C'est une maladie rare qui atteint préférentiellement les femmes avant 50 ans. Elle se caractérise par une phase active inflammatoire et une phase séquellaire occlusive ou ischémique, conséquence de sténoses et/ou occlusions artérielles. Son diagnostic est évoqué devant l'association de signes généraux, systémiques, ischémiques et fait appel à la biologie ainsi qu'à l'échographie-Doppler, l'angioscanner (angioTDM), l'angiographie par résonance magnétique (ARM) et la tomographie par émissions de positrons au 18-fluorodéoxyglucose (TEP au FDG)⁵⁸. Le traitement de référence est la corticothérapie lors de la phase inflammatoire. Au cours des formes sévères corticodépendantes ou en cas de rechutes, le traitement est incrémenté par l'ajout d'un immunosuppresseur et/ou d'une biothérapie^{59,110}. Seuls deux essais randomisés biothérapie versus placebo ont été publiés à ce jour. Ils concernent l'abatacept¹¹¹ et le tocilizumab¹¹². Aucun des deux n'a atteint l'objectif principal à savoir l'amélioration de la survie sans rechute. L'efficacité du tocilizumab dans la MT a été rapporté dans de nombreux rapports de cas et de petites séries rétrospectives. Les inhibiteurs du TNF alpha (anti-TNF α) représentent une autre classe de biothérapies utilisées dans la MT. Depuis la 1^{ère} publication de Hoffman et al. en 2004⁹, de nombreuses études rétrospectives rapportent l'efficacité de ces biomédicaments. Toutefois, ces études se focalisent essentiellement sur la réponse thérapeutique initiale à court terme. Nous nous proposons dans cette étude rétrospective descriptive multicentrique de décrire l'évolution des patients traités par tocilizumab (TCZ) ou anti-TNF α pour une MT à 12 et 24 mois de traitement.

Matériels et méthodes

Les patients.

Nous avons recueilli les données médicales de patients atteints de MT et traités par TCZ et/ou anti-TNF α dans 3 centres. Ces données ont été extraites du dossier médical informatique et/ou papier de chaque patient ayant été pris en charge dans l'un des 3 centres entre 2000 et 2019 avec comme date de point le 30 avril 2020. Tous les patients inclus devaient remplir les critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology (ACR) 1990⁸³ et/ou les critères d'Ishikawa modifiés par Sharma⁸⁴.

Evaluation du traitement.

L'activité de la maladie a été évaluée à 12 et 24 mois ainsi qu'à la date des dernières nouvelles selon le score du National Institute of Health (NIH)²³ auquel nous avons ajouté l'évaluation par TEP au FDG en accordant 1 point si la TEP au FDG était positive et l'imagerie conventionnelle négative ou absente. Les patients étaient considérés en phase active de la maladie si le score NIH associé à la TEP au FDG était ≥ 2 (annexe 1).

Les paramètres cliniques, biologiques et d'imagerie évalués.

Les signes systémiques et vasculaires considérés pour les critères NIH sont résumés en annexe 2. L'activité inflammatoire en imagerie était jugée selon les recommandations EULAR 2018^{68,113} résumées en annexe 3. La maladie était considérée comme active selon les recommandations de l'EULAR 2018 en cas de progression des lésions ou de lésions actives mais stables, et inactive en cas de lésions inactives mais stables ou en cas de régression des lésions.

Définitions de la rémission, de la rechute et de la maladie réfractaire.

Les critères utilisés pour définir la rémission, la rechute et la maladie réfractaire correspondent aux recommandations formulées par l'EULAR en 2018 pour la prise en charge des vascularites des gros vaisseaux et sont résumés en annexe 4.

Analyses statistiques.

Les données de cette étude descriptive sont exprimées en pourcentage pour les variables qualitatives, en moyenne avec écart-type et en médiane avec 1^{er} et 3^{ème} interquartile (IQR) pour les variables quantitatives. Les analyses statistiques ont été réalisées avec microsoft excel 365 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Etats-Unis). La survie sans rechute et les événements cumulés sous biothérapie ont été calculés par analyse de Kaplan-Meyer.

Résultats

Caractéristiques des patients.

Les données concernant 33 patients atteints de MT et traités par TCZ et/ou anti-TNF α ont été recueillies à partir de trois bases de données hospitalières. Vingt patients ont été exclus (figure 1) pour cause de durée de traitement inférieure à 12 mois, ou d'indication de traitement par biothérapie autre que la MT, ou ne répondait pas aux critères ACR 1990 ou d'Ishikawa modifiés par Sharma, ou pour manque de données.

Treize patients représentant 17 lignes de biothérapies ont pu être analysés, dont 12 femmes soit 92,3% de la population à l'étude. Onze patients étaient d'origine caucasienne (84,6%), une patiente d'origine maghrébine et une patiente originaire d'Afrique sub-saharienne. L'âge moyen au diagnostic de la MT était de 31,5 ans \pm 11,9 ans, médiane 31 (IQR 19 ; 39). Les manifestations révélatrices de la maladie étaient principalement des signes vasculaires ischémiques (84,6%). L'atteinte vasculaire était majoritairement de type V selon la classification angiographique de Numano/Hata (53,8%). Un patient présentait une spondyloarthropathie associée à une maladie de Crohn et deux patients un psoriasis. Le délai médian entre le diagnostic et le début de la biothérapie à l'étude était de 23 mois (IQR 13,75 ; 74,75). Les caractéristiques des patients à l'initiation du traitement par biothérapie sont résumées dans le tableau 1. Les indications retenues pour l'introduction d'une biothérapie étaient une maladie active sous corticostéroïdes et immunosuppresseurs pour huit patients sur treize (61,5%) dont 5 (38,5%) avaient précédemment bénéficié d'une première ligne de biothérapie non analysée car la durée de traitement était inférieure à 12 mois (4 échecs de mise en rémission et un effet indésirable motivant l'arrêt du traitement), la présence d'une complication vasculaire grave (un accident ischémique transitoire, un accident ischémique constitué et une dissection aortique) pour trois patients (23,1%), une corticodépendance pour deux patients (15,4%), une atteinte sévère avec mise en jeu du pronostic vital secondaire à une hypertension artérielle maligne pour un patient (7,7%). Tous les patients ont reçu une corticothérapie avant introduction de biothérapie. Douze patients sur treize ont reçu du méthotrexate et trois ont également reçu de l'azathioprine ou du 6-mercaptopurine durant leur suivi. Le score NIH à l'initiation de la biothérapie à l'étude

était en moyenne à 3,06 avec un score médian à 3. Tous les patients avaient une vascularite considérée comme active.

Les lignes de biothérapies.

Neuf lignes de traitement par TCZ à la posologie de 8mg/kg/8semaines en perfusion intraveineuse ont été évaluées. Huit lignes de traitement par des inhibiteurs du TNF α ont été évaluées dont cinq lignes d'infliximab à une posologie comprise entre 3 et 5 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 4 à 8 semaines, deux lignes de traitement par adalimumab à la posologie de 40mg/2semaines en perfusion sous-cutanée et une ligne de traitement par golimumab à la posologie de 100mg/4semaines en perfusion sous-cutanée. Huit patients sur treize ont bénéficié d'au moins deux biothérapies. Cinq patients ont reçu une biothérapie antérieure durant moins de 12 mois et non analysée. Deux patients ont été traités par deux biothérapies différentes avec une durée de traitement supérieure à 12 mois, et une patiente fut traitée avec trois biothérapies différentes dont le suivi de chaque ligne de biothérapie excédait 12 mois. Les caractéristiques des traitements reçus sont résumées dans le tableau 2. Ainsi, 17 lignes de biothérapies ont été analysées à 12 mois et 14 lignes à 24 mois. Trois patients ont stoppé leur biothérapie avant le 24^{ème} mois de traitement. La durée moyenne de traitement était de 36,2 mois \pm 16 mois avec une médiane de 30 mois (IQR 25,5 ;53).

Rémission, rechute et maladie réfractaire.

A 6 mois, 9 patients sur 17 étaient en rémission (53%). Ils étaient 11 sur 17 (64,6%) à 12 mois dont 3 en rémission soutenue (17,6%), et 6 sur 14 (42,8%) restaient en rémission à 24 mois dont 1 (7,1%) en rémission soutenue et 3 (21,4%) en rémission sans CS (tableau 3). A la date des dernières nouvelles, 8 patients sur 17 étaient considérés en rémission (47%) dont 4 en rémission soutenue (23,5%). Sous TCZ, 66,7%, 88,9% et 42,9% des patients étaient en rémission au 6^{ème}, 12^{ème} et 24^{ème} mois respectivement contre 37,5%, 37,5% et 42,9% des patients sous anti-TNF α . A contrario, 15 rechutes ont été observées sous TCZ contre 8 sous anti-TNF α . Trois rechutes ont été comptabilisées après arrêt d'une biothérapie. Durant la première année de suivi, 4 patients ont présenté une rechute (23,5%) dont trois majeures et une mineure. Entre 12 et 24 mois de traitement, neuf rechutes sont survenues dont cinq majeures et trois mineures, et concernaient 7 patients sur 14 (50%). A la date

des dernières nouvelles 7 lignes sur 17 (41,2%) avaient présenté au moins une rechute depuis la précédente évaluation pour un total de 13 rechutes. Au total, sur 17 lignes de biothérapie, il était observé 26 rechutes dont 15 majeures et 11 mineures. Seuls quatre patients représentés par 4 lignes de biothérapie n'ont pas présenté de rechute (patients 1, 5, 8 et 13) (évolution de l'imagerie en figure 7). Deux patients représentés par 4 lignes de biothérapies (patient 10, ligne 1 à 3 et patient 12) sont restés en maladie réfractaire (tableau 4). Les courbes de survie sans rechute et d'événements cumulés sont présentées en figure 2 et 3.

Le score NIH moyen est passé de 3,06 à l'initiation de la biothérapie à 1,35 et 1,36 à 12 et 24 mois respectivement (tableau 5). La dose moyenne de corticostéroïdes est passée de 18,5 mg à l'initiation du traitement à 9,2 mg, 7,9 mg et 5,9 mg respectivement à 12, 24 mois et à la date de point. A 12 mois, seules 2 patients sur 17 (11,8%) étaient sevrés en corticostéroïdes, contre 4 sur 14 (28,6%) à 24 mois et 5 sur 17 (29,4%) à la date des dernières nouvelles. Sous TCZ, le score NIH est passé de 3,1 en moyenne à l'initiation du traitement à 1 à 12 et 24 mois de traitement. Sous anti-TNF α , le score NIH est passé de 3 en moyenne à l'initiation du traitement à 1,75 et 1,7 à 12 et 24 mois de traitement respectivement. La dose moyenne de corticostéroïdes est passée de 21,4 mg à l'initiation du TCZ à 8,7 et 6,9 mg à 12 et 24 mois. Concernant les anti-TNF α , la dose moyenne de corticostéroïde est passée de 15,25 mg à l'initiation du traitement à 9,9 et 9 mg à 12 et 24 mois de traitement.

Evolution après arrêt des biothérapies.

A la date des dernières nouvelles, 10 lignes de biothérapie sur 17 ont été stoppées, 6 lignes de TCZ et 4 lignes d'anti-TNF α . Concernant les 6 lignes de TCZ stoppées, quatre patients ont souhaité interrompre ce traitement, une patiente a arrêté pour cause de grossesse alors que la maladie restait active, et un patient était en rémission soutenue. Trois patients ont rechuté avec un délai médian de 12 mois (imagerie en figure 8). Concernant les 4 lignes d'anti-TNF α stoppées, un patient a été perdu de vue, une patiente était en rechute et a nécessité un changement de traitement pour du TCZ, et un patient traité par 2 lignes d'anti-TNF α avait une maladie réfractaire (patient 10, ligne 1 et 2) et le traitement a été modifié pour une autre biothérapie (IFX puis TCZ). L'évolution en fonction des différentes lignes de biothérapies est résumée dans les figures 4 et 5.

Complications vasculaires et chirurgie.

Durant la période de traitement, deux patients ont présenté une complication cardiovasculaire ayant nécessité une prise en charge chirurgicale. Le premier patient a bénéficié d'une intervention de Bentall, 18 mois après le début du TCZ, pour une insuffisance cardiaque sur insuffisance aortique avec anévrisme de l'aorte ascendante à 49mm (figure 9). L'examen anatomopathologique révélait une aorte ascendante siège de lésions d'aortite granulomateuse à cellules géantes multinucléées. Le patient ne présentait pas de symptomatologie évocatrice d'activité de la maladie et il n'y avait pas de syndrome inflammatoire biologique. Toutefois, l'échographie-Doppler avait révélé une majoration modérée des sténoses de la bifurcation carotidienne gauche lors de la précédente évaluation. Le deuxième patient a bénéficié d'une chirurgie de l'aorte 21 mois après le début du TCZ devant la majoration d'un anévrisme de l'aorte abdominale périrénale et l'apparition d'endofuites sur une endoprothèse aortique posée 10 ans auparavant. La prise en charge chirurgicale a malheureusement abouti au décès de la patiente. Un patient a bénéficié d'une angioplastie-stenting de l'aorte pour sténose de l'aorte abdominale sous-rénale symptomatique de façon programmée alors qu'il était sous infliximab.

La tolérance des biothérapies et leurs effets indésirables.

Sur 9 lignes de TCZ, sept patients ont présenté au moins un événement indésirable au cours de leur traitement. On dénombrait cinq infections bénignes, une infection grave avec abcès de la marge anale. Deux patients ont eu des perturbations modérées du bilan hépatique, et un patient a présenté une dyslipidémie. Un patient a présenté des lésions de psoriasis et un patient une réaction systémique lors de l'injection à une seule reprise. L'arrêt du TCZ s'est imposé chez un patient avec perturbations du bilan hépatique. Il n'a pas été observé de cytopénies. Sur 8 lignes d'anti-TNF α , six patients ont présenté au moins un événement indésirable lié au traitement. On dénombrait cinq infections bénignes. Un patient a présenté des abcès aseptiques de cuisse, un patient a présenté une lymphadénopathie granulomateuse non tuberculeuse et un patient a présenté une réaction systémique ayant imposé l'arrêt définitif du traitement. Deux patients sous infliximab ont dû stopper leur traitement pour cause d'effet indésirable. Il n'a pas été observé de cancer cutané.

Discussion

Cette étude descriptive sur une durée de 12 mois minimum de traitement par TCZ ou anti-TNF α met en évidence les difficultés rencontrées pour la prise en charge des malades les plus sévères avec un taux de rémission de 64,6% et 42,9% à 12 et 24 mois. La faible proportion de patient en rémission sous anti-TNF α dans notre étude peut s'expliquer par le faible nombre de patient dont 3 lignes de traitement analysées pour deux patients avec une maladie réfractaire particulièrement sévère. Plusieurs profils de patients ont été observés. Un profil avec une évolution monophasique vers la rémission (2 lignes d'anti-TNF α et 3 lignes de TCZ), un profil à rechute unique (2 lignes de TCZ) ou itérative (3 lignes d'anti-TNF α et 3 lignes de TCZ), et un profil de maladie active persistante ou réfractaire (3 lignes d'anti-TNF α , une ligne de TCZ). Cette étude rend également compte de la difficulté d'évaluer l'activité de la maladie, la perception des paramètres cliniques objectifs tels que la diminution d'un pouls ou la majoration d'un souffle étant variable selon le clinicien, et l'interprétation des paramètres inflammatoires biologiques étant très imparfaits pour juger de l'activité de la MT notamment sous TCZ (marqueurs biologiques inflammatoires artificiellement normaux). Le clinicien doit s'entourer d'un faisceau d'arguments afin de déterminer l'activité ou non de la maladie, raison pour laquelle nous avons choisi d'intégrer les résultats de la TEP au FDG au score NIH. A noter également la bonne tolérance globale des biothérapies au cours de la MT. Après arrêt du TCZ nous avons constaté 50% de rechute suggérant le caractère suspensif de cette biothérapie. Malgré la sévérité de la maladie, peu de complications sont survenues. Toutefois une attention particulière devrait être portée chez les malades sous TCZ en présence d'anévrisme ou de dilatations.

Ces résultats diffèrent des données de la littérature disponibles. En effet, dans une étude rétrospective publiée en 2015, Mekinian et al. obtenaient un taux de rémission complète ou partielle à 6, 12, 18 et 36 mois de respectivement 76, 83, 88 et 94% pour 70 lignes de biothérapies (56 anti-TNF α et 14 TCZ) avec une durée médiane de traitement de 16 mois sans différence significative entre les deux classes de biothérapie¹¹⁴.

Concernant les anti-TNF α , dans notre étude, seulement 37,5% des patients étaient en rémission à 6 et 12 mois, et 42,9% à 24 mois, 9 rechutes au total ont été comptabilisées et 2 patients correspondant à 3 lignes d'anti-TNF α étaient en maladie réfractaire. La première étude décrivant leur efficacité et leur bonne tolérance fut publiée par Hoffman et al. chez des patients en rechute sous corticothérapie et immunosuppresseurs conventionnels. Dix patients sur quinze étaient en rémission sans CS après une durée de traitement variant de 1 à 3,3 ans, quatre patients étaient en rémission, un patient rechutait en cours de traitement et deux patients après arrêt de leur biothérapie. Sur les 14 patients en rémission, neuf nécessitaient une dose accrue d'anti-TNF α et il était décrit l'apparition de nouvelles lésions artérielles chez 5 patients dont le patient en échec thérapeutique⁹. Dans l'étude de Molloy et al. portant sur 30 patients, 9 étaient traités par etanercept (ETA) et 21 par IFX avec un suivi médian de 28 mois. Parmi les patients sous ETA, trois n'ont pas atteint la rémission, trois ont rechuté après la mise en rémission, et trois ont été maintenus en rémission. Sur 21 patients traités par IFX, trois n'ont pas atteint la rémission et 12 ont rechuté après la mise en rémission¹⁴. Dans une revue de la littérature publiée par Comarmond et al. portant sur 84 patients avec un suivi médian de 10 mois, 31 patients (37%) étaient en rémission complète et 45 (53,5%) en rémission partielle. Huit patients (9,5%) étaient non répondeurs. Par ailleurs, 27 patients (32%) bénéficiaient d'une majoration de la posologie d'anti-TNF α pour une maladie non contrôlée et 13 patients devaient changer de biothérapie pour inefficacité¹². Schmidt et al. ont rapporté 20 patients traités par anti-TNF α pour une MT. Dix-huit patients ont été mis en rémission (90%) après une durée médiane de traitement de 3,5 mois, mais seuls 10 patients (50%) étaient en rémission soutenue après un suivi médian de 17,2 mois et 6 patients ont rechuté. Deux patients ont arrêté leur biothérapie après l'obtention d'une rémission soutenue et ont rechuté à 5 et 11 mois de l'arrêt du traitement¹³. Dans une autre étude de Novikov et al. concernant 9 patients sous anti-TNF α , quatre patients ont rechuté après rémission à l'allongement de l'intervalle de perfusion d'infliximab de 6 à 8 semaines et un patient n'a pas atteint la rémission. La TEP au FDG était intégrée au score d'évaluation NIH dans cette étude¹¹. Dans une étude observationnelle norvégienne, 32 patients sous anti-TNF α ont été inclus, et 44% d'entre eux étaient en rémission soutenue à la dernière visite 5 ans après le début du traitement¹⁰. Ohigashi et al. retrouvaient des résultats similaires à notre étude chez 6 patients traités par infliximab et etanercept.

En effet, sur 6 patients en rechute sous CS et immunosuppresseurs 50% étaient en rémission après 13,3 mois \pm 7,6, 50% rechutaient et nécessitaient un changement de biothérapie¹⁸.

Concernant le TCZ, dans notre étude 66,7%, 88,9% et 42,9% des patients étaient en rémission à 6, 12 et 24 mois de traitement respectivement. Douze rechutes sous traitement et trois après arrêt ont été observées. Une patiente était réfractaire au TCZ. Une seule étude randomisée versus placebo, l'étude TAKT, a évalué l'efficacité du TCZ 162 mg/semaine en perfusion sous-cutanée sur la survie sans rechute dans les formes sévères de MT en ayant inclus 18 patients dans chaque bras. L'objectif principal était le délai de 1^{ère} rechute et il n'y avait pas de différence significative entre le TCZ et le placebo ($p=0,0596$). A noter que la rechute était définie par des critères cliniques objectifs, subjectifs, et des critères biologiques. Huit patients du groupe TCZ et 3 du groupe placebo ont pu décroître leur corticothérapie à la posologie minimum¹¹². Dans une précédente étude Nakaoka et al. rapportaient 4 patients en rechute sous corticothérapie seule traités par TCZ 8mg/kg/4semaine et ayant reçu un minimum de 24 perfusions. De façon intéressante les auteurs rapportaient une diminution de l'épaisseur pariétale artérielle concomitamment à la baisse des taux sériques d'IL6 suggérant une réversion du processus de remodelage vasculaire¹⁰⁶. Dans une revue de la littérature publiée par Abisror et al. portant sur 44 patients, sept rechutaient après un temps médian de traitement de 9 mois. A la dernière visite, 15 patients sur 32 avaient arrêté leur traitement dont 3 pour cause de rémission, 3 pour rechute, 3 pour activité radiologique persistante et 4 pour une autre raison¹⁰⁷. Dans une revue plus récente de la littérature concernant 105 patients, Decker et al. retrouvaient une réponse clinique initiale à 3 mois chez 90 patients (85,7%) dont 17 patients sur 22 précédemment traités par anti-TNF α . Au cours du suivi, 7 patients sur 79 ont rechuté (9%). Enfin, sur 13 patients ayant répondu au TCZ et l'ayant secondairement stoppé, six (46%) ont rechuté après un délai médian de 5 mois. Une épargne cortisonique était obtenue pour 90,4% des patients¹⁰⁸. En 2018, Mekinian et al. publiaient une étude rétrospective multicentrique à propos de 46 patients dont 7 recevaient le TCZ en 1^{ère} intention avant l'utilisation d'immunosuppresseur classique. Parmi les 39 patients ayant bénéficié d'immunosuppresseurs et/ou d'anti-TNF α antérieurement 10 n'ont pas répondu (25,6%). Parmi les patients recevant le TCZ en 1^{ère} ligne, un seul n'a pas répondu au traitement. La survie sans rechute était estimée à 0.81 à 12 mois, 0.72 à 24 mois

et 0.48 à 48 mois. Il n'était pas observé de facteur prédictif à la non-réponse au traitement¹⁰⁹.

La tolérance des biothérapies dans notre étude ne différait pas de la littérature notamment de l'étude TAKT¹¹² pour le TCZ, et les principales revues de la littérature^{15,107-109,114} pour le TCZ et les anti-TNF α . Le principal effet secondaire décrit est une susceptibilité accrue aux infections. Seuls 3 patients ont stoppé leur biothérapie pour cause d'effet indésirable, dont une réaction systémique à l'injection, une lymphadénopathie granulomateuse non tuberculeuse sous anti-TNF α et une perturbation du bilan hépatique sous TCZ. A noter une dyslipidémie induite par le TCZ. Nous n'avons pas observé de cancer cutané sous anti-TNF α ni de cytopénies sous TCZ.

Les fréquentes rechutes à l'arrêt, notamment du TCZ pour notre étude (50% des patients ayant stoppé leur traitement) et des anti-TNF α dans la littérature suggèrent un caractère suspensif de ces traitements. Nous avons observé également 2 complications graves sous TCZ chez des patients auparavant bien contrôlés, asymptomatiques et sans syndrome inflammatoire biologique, mettant en évidence la nécessité d'un contrôle régulier de l'imagerie. Par ailleurs il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation sur la durée optimale de traitement ni sur les modalités d'arrêt des biothérapies au cours de la MT.

Les principales limites de cette étude tiennent de son caractère rétrospectif, d'un faible effectif lié à la rareté de la maladie et à la sélection de patients avec une atteinte sévère nécessitant le recours à une biothérapie ainsi qu'une durée de suivi au minimum de 12 mois.

De nouvelles études prospectives randomisées sont nécessaires afin d'évaluer l'efficacité à long terme des biothérapies.

Conclusion

L'efficacité des anti-TNF α et du TCZ à court terme chez des patients sévères et en rechutes est bien documentée par des études rétrospectives ou observationnelles. Toutefois, les rechutes sous traitement et à leur arrêt ne sont pas rares et imposent parfois un ajustement posologique, un changement voire une reprise de biothérapie. Malgré la fréquence des rechutes, peu de complications ont été rapportées et il convient d'être particulièrement vigilant sur ce point chez les patients sous TCZ. Des essais randomisés seront nécessaires afin d'établir la place exacte des agents biologiques dans la MT.

Annexes

Annexe 1.

Signes d'activité de la MT selon le NIH :

- Apparition, réapparition ou aggravation de signe d'ischémie ou d'inflammation vasculaire clinique (claudication d'un membre, diminution ou abolition d'un pouls, souffle ou douleur vasculaire, asymétrie tensionnelle)
- Apparition, réapparition ou aggravation de symptômes/signes systémiques
- Syndrome inflammatoire biologique
- Signes d'aggravation ou nouvelles lésions vasculaires en imagerie (échographie-Doppler, ARM, angioTDM)

Plus 1 critère dans notre étude :

- Hypermétabolisme en TEP au FDG en analyse visuelle ou hypermétabolisme de grade 2 ou 3 en analyse semi-quantitative (correspondant à une progression ou une maladie active mais stable).

La maladie est considérée comme active si ≥ 2 critères.

Annexe 2.

Signes systémiques et vasculaires considérés dans les critères NIH.

Les signes systémiques :

- Fièvre
- Asthénie, amaigrissement involontaire, anorexie
- Arthromyalgies
- Erythème noueux
- Pyoderma gangrenosum
- Sclérite/épisclérite

Les signes vasculaires :

- Carotidodynie
- Claudication membres supérieurs ou inférieurs
- Anisotension, abolition d'un pouls
- Phénomène de Raynaud
- Souffle cervical ou sous-clavier
- AIT/AVC
- Anévrisme aortique
- HTA rénovasculaire
- Insuffisance rénale
- Angor mésentérique
- Atteinte cardiaque : aortique, coronarienne, myocardique
- Hypertension artérielle pulmonaire

Annexe 3.

Définitions de l'activité inflammatoire en imagerie selon les recommandations

EULAR 2018 :

- Echographie-Doppler artériel : signe du halo, épaissement de la paroi artérielle.
- AngioTDM : épaissement mural > 3 mm hypodense, réhaussé de façon homogène sur les temps tardifs de l'injection avec aspect caractéristique en double anneau, sur au moins un des sites suivants : crosse aortique artères sous-clavières et carotides, aorte sus-rénale (et sous-rénale dans notre étude), artères pulmonaires et coronaires.
- ARM : épaissement pariétal aortique concentrique, se réhaussant après injection et associé à un hypersignal T2 traduisant l'œdème pariétal.

Définition de l'activité inflammatoire en TEP au FDG :

Analyse visuelle qualitative par un médecin nucléariste.

Analyse semi-quantitative (SUV) par rapport au foie :

- Grade 1 = fixation inférieure à celle du foie
- Grade 2 = fixation aortique égale à celle du foie
- Grade 3 = fixation aortique supérieure à celle du foie

Les grades 2 et 3 caractérisent une vascularite active.

La progression est définie par une majoration de l'épaississement mural, nouveau rehaussement, majoration d'une sténose/anévrisme/dilatation, occlusion artérielle nouvelle.

La maladie active mais stable est définie par l'absence de nouvelle lésion mais la persistance d'une prise de contraste tardive en ARM ou angioTDM ou la persistance d'un hypermétabolisme TEP stable.

La maladie inactive mais stable est définie par une image comparable sans nouvelle lésion. Absence d'hypermétabolisme TEP.

La régression est définie par une diminution des lésions préexistantes.

La progression et la maladie active mais stable définissent une maladie active en imagerie.

Annexe 4.

Consensus EULAR 2018 pour définir l'activité des vascularites de gros vaisseaux.

Rechute majeure : réapparition de signes d'activité de la maladie.

- Soit signes cliniques d'ischémie
- Soit signes d'inflammation des gros vaisseaux aboutissant à une dilatation, sténose ou dissection artérielle.

Rechute mineure : réapparition de signes d'activité de la maladie ne répondant pas aux critères de rechute majeure.

Maladie réfractaire : impossibilité d'induire la rémission malgré le recours aux traitements standards.

Rémission : absence de signes cliniques en rapport avec une maladie active, absence de syndrome inflammatoire biologique, sans progression de sténose/dilatation en imagerie.

Rémission soutenue : rémission d'au moins 6 mois et objectif de décroissance de corticothérapie tenu (<0,1 mg/kg).

Rémission sans corticoïde : rémission soutenue et corticothérapie stoppée.

Figures et tableaux

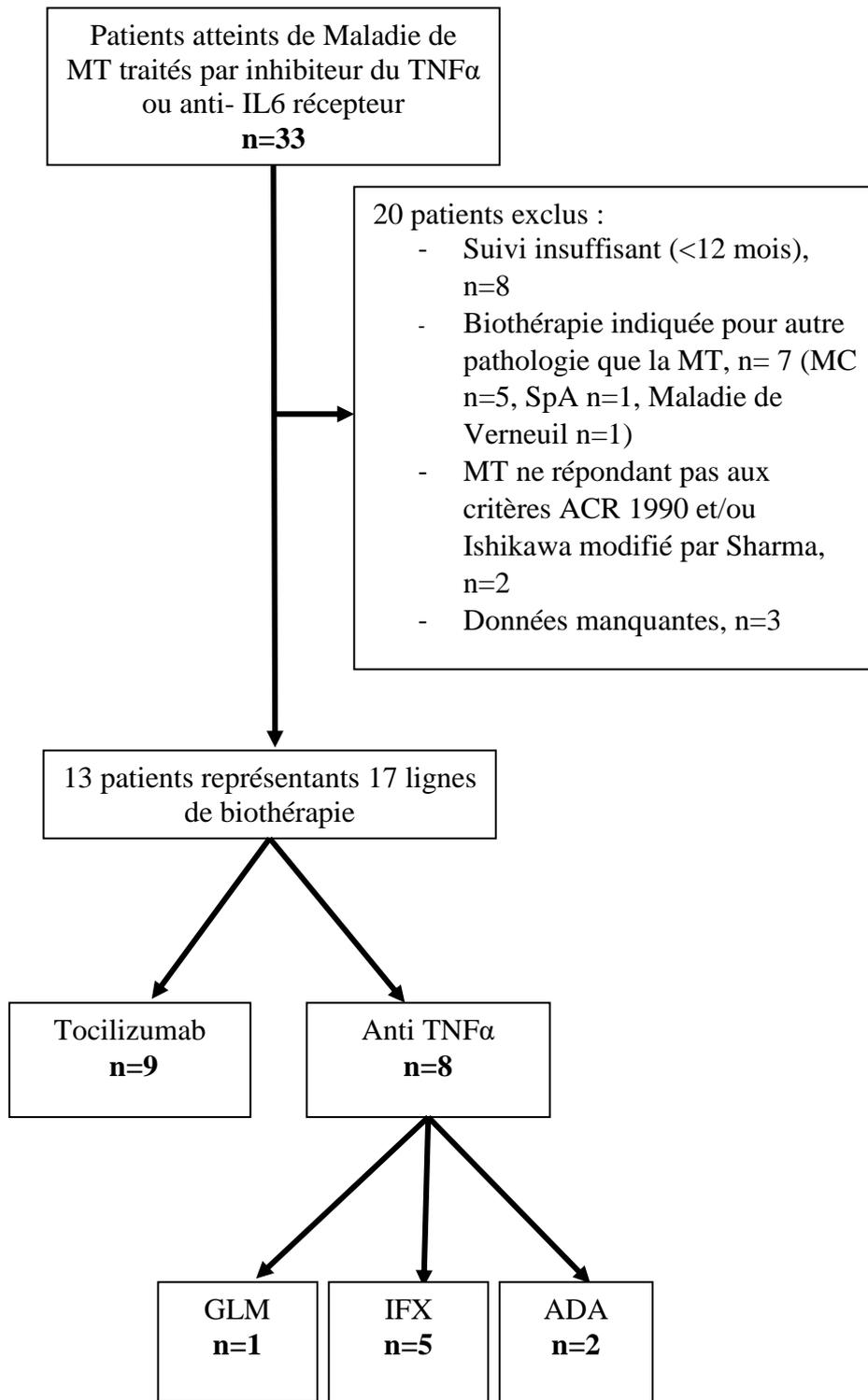


Figure 1. Flow chart.

Tableau 1. Caractéristiques des 13 patients à l'initiation de la biothérapie.	
Femme, n (%)	12 (92,3%)
Age au diagnostic, années, moyenne ± écart-type (médiane)	31,5 ± 11,9 (31)
Age au début de la biothérapie, années, moyenne ± écart-type (médiane)	35,2 ± 13,6 (39)
Délai entre le diagnostic et le début de la biothérapie, mois, médiane (IQR)	23 (13,75 ;74,75)
Classification de Numano, n (%)	
I	0
Ila	2 (15,4%)
Ilb	3 (23,1%)
III	0
IV	1 (7,7%)
V	7 (53,8%)
Tabac, n (%)	5 (38,5%)
HTA, n (%)	8 (51,5%)
Diabète, n (%)	0
IDR ou IGRA positif, n (%)	3 (23,1%)
Anti-agrégant plaquettaire, n (%)	12 (92,3%)
IEC ou ARA2, n (%)	6 (46,2%)
Statine, n (%)	5 (38,5%)
Patient avec maladies inflammatoires associées, n (%)	4 (30,8%)

Tableau 2. Traitements reçus avant biothérapie analysée et durant le traitement par biothérapie.						
Patient	Dose de CS au moment de l'initiation de la biothérapie analysée, mg	IS antérieurs	IS à l'initiation de la biothérapie analysée	Biothérapie antérieure, mg/kg/sem, durée, cause de l'arrêt	Biothérapie analysée, posologie	
1	10	MTX 7,5 mg/sem débuté 14 mois avant GLM	MTX 7,5 mg/sem arrêté 17 mois après le début de GLM		GLM 100 mg/28j	
2	15	MTX 7,5 mg/sem 3 mois arrêté pour cytolysé hépatique	MTX 7,5-10 mg/sem repris 14 mois après le début de l'IFX puis arrêté 19 mois après pour désir de grossesse et remplacé par AZA 100 mg/j	TCZ 8mg/kg/4sem, 3 mois, cytolysé hépatique	IFX 3-5 mg/kg/5-8sem	
3. Ligne 1	30				TCZ 8mg/kg/4sem	
3. Ligne 2	7			TCZ 8mg/kg/4sem, 27 mois, perdu de vue	IFX 3 mg/kg/8sem	
4	30	MTX 12,5 mg/sem débuté 25 mois avant le début du TCZ	MTX 12,5 mg/sem arrêté 9 mois après le début du TCZ pour cytolysé hépatique	IFX 5 mg/kg/8sem, 5 mois, inefficace	TCZ 8mg/kg/4sem	
5	35		MTX 2,5-10 mg/sem débuté à l'arrêt du TCZ		TCZ 8mg/kg/4sem	
6	45	MTX dose NC, pendant 24 mois, arrêté car rémission soutenue 96 mois avant TCZ			TCZ 8mg/kg/4sem	

7	30	MTX 7,5 mg/sem 18 mois AZA 2 mois, stoppé pour mauvaise tolérance	MTX 7,5-15 mg/sem 21 mois stoppé par la patiente		TCZ 8 mg/kg/4sem
8	4	MTX 20mg/sem	MTX 20mg/sem 48 mois remplacé par 6-MP 50mg/j	ADA 40 mg/14j, 11 mois, maladie active persistante	TCZ 8mg/kg/4-8 sem
9. Ligne 1	20	MTX 20mg/sem	MTX 20mg/sem		IFX 3-5 mg/kg/8sem
9. Ligne 2	10	MTX 20mg/sem	MTX 20mg/sem	IFX 3-5 mg/kg/8sem, 53 mois, rechute	TCZ 8mg/kg/4sem
10. Ligne 1	50	MTX 15mg/sem	MTX 15mg/sem		IFX 3mg/kg/8sem
10. Ligne 2	10	MTX 15mg/sem	MTX 15mg/sem		ADA 40 mg/14j
10. Ligne 3	5	MTX 15mg/sem	MTX 15mg/sem		TCZ 8mg/kg/8sem
11	4	MTX 15mg/sem	MTX 25mg/sem	IFX 3mg/kg/8sem, 3 mois, mauvaise tolérance	
12	30 deux mois après le début de l'IFX		MTX 20mg/sem introduit deux mois après le début de l'IFX	ADA 40 mg/14j, 5 mois, maladie active persistante TCZ 8mg/kg/4sem, 8 mois, rechute	IFX 5mg/kg/4-8sem
13	10	AZA 6 mois mal toléré MTX 20mg/sem 46 mois avant le début de ADA	MTX 25mg/sem		ADA 40mg/14j

ADA, adalimumab. AZA, azathioprine. CS, corticostéroïdes. GLM, golimumab. IFX, infliximab. IS, immunosuppresseurs conventionnels. MTX, méthotrexate. NC, non connue. TCZ, tocilizumab.

Tableau 3. Taux de rémission, rechute et maladie réfractaire à 6, 12 et 24 mois.

	A 6 mois, n=17	A 12 mois, n=17	A 24 mois, n=14
Rémission, n (%)	9/17 (53%)	11/17 (64,7%)	6/14 (42,8%)
- Rémission simple, n (%)		- 8 (47%)	- 2 (14,3%)
- Rémission soutenue, n (%)		- 3 (17,6%)	- 1 (7,1%)
- Rémission sans CS, n (%)			- 3 (21,4%)
En rechute, n (%)	3/17 (17,6%)	2/17 (11,8%)	5/14 (35,7%)
- Rechute majeure, n		- 3	- 5
- Rechute mineure, n		- 1	- 4
Maladie réfractaire, n (%)	5/17 (29,4%)	4/17 (23,5%)	3/14 (21,4%)

En rechute considère le nombre ligne de biothérapie en rechute à 12 et 24 mois. Le nombre total de rechute majeure et mineure observé est ensuite précisé.

Tableau 4. Caractéristiques individuelles des patients et évolution sous biothérapie.

Patient	Age au diagnostic (ans)	Sexe (F/M)	Durée d'évolution de la MT à l'initiation (mois)	Traitements reçus	Dose de CS à l'initiation (mg)	Biothérapie	Durée de traitement	Rémission M6-M12-M24	Nombre total de rechute (n)	Délai 1^{ère} rechute (mois)
1	44	F	13	CS, MTX	10	GLM	30	M6-M12-M24	0	
2	31	F	4	CS, MTX, AZA, TCZ	15	IFX	36	M24	4	6
3. Ligne 1	19	M	0	CS	30	TCZ	27	M6-M12-M24	1	38
3. Ligne 2	19	M	39	CS, TCZ	7	IFX	20	M12	1	6
4	14	F	20	CS, MTX, IFX	30	TCZ	63	M6-M12	6	17
5	45	F	1	CS, MTX	35	TCZ	15	M6-M12-M24	0	
6	53	F	120	CS, MTX	45	TCZ	26	M6-M12	1	21
7	19	F	28	CS, MTX, AZA	30	TCZ	26	M12-M24	4	6
8	38	F	23	CS, MTX, 6-MP, ADA	4	TCZ	28	M6-M12-M24	0	
9. Ligne 1	31	F	152	CS, MTX	20	IFX	53	M6	3	13
9. Ligne 2	31	F	204	CS, MTX, IFX	10	TCZ	53	M6-M12	2	16

10. Ligne 1	19	F	31	CS, MTX	50	IFX	31	Maladie réfractaire	Maladie réfractaire	
10. Ligne 2	19	F	63	CS, MTX, IFX	10	ADA	24	Maladie réfractaire	Maladie réfractaire	
10. Ligne 3	19	F	89	CS, MTX, IFX, ADA	5	TCZ	12	Maladie réfractaire	Maladie réfractaire	
11	31	F	119	CS, MTX, IFX	4	TCZ	62	M12	1	18
12	29	F	17	CS, MTX, ADA, TCZ	0	IFX	39	Maladie réfractaire	Maladie réfractaire	
13	39	F	60	CS, MTX	10	ADA	54	M6-M12-M24	0	

6-MP, 6-mercaptopurine. ADA, adalimumab. AZA, azathioprine. CS, corticostéroïdes. GLM, golimumab. IFX, infliximab. MTX, methotrexate. TCZ, tocilizumab. NC, non connu. 3 patients ont bénéficié de plusieurs lignes de biothérapie analysées, les patients 3, 9 et 10. Ligne 1, 1^{ère} ligne de biothérapie. Ligne 2, 2^{ème} ligne de biothérapie. Ligne 3, 3^{ème} ligne de biothérapie. Rémission M6, rémission obtenue au 6^{ème} mois. Rémission M12, rémission obtenue au 12^{ème} mois. Rémission M24, rémission obtenue au 24^{ème} mois

Tableau 5. Evolution des paramètres cliniques, biologiques, d'imagerie et thérapeutiques sous biothérapie.

Caractéristiques	Début du traitement	12 mois	24 mois
Signes généraux, n (%)	8/17 (47,1%)	2/17 (11,8%)	3/14 (21,4%)
Signes vasculaires, n (%)	14/17 (82,4%)	5/17 (29,4%)	4/14 (28,6%)
CRP, mg/L, moyenne ± écart-type (médiane)	48,7 ± 74,5 (23,4)	12 ± 17,8 (4)	19,2 ± 29,3 (4,6)
Activité en imagerie conventionnelle, n (%)	13/15 (86,7%)	7/11 (63,6%)	5/8 (62,5%)
Activité au TEP, n (%)	11/14 (78,6%)	7/11 (63,6%)	5/7 (71,4%)
NIH TEP, moyenne ± écart-type (médiane)	3,06 ± 0,75 (3)	1,35 ± 1 (1)	1,27 ± 1,22 (1)
Dose de CS, mg, moyenne ± écart-type (médiane)	18,5 ± 15,3 (10)	9,2 ± 5,8 (10)	8,5 ± 7,1 (8)
Traitement IS, n (%)	11/17 (64,7%)	10/17 (59%)	9/14 (64,3%)

CRP, protéine C réactive. CS, corticostéroïdes. IS, immunosuppresseur. TEP, Tomographie par émissions de positon.

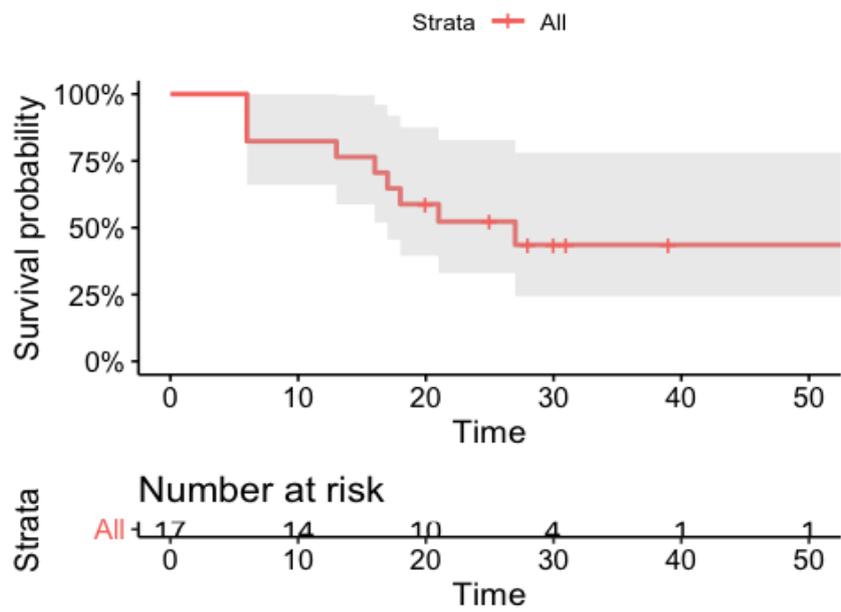


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de survie sans rechute.

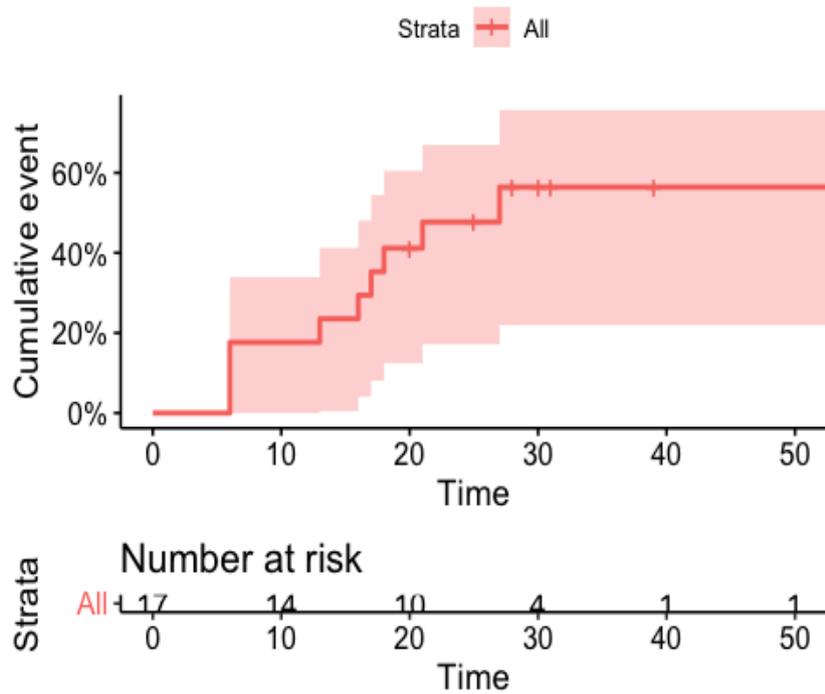


Figure 3. Courbe de Kaplan Meyer des événements cumulés.

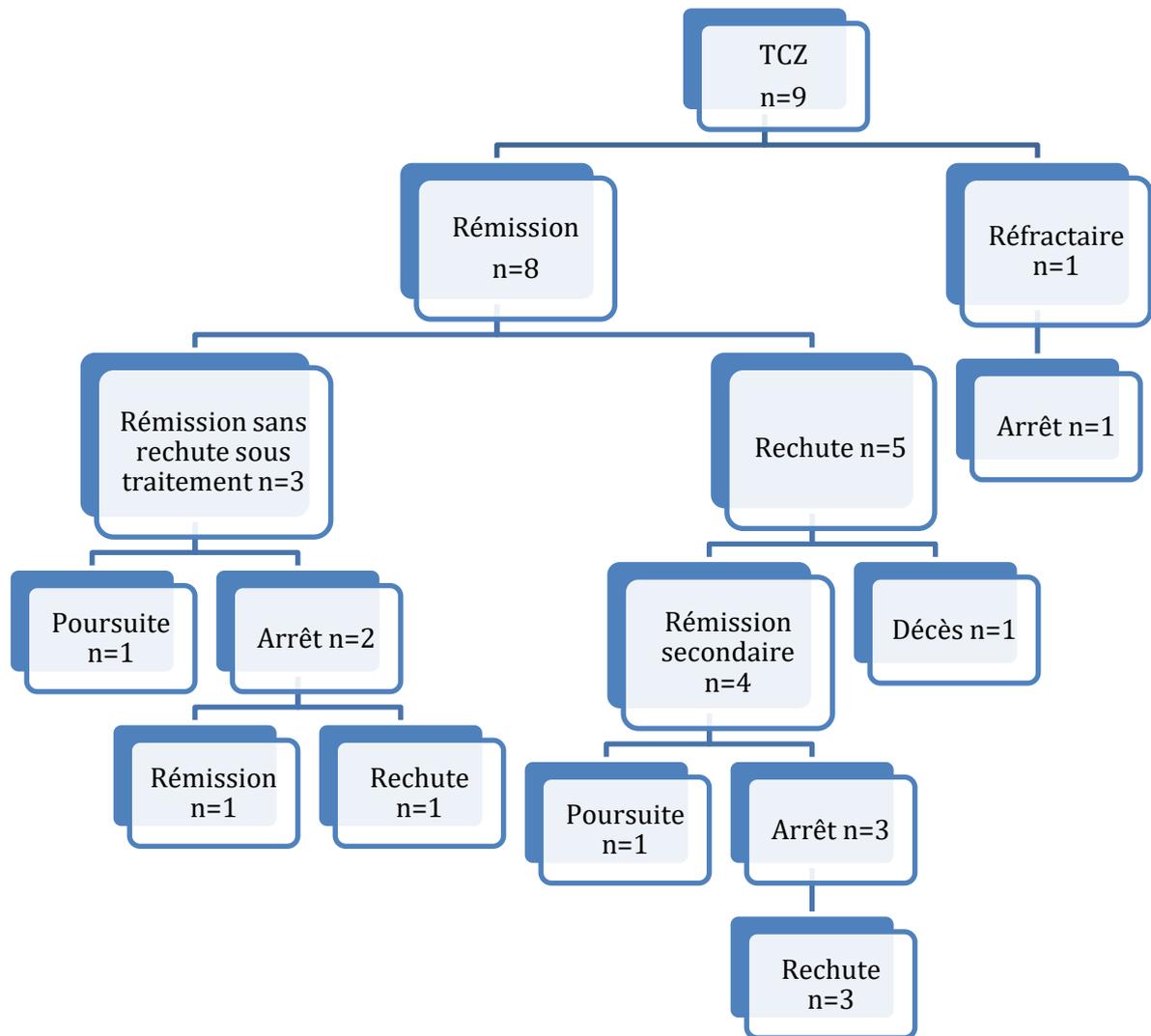


Figure 4. Evolution sous TCZ à la date de point.

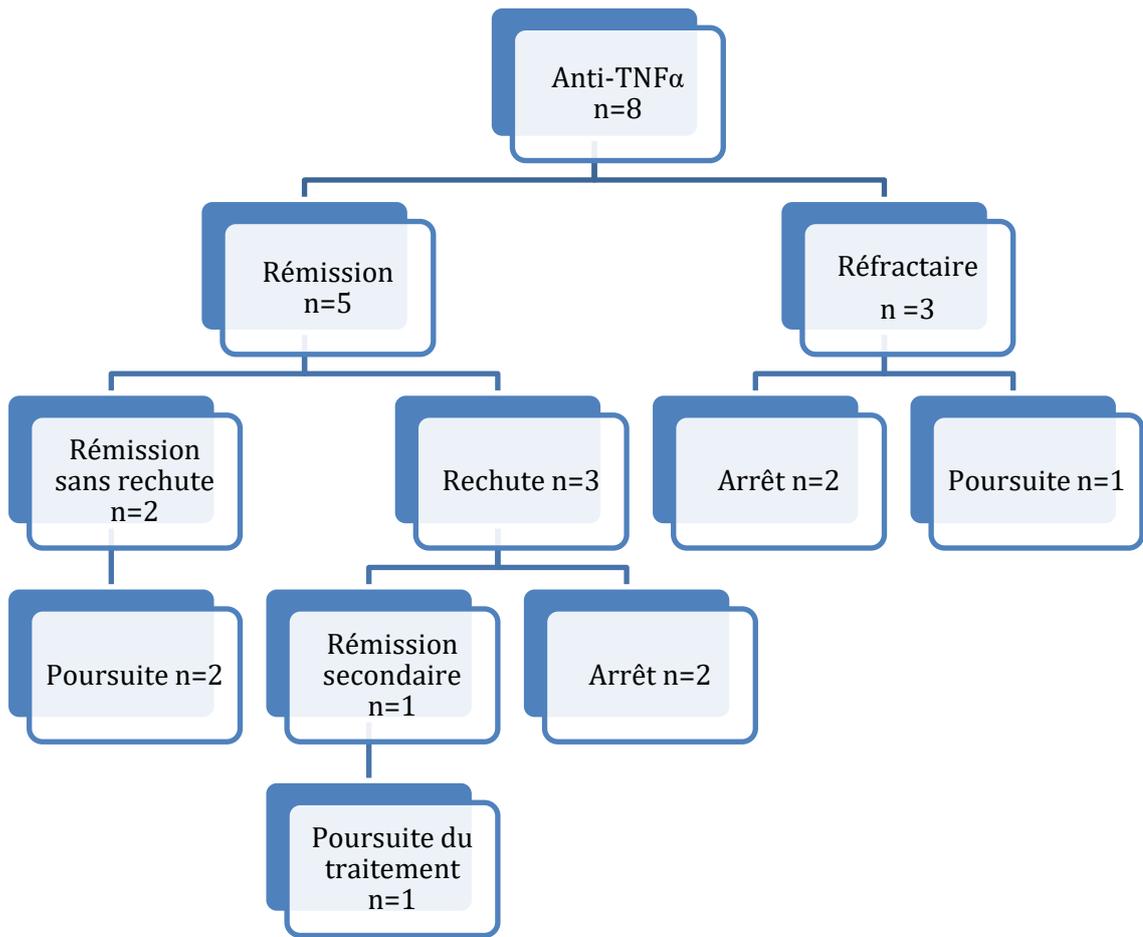


Figure 5. Evolution sous anti-TNF α à la date de point.

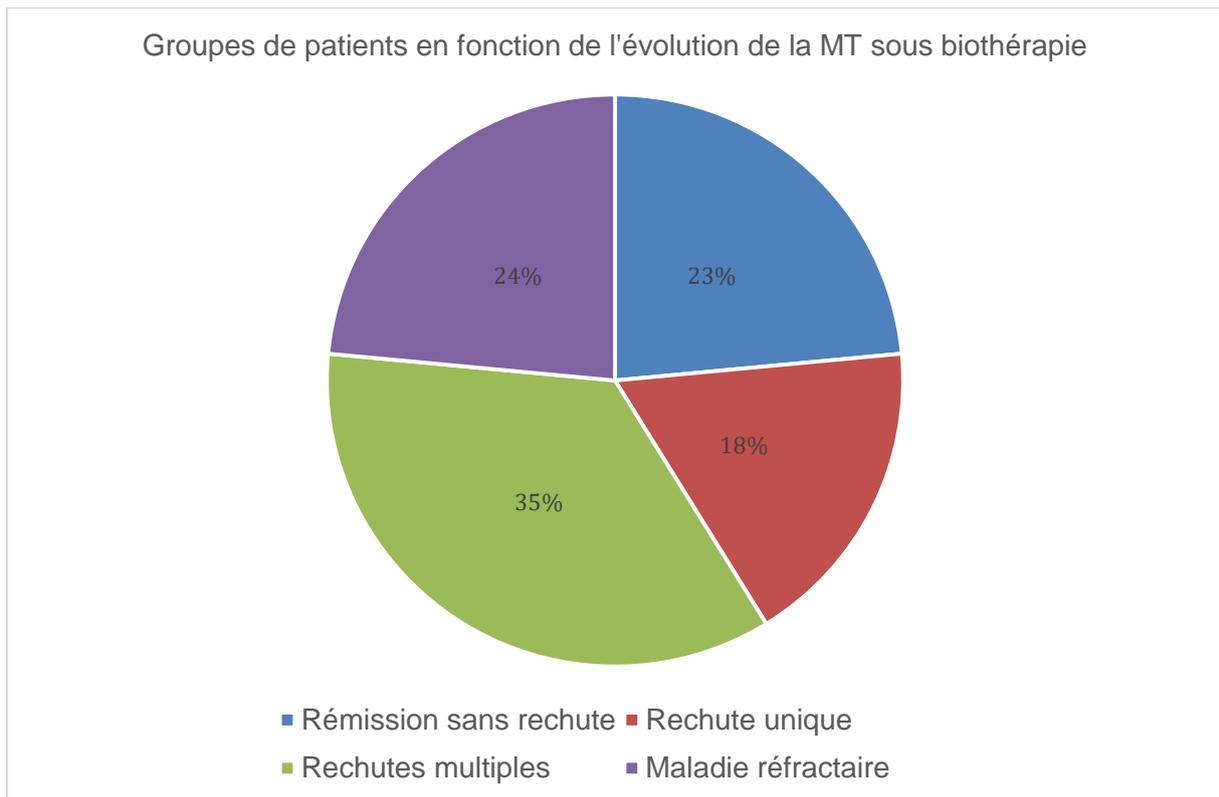
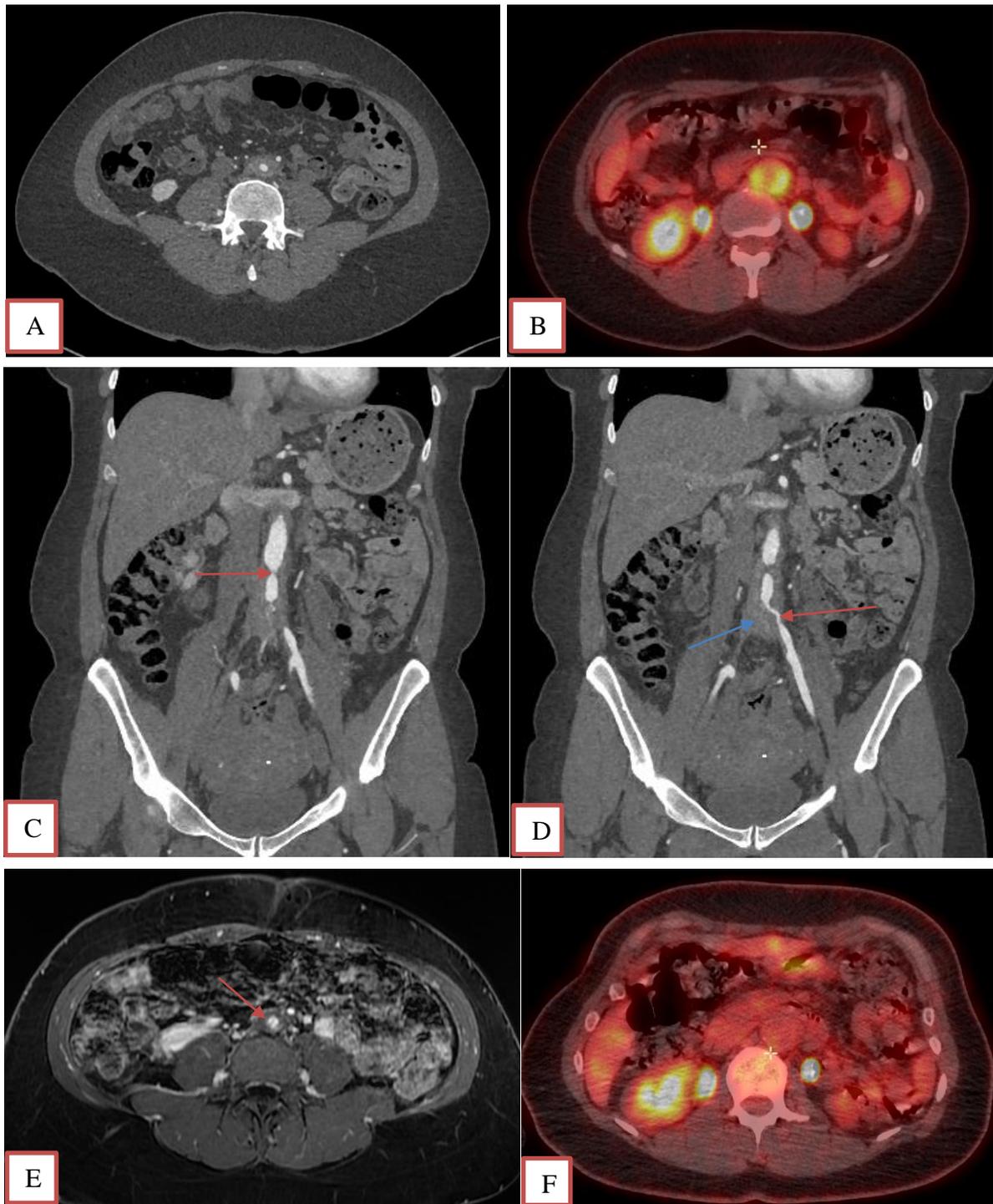
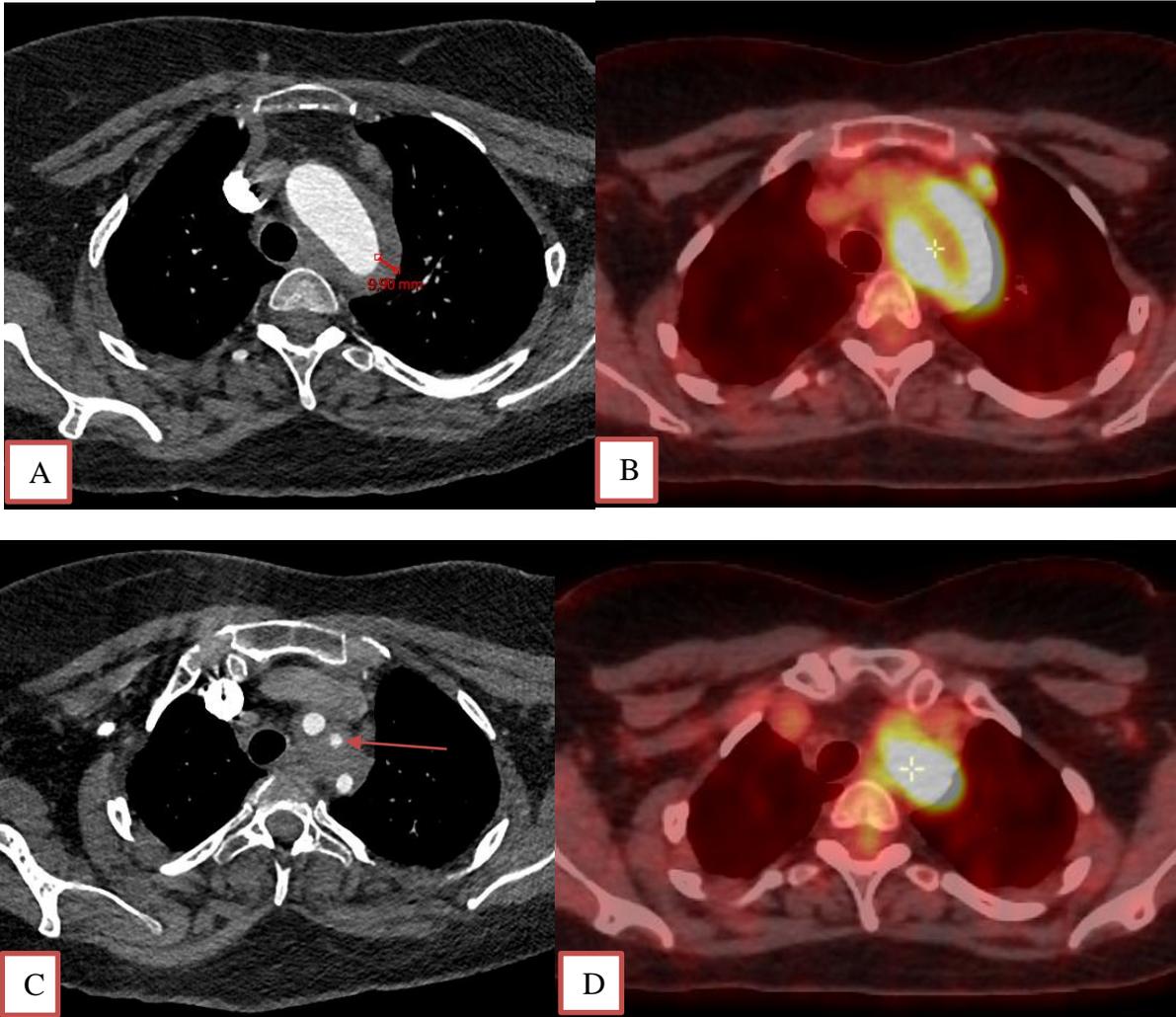


Figure 6. Répartition des groupes de patients en fonction de leur réponse au TCZ et anti-TNF α . Les 17 lignes de biothérapies ont été considérées.



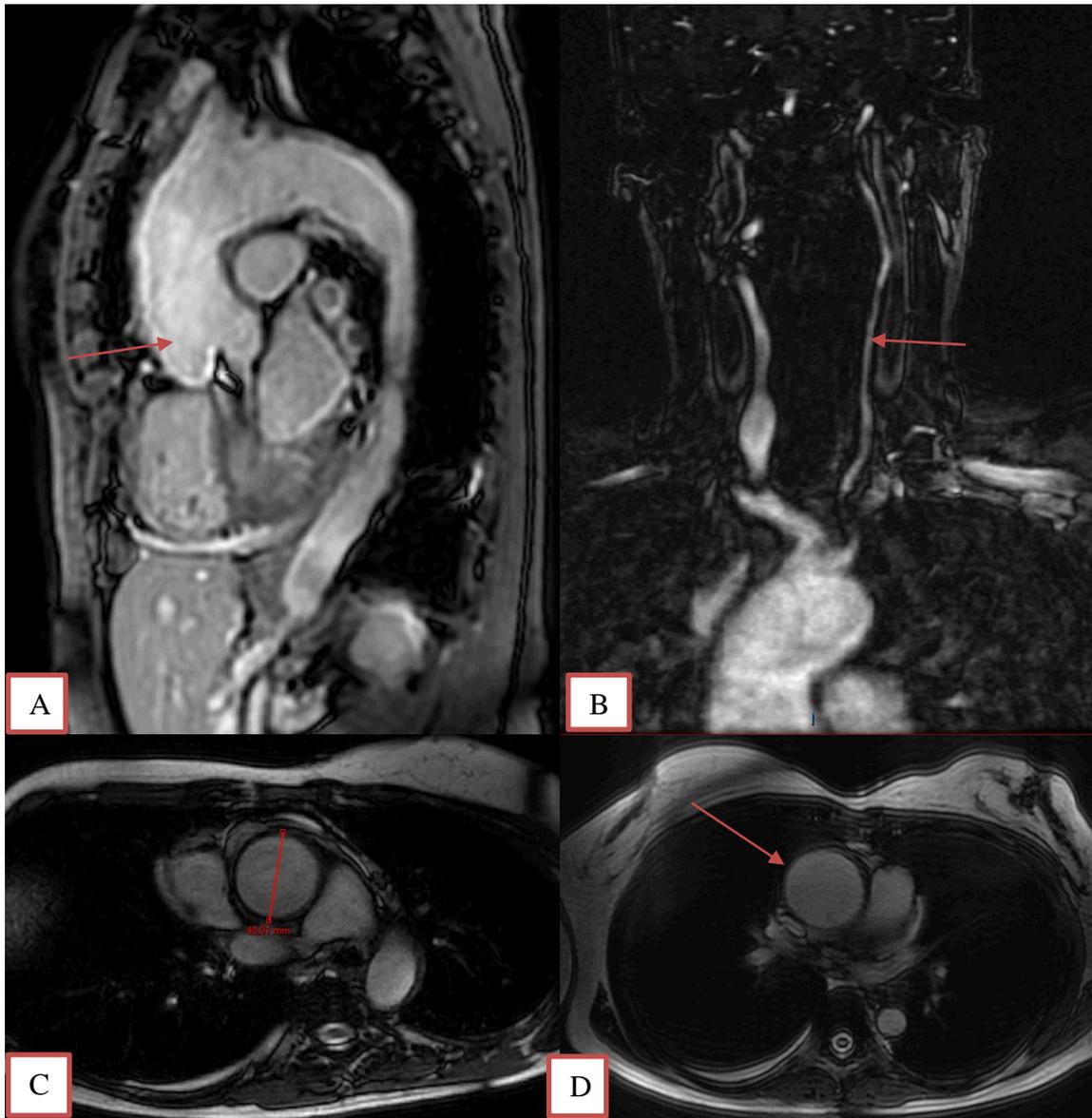
A et B. Epaissement de l'aorte abdominale sous-rénale hypermétabolique en TEP au FDG associée à une sténose serrée en regard de L3. C. Sténose serrée de l'aorte abdominale sous-rénale en coupe coronale (flèche). D. Sténose de l'artère iliaque primitive gauche (flèche orange) et occlusion de l'artère iliaque primitive droite (flèche bleue). E et F. Persistance d'un épaissement pariétal de l'aorte abdominale sous-rénale en IRM (flèche) et disparition de l'hypermétabolisme en TEP au FDG chez une patiente sous TCZ en rémission soutenue à 12 mois de traitement.

Figure 7. Evolution de l'imagerie après obtention d'une rémission sans CS.



A et B. Epaisseur pariétal de la crosse aortique mesurée à 10mm en angioTDM avec apparition d'un hypermétabolisme pariétal vasculaire très intense de la portion postérieure de la crosse aortique (SUV max 17.2) en TEP au FDG. C et D. Epaisseur pariétal à l'émergence des troncs supra-aortiques avec sténose de l'artère carotide primitive gauche (flèche) intensément hypermétabolique en TEP au FDG au cours d'une rechute 12 mois après arrêt du TCZ.

Figure 8. Imagerie par angioTDM et TEP au FDG réalisée au décours d'une rechute.



A. Dilatation de l'aorte ascendante. B. Epaissement pariétal et sténose de l'artère carotide commune gauche (flèche). C et D. Anévrisme de l'aorte ascendante à 49mm de diamètre et épaissement pariétal (flèche).

Figure 9. ARM des TSA.

IV. DISCUSSION

La rémission, les rechutes et la maladie réfractaire. Dans cette étude, 4 patients représentés par 4 lignes de biothérapie n'ont pas présenté de rechute et sont restés en rémission tout au long du suivi. Parmi ces quatre patients, il est intéressant de noter que 2 patients semblaient présenter une maladie potentiellement moins sévère. En effet, un patient avec une maladie active persistante sans nouvelle lésion bénéficiait d'un traitement par CS de 10mg/jour et de MTX à faible posologie, 7,5mg/semaine. Un traitement par GLM était initié. Un second patient en rechute bénéficiait d'une corticothérapie à 35 mg/jour soit 0,5mg/kg ainsi que du TCZ sans avoir bénéficié d'IS conventionnel auparavant. A contrario, deux patients avaient une maladie active malgré un traitement par CS de 4 et 10 mg associé au MTX 20 et 25mg/semaine respectivement. Ces observations témoignent de deux stratégies de prise en charge différentes, avec introduction d'une biothérapie précoce dans un cas et plus gradée dans le second cas. L'utilisation plus précoce des biothérapies dans la MT a été décrit dans la littérature comme un facteur prédictif favorable de l'évolution de la maladie^{109,114}.

Parmi les patients ayant présenté plusieurs rechutes sous biothérapie, aucun n'a présenté de complications cardiovasculaires sous traitement. Dans l'étude de Hoffman et al. est décrit la survenue de nouvelles lésions artérielles sous anti-TNF α chez 5 patients après 12 mois de suivi dont 4 patients étaient considérés en réponse complète (n=2) ou partielle (n=2) ainsi que la nécessité de majorer la posologie des anti-TNF α chez 9 patients répondeurs sur 14. Il n'a pas été décrit de complications cardiovasculaires chez ces patients⁹. De plus, l'ajout des biothérapies a permis une épargne en CS avec seulement 2 patients bénéficiant d'une corticothérapie > 10mg/jour à la date des dernières nouvelles. Le sevrage en CS était obtenu chez 5 patients sur 11 dont les données étaient disponibles à la date des dernières nouvelles.

Parmi les patients sous TCZ, deux ont présenté une complication vasculaire grave ayant nécessité une chirurgie aortique. Un patient a présenté une rechute majeure 21 mois après le début du TCZ avec progression d'anévrismes aortiques thoracique et abdominal et apparition d'endofuites sur une endoprothèse aortique conduisant à la réalisation d'une nouvelle chirurgie aortique puis au décès de la patiente en rapport avec la survenue de complications post-opératoires. Un deuxième patient a

présenté un anévrisme aortique rapidement progressif responsable d'insuffisance aortique et d'insuffisance cardiaque alors que la MT semblait contrôlée sur le plan clinique et biologique. Toutefois, sous traitement, il était apparu une nouvelle lésion de l'artère sous-clavière droite puis une majoration de sténose carotidienne de façon asymptomatique. Il persistait également en TEP au FDG un hypersignal modéré de l'aorte ascendante et de la crosse. L'examen anatomopathologique mettait en évidence des lésions florides d'aortite granulomateuse 18 mois après le début du traitement. A ce jour, il n'a pas été décrit d'évolution similaire sous TCZ.

Ces patients présentaient tous deux des facteurs de risque cardiovasculaire notamment de l'HTA, une dyslipidémie et un tabagisme pour une patiente.

Parmi les patients ayant arrêté leur biothérapie, 6 patients traités par TCZ ont bénéficié d'un suivi ultérieur et 3 ont rechuté dans un délai médian de 12 mois (12 ; 17) et après une durée médiane de traitement de 27 mois (26 ; 53). Cette constatation suggère un effet suspensif des biothérapies comme décrit par Nakaoka et al. chez une patiente en rechute 9 semaines après arrêt du traitement¹⁰⁶. Decker et al. ont également décrit l'effet suspensif du TCZ dans une revue de la littérature portant sur 105 patients. Parmi treize patients ayant stoppés le TCZ après obtention d'une rémission, 6 (46%) ont rechuté¹⁰⁸. Hoffman et al. décrivaient également cet effet chez 2 patients ayant arrêté l'etanercept. La reprise du traitement avait permis la remise en rémission⁹. Schmidt et al. avaient également constaté une rechute à l'arrêt d'anti-TNF α chez 2 patients sur 4 avec un délai de 5 et 11 mois¹³.

Deux patients sur 13 (15,4%) sont restés réfractaires avec une maladie active persistante malgré un traitement par 2 anti-TNF α et tocilizumab. Dans l'étude de Hoffman et al. 1 patient sur 15 était réfractaire aux anti-TNF α . Dans l'étude rétrospective multicentrique de Mekinian et al. 7 (15,2%) patients sur 46 n'ont pas répondu au TCZ¹⁰⁹. Enfin, Goel et al. estimaient la proportion de patient réfractaire à 7,2%⁸⁷. Ces patients pourraient potentiellement bénéficier de nouvelles thérapies. Actuellement de nouvelles cibles thérapeutiques dans la MT semblent prometteuses en particulier l'inhibition de la sous-unité p40 commune à l'IL12 et l'IL23 par l'ustekinumab, cytokines sécrétées par les cellules présentatrices d'antigènes stimulant les cellules NK, et la différenciation des lymphocytes vers un profil Th1 et Th17 pro inflammatoire¹¹⁵. Une autre piste envisagée concerne les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK), avec une action décrite in vitro et in vivo¹¹⁶ et dont un rapport de

cas décrit l'obtention d'une rémission chez une patiente japonaise réfractaire aux anti-TNF α et TCZ¹¹⁷.

L'optimisation des biothérapies. Elle doit faire partie intégrante de la stratégie thérapeutique. Des données issues d'un abstract de l'EULAR 2018 suggèrent une meilleure biodisponibilité de la forme sous-cutanée du TCZ administrée à la dose de 162 mg/semaine avec un plateau atteint entre la 12^{ème} et 16^{ème} semaine de traitement¹¹⁸.

Par analogie avec la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et de la polyarthrite rhumatoïde (PR), le dosage de résiduel d'anti-TNF α peut être une aide au raisonnement en cas de perte d'efficacité des anti-TNF α associée à la recherche d'anticorps anti-médicament permettant d'identifier une éventuelle immunisation. Afin de prévenir ce risque, l'administration concomitante d'un IS conventionnel comme le MTX ou l'AZA peut se justifier. Il n'a pas été publié de données à ce propos dans la MT.

L'optimisation du traitement immunosuppresseur. Dans notre étude, sur 17 lignes de biothérapies analysées, 6 lignes étaient associées aux CS sans immunosuppresseur conventionnel. Sur les 11 lignes de traitement par biothérapies associées à un traitement IS conventionnel, 3 avaient une posologie sous-optimale de MTX < 15 mg/semaine, avec une posologie médiane de 7,5mg/semaine per os (7,5 ; 15). Il pourrait être intéressant chez ces patients d'obtenir une posologie de MTX per os de 0,3mg/kg/semaine ou 15-20 mg/semaine SC, dont on sait que la biodisponibilité du médicament est supérieur d'environ 30% par rapport à la forme per os mais économiquement plus onéreux. Chez les patients traités par AZA, il pourrait être intéressant de réaliser un génotypage ou phénotypage avant d'initier le traitement et de monitorer les paramètres pharmacocinétiques à l'aide du dosage des métabolites 6-TGN et 6-MMP afin d'adapter la posologie et d'évaluer l'observance médicamenteuse.

La nécessité du sevrage en corticostéroïdes. La morbi-mortalité au long cours des CS est bien connue. Ces effets sont observés pour des doses généralement supérieures à 7,5 mg/jour avec un risque majoré à long terme de fracture ostéoporotique, d'ostéonocrose, de myopathie, d'insulinorésistance, de diabète, de

dyslipidémie, d'HTA, de maladies cardiovasculaires mais aussi une susceptibilité accrue aux infections et le développement de cancer notamment cutané, vésical ou prostatique^{119,120}. Pour toutes ces raisons il paraît nécessaire de limiter les doses cumulées de CS chez des patients souvent jeunes. Un recours plus précoce aux biothérapies pourrait permettre une épargne en dose cumulée de CS.

Grossesse et biothérapie. Actuellement il n'existe pas de données quant à l'utilisation de tocilizumab durant la grossesse. Une contraception est recommandée durant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après arrêt du traitement.

S'il est nécessaire, l'IFX peut être poursuivi au cours de la grossesse en programmant une dernière injection au début du 3^e trimestre afin de limiter les risques infectieux dans la période néonatale. En effet, parmi 600 femmes ayant poursuivies l'IFX au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de leur grossesse, il n'a pas été noté d'événement chez les nouveau-nés durant leur première année de vie.

Le coût des biothérapies. Le coût des traitements a été estimé d'après le Vidal pour le TCZ SC et l'IFX, et selon le laboratoire Roche pour le TCZ IV.

TCZ SC 162 mg/sem : 835,34€ pour 4 seringues préremplie. Coût annuel estimé de 10 859 euros.

TCZ IV 8mg/kg/4sem pour un poids moyen de 60 kg : 737€ toutes les 4 semaines soit 9582,7€ par an environ.

IFX 5mg/kg/8sem : 610€ toutes les 8 semaines soit 3965€ par an environ.

Ajout du coût d'hospitalisation de jour pour IFX et TCZ 8mg/kg/4semaines.

Le coût non négligeable des biothérapies doit également être pris en compte dans la balance bénéfice-risque.

Difficultés d'évaluer l'activité de la maladie. Dans notre étude, nous avons fait le choix d'incorporer la TEP au FDG au score NIH bien que les données quant à sa sensibilité et spécificité soient contradictoires pour évaluer l'activité inflammatoire et la réponse aux traitements^{75,76,76,77,108,109}. Nous avons trouvé un taux de concordance entre NIH et activité en TEP au FDG de 78,6%, 81,8% et 83,3% à l'initiation, 12 mois et 24 mois de traitement respectivement. Seuls 6 résultats de TEP au FDG sur 31 étaient discordants avec le résultat NIH. La pentraxine-3 pourrait également être un moyen intéressant de monitorer l'activité inflammatoire de la maladie notamment

sous TCZ. En effet la pentraxine-3 est synthétisée par les cellules de l'immunité innée et les cellules vasculaires contrairement à la CRP, la VS ou au fibrinogène dont la synthèse hépatique est artificiellement bloquée par le TCZ. Une autre piste pourrait conduire à la réalisation de dosage d'IL6 chez les patients traités par TCZ. En effet, Nakaoka et al. décrivaient une évolution parallèle des signes vasculaires inflammatoires, de l'épaisseur pariétale artérielle et des taux sanguins d'IL6. Des études supplémentaires avec des critères d'évaluation composites comportant le score NIH, la TEP au FDG, pentraxine-3 et l'IL6 pourraient être intéressante dans l'évaluation de l'activité de la MT.

La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire. Enfin, la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire est une nécessité première au cours de cette maladie inflammatoire de l'aorte et de ses principales branches afin de limiter la survenue de complications cardiovasculaires dont la maladie est elle-même pourvoyeuse ainsi que certain traitement comme les CS. L'HTA est fréquente au cours de la maladie de Takayasu et doit être traitée agressivement notamment chez les patients présentant des dilatations ou anévrismes artériels. Le traitement d'une dyslipidémie est indiqué en fonction de l'échelle SCORE. Afin de limiter ces complications, la dose minimale efficace puis le sevrage en CS doivent être recherchés.

Conclusion. A ce jour, aucune étude randomisée n'a permis d'établir la place des biothérapies dans la MT. Toutefois, de nombreuses observations suggèrent une efficacité des anti-TNF α et du TCZ pour des formes sévères, à rechutes, corticodépendantes malgré l'ajout d'un IS conventionnel. Les recommandations actuelles préconisent leur utilisation dans les formes sévères d'emblée avec mise en jeu du pronostic vital ou et les formes à rechutes corticodépendantes $\geq 0,1$ mg/kg/jour malgré l'ajout d'un IS. A l'avenir, il s'agira de déterminer de nouvelles stratégies thérapeutiques, telle que débiter précocement une biothérapie après une 1^{ère} rechute ou de réserver leur usage aux patients les plus sévères, induire la rémission puis relayer par un IS ou traiter au long cours en associant ou non un IS, arrêter brutalement ou espacer progressivement la biothérapie, avec ou sans relais par un IS. De nouvelles études seront nécessaires afin de répondre à ces questions.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. Published online July 3, 2019:annrheumdis-2019-215672. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215672
2. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):348-354. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211878
3. Zhou J, Chen Z, Li J, et al. The efficacy of tocilizumab for the treatment of Chinese Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103(1):171-175.
4. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, et al. Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis. *Int Heart J*. 2013;54(6):405-411. doi:10.1536/ihj.54.405
5. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, Vandenhende M-A, Soussan M, Fain O. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: A case series and updated literature review. *Autoimmun Rev*. 2013;12(12):1143-1149. doi:10.1016/j.autrev.2013.06.019
6. Tombetti E, Franchini S, Papa M, Sabbadini MG, Baldissera E. Treatment of refractory Takayasu arteritis with tocilizumab: 7 Italian patients from a single referral center. *J Rheumatol*. 2013;40(12):2047-2051. doi:10.3899/jrheum.130536
7. Goel R, Danda D, Kumar S, Joseph G. Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 'difficult-to-treat' cases of Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(6):754-761. doi:10.1111/1756-185X.12220
8. Decker P, Olivier P, Risse J, Zuily S, Wahl D. Tocilizumab and refractory Takayasu disease: Four case reports and systematic review. *Autoimmun Rev*. 2018;17(4):353-360. doi:10.1016/j.autrev.2017.11.026

9. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2296-2304. doi:10.1002/art.20300
10. Gudbrandsson B, Molberg Ø, Palm Ø. TNF inhibitors appear to inhibit disease progression and improve outcome in Takayasu arteritis; an observational, population-based time trend study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19. doi:10.1186/s13075-017-1316-y
11. Novikov PI, Smitienko IO, Moiseev SV. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in patients with Takayasu's arteritis refractory to standard immunosuppressive treatment: cases series and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2013;32(12):1827-1832. doi:10.1007/s10067-013-2380-6
12. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, et al. Anti TNF- α in refractory Takayasu's arteritis: Cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;11(9):678-684. doi:10.1016/j.autrev.2011.11.025
13. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: Experience from a referral center with long-term followup. *Arthritis Care Res.* 2012;64(7):1079-1083. doi:10.1002/acr.21636
14. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE, Hoffman GS. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1567-1569. doi:10.1136/ard.2008.093260
15. Mekinian A, Néel A, Sibilia J, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatol Oxf Engl.* 2012;51(5):882-886. doi:10.1093/rheumatology/ker380
16. Serra R, Grande R, Buffone G, et al. Effects of glucocorticoids and tumor necrosis factor-alpha inhibitors on both clinical and molecular parameters in patients with Takayasu arteritis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014;5(3):193-196. doi:10.4103/0976-500X.136101

17. Nunes G, Neves FS, Melo FM, de Castro GRW, Zimmermann AF, Pereira IA. Takayasu arteritis: anti-TNF therapy in a Brazilian setting. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(3):291-298.
18. Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, et al. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol.* 2017;69(5):774-778. doi:10.1016/j.jjcc.2016.07.009
19. Altschuler EL, Wheat J. Morgagni-Takayasu arteritis. *The Lancet.* 2000;356(9246):2013. doi:10.1016/S0140-6736(05)72988-3
20. Histoire des vascularites - 1ère partie. Accessed April 10, 2020. <https://www.association-vascularites.org/les-vascularites-c-est-quoi/histoire-des-vascularites/histoire-des-vascularites-1ere-partie#l-aorto-arterite>
21. Numano F, Kakuta T. Takayasu arteritis--five doctors in the history of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S1-10. doi:10.1016/0167-5273(96)02680-0
22. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2002;41(1):103-106. doi:10.1093/rheumatology/41.1.103
23. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120(11):919-929. doi:10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004
24. Groh M, Le Pendu C, Mahr A. Classification des vascularites. *Rev Rhum Monogr.* 2017;84(3):207-214. doi:10.1016/j.monrhu.2017.04.004
25. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi:10.1002/art.37715
26. Gudbrandsson B, Molberg Ø, Garen T, Palm Ø. Prevalence, Incidence, and Disease Characteristics of Takayasu Arteritis by Ethnic Background: Data From a Large, Population-Based Cohort Resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res.* 2017;69(2):278-285. doi:10.1002/acr.22931

27. Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. *Presse Médicale*. 2017;46(7-8):e197-e203. doi:10.1016/j.lpm.2017.05.034
28. Watanabe Yoshiko, Miyata Tetsuro, Tanemoto Kazuo. Current Clinical Features of New Patients With Takayasu Arteritis Observed From Cross-Country Research in Japan. *Circulation*. 2015;132(18):1701-1709. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012547
29. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Espino Vela J. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J*. 1977;93(1):94-103. doi:10.1016/S0002-8703(77)80178-6
30. Mwipatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ, et al. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases. *ANZ J Surg*. 2005;75(3):110-117. doi:10.1111/j.1445-2197.2005.03312.x
31. Serratrice J, Benyamine A, Vidal V, et al. Survenue simultanée d'une artérite de Takayasu multifocale et d'une tuberculose sévère. *Rev Médecine Interne*. 2008;29(6):520-523. doi:10.1016/j.revmed.2007.11.017
32. Duzova A, Türkmen O, Cinar A, Cekirge S, Saatci U, Ozen S. Takayasu's arteritis and tuberculosis: a case report. *Clin Rheumatol*. 2000;19(6):486-489. doi:10.1007/s100670070013
33. Robles M, Reyes PA. Takayasu's arteritis in Mexico: a clinical review of 44 consecutive cases. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12(4):381-388.
34. Soto ME, Del Carmen Ávila-Casado M, Huesca-Gómez C, et al. Detection of IS6110 and HupB gene sequences of Mycobacterium tuberculosis and bovis in the aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *BMC Infect Dis*. 2012;12:194. doi:10.1186/1471-2334-12-194
35. Arnaud L, Cambau E, Brocheriou I, et al. Absence of Mycobacterium tuberculosis in arterial lesions from patients with Takayasu's arteritis. *J Rheumatol*. 2009;36(8):1682-1685. doi:10.3899/jrheum.080953

36. Carvalho ES, de Souza AWS, Leão SC, et al. Absence of mycobacterial DNA in peripheral blood and artery specimens in patients with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):205-208. doi:10.1007/s10067-016-3400-0
37. Karadag O, Aksu K, Sahin A, et al. Assessment of latent tuberculosis infection in Takayasu arteritis with tuberculin skin test and Quantiferon-TB Gold test. *Rheumatol Int*. 2010;30(11):1483-1487. doi:10.1007/s00296-010-1444-z
38. Naito S, Arakawa K, Saito S, Toyoda K, Takeshita A. Takayasu's disease: association with HLA-B5. *Tissue Antigens*. 1978;12(2):143-145. doi:10.1111/j.1399-0039.1978.tb01310.x
39. Renauer P, Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. *Presse Médicale*. 2017;46(7-8):e179-e187. doi:10.1016/j.lpm.2016.11.031
40. Renauer PA, Saruhan-Direskeneli G, Coit P, et al. Identification of Susceptibility Loci in IL6, RPS9/LILRB3, and an Intergenic Locus on Chromosome 21q22 in Takayasu Arteritis in a Genome-Wide Association Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015;67(5):1361-1368. doi:10.1002/art.39035
41. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, et al. Identification of Multiple Genetic Susceptibility Loci in Takayasu Arteritis. *Am J Hum Genet*. 2013;93(2):298-305. doi:10.1016/j.ajhg.2013.05.026
42. Two Susceptibility Loci to Takayasu Arteritis Reveal a Synergistic Role of the IL12B and HLA-B Regions in a Japanese Population | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.ajhg.2013.05.024
43. Sagar S, Ganguly NK, Koicha M, Sharma BK. Immunopathogenesis of Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl*. 1992;7:85-90. doi:10.1007/BF01744550
44. NITYANAND S, GISCOMBE R, SRIVASTAVA S, et al. A bias in the $\alpha\beta$ T cell receptor variable region gene usage in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol*. 1997;107(2):261-268. doi:10.1111/j.1365-2249.1997.295-ce1186.x

45. Scott DG, Salmon M, Scott DL, et al. Takayasu's arteritis: a pathogenetic role for cytotoxic T lymphocytes? *Clin Rheumatol*. 1986;5(4):517-522.
46. Seko Yoshinori, Sato Osamu, Takagi Atsuhiko, et al. Restricted Usage of T-Cell Receptor V α -V β Genes in Infiltrating Cells in Aortic Tissue of Patients With Takayasu's Arteritis. *Circulation*. 1996;93(10):1788-1790. doi:10.1161/01.CIR.93.10.1788
47. Seko Y, Takahashi N, Tada Y, Yagita H, Okumura K, Nagai R. Restricted usage of T-cell receptor V γ -V δ genes and expression of costimulatory molecules in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol*. 2000;75:S77-S83. doi:10.1016/S0167-5273(00)00194-7
48. T M, H G, E M. Immune response in Takayasu arteritis. *Presse medicale (Paris, France)*: 1983). doi:10.1016/j.lpm.2017.07.002
49. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochov G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: A 2011 update. *Autoimmun Rev*. 2011;11(1):61-67. doi:10.1016/j.autrev.2011.08.001
50. Inder SJ, Bobryshev YV, Cherian SM, Lord RS, Masuda K, Yutani C. Accumulation of lymphocytes, dendritic cells, and granulocytes in the aortic wall affected by Takayasu's disease. *Angiology*. 2000;51(7):565-579. doi:10.1177/000331970005100705
51. Inder SJ, Bobryshev YV, Cherian SM, et al. Immunophenotypic analysis of the aortic wall in Takayasu's arteritis: involvement of lymphocytes, dendritic cells and granulocytes in immuno-inflammatory reactions. *Cardiovasc Surg Lond Engl*. 2000;8(2):141-148. doi:10.1016/s0967-2109(99)00100-3
52. Espinoza JL, Ai S, Matsumura I. New Insights on the Pathogenesis of Takayasu Arteritis: Revisiting the Microbial Theory. *Pathogens*. 2018;7(3). doi:10.3390/pathogens7030073

- specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation*. 2008;118(12):1276-1284. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789172
54. Deng J, Ma-Krupa W, Gewirtz AT, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Toll-Like Receptors 4 and 5 Induce Distinct Types of Vasculitis. *Circ Res*. 2009;104(4):488-495. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.185777
55. Moraes MF, Ordway D, Oliveira L, et al. Cellular immune responses to Mycobacterium tuberculosis in a patient with Takayasu's arteritis. *Rev Port Cardiol Orgao Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol*. 1999;18(4):359-367.
56. Aggarwal A, Chag M, Sinha N, Naik S. Takayasu's arteritis: role of Mycobacterium tuberculosis and its 65 kDa heat shock protein. *Int J Cardiol*. 1996;55(1):49-55. doi:10.1016/0167-5273(96)02660-5
57. KUMAR CHAUHAN S, KUMAR TRIPATHY N, SINHA N, SINGH M, NITYANAND S. Cellular and humoral immune responses to mycobacterial heat shock protein-65 and its human homologue in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol*. 2004;138(3):547-553. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02644.x
58. Mirault T, Messas E. La maladie de Takayasu. *Rev Médecine Interne*. 2016;37(4):223-229. doi:10.1016/j.revmed.2015.12.024
59. Saadoun D, Bura-Riviere A, Comarmond C, Lambert M, Redheuil A, Mirault T. Protocole National de Diagnostic et de Soins sur l'artérite de Takayasu. Published online 2019:60.
60. Comarmond C, Dessault O, Devaux J-Y, et al. Myocardial perfusion imaging in Takayasu arteritis. *J Rheumatol*. 2013;40(12):2052-2060. doi:10.3899/jrheum.130308
61. Comarmond C, Cluzel P, Toledano D, et al. Findings of cardiac magnetic resonance imaging in asymptomatic myocardial ischemic disease in Takayasu arteritis. *Am J Cardiol*. 2014;113(5):881-887. doi:10.1016/j.amjcard.2013.11.045

62. Sharma BK, Jain S, Sagar S. Systemic manifestations of Takayasu arteritis: The expanding spectrum. *Int J Cardiol.* 1996;54:S149-S154. doi:10.1016/S0167-5273(96)88784-5
63. Mekinian A, Lambert M, Huglo D, et al. Pulmonary perfusion scintigraphy: a tool to detect the presence of pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2012;41(2):e37-42. doi:10.1016/j.lpm.2011.09.015
64. Gong J, Yang Y, Ma Z, et al. Clinical and imaging manifestations of Takayasu's arteritis with pulmonary hypertension: A retrospective cohort study in China. *Int J Cardiol.* 2019;276:224-229. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.047
65. Kwon OC, Lee S-W, Park Y-B, et al. Extravascular manifestations of Takayasu arteritis: focusing on the features shared with spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20. doi:10.1186/s13075-018-1643-7
66. Tobón GJ, Alard J-É, Youinou P, Jamin C. Are autoantibodies triggering endothelial cell apoptosis really pathogenic? *Autoimmun Rev.* 2009;8(7):605-610. doi:10.1016/j.autrev.2009.02.005
67. Tombetti E, Mason JC. Application of imaging techniques for Takayasu arteritis. *Presse Médicale.* 2017;46(7-8):e215-e223. doi:10.1016/j.lpm.2017.03.022
68. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):636-643. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212649
69. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, Kobayashi Y, Numano F, Shibuya H. Takayasu arteritis: diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2000;11(5):481-487. doi:10.1002/(sici)1522-2586(200005)11:5<481::aid-jmri3>3.0.co;2-4
70. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S155-163. doi:10.1016/s0167-5273(96)02813-6

71. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 2011;155(7):425-433. doi:10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00005
72. Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, et al. Systemic pentraxin-3 levels reflect vascular enhancement and progression in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(6). doi:10.1186/s13075-014-0479-z
73. Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Tezuka D, Inagaki H, Isobe M. Sensitive Assessment of Activity of Takayasu's Arteritis by Pentraxin3, a New Biomarker. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(16):1712-1713. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.058
74. Aydin SZ, Merkel PA, Direskeneli H. Outcome measures for Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(1):32-37. doi:10.1097/BOR.0000000000000129
75. Barra L, Kanji T, Malette J, Pagnoux C, CanVasc. Imaging modalities for the diagnosis and disease activity assessment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(2):175-187. doi:10.1016/j.autrev.2017.11.021
76. Cheng Y, Lv N, Wang Z, Chen B, Dang A. 18F-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis: a meta-analysis. :6.
77. Karapolat I, Kalfa M, Keser G, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT findings with current clinical disease status in patients with Takayasu's arteritis. :7.
78. Arnaud L, Haroche J, Malek Z, et al. Is 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in takayasu arteritis? *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):1193-1200. doi:10.1002/art.24416
79. Youngstein T, Tombetti E, Mukherjee J, et al. FDG Uptake by Prosthetic Arterial Grafts in Large Vessel Vasculitis Is Not Specific for Active Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(9):1042-1052. doi:10.1016/j.jcmg.2016.09.027
80. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. *Heart.* 2018;104(7):558-565. doi:10.1136/heartjnl-2016-310848

81. Aydin SZ, Yilmaz N, Akar S, et al. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index-Takayasu. *Rheumatology*. 2010;49(10):1889-1893. doi:10.1093/rheumatology/keq171
82. Misra R, Danda D, Rajappa SM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology*. 2013;52(10):1795-1801. doi:10.1093/rheumatology/ket128
83. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1129-1134. doi:10.1002/art.1780330811
84. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1996;54 Suppl:S141-147. doi:10.1016/s0167-5273(96)88783-3
85. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation*. 1994;90(4):1855-1860. doi:10.1161/01.CIR.90.4.1855
86. Comarmond Cloé, Biard Lucie, Lambert Marc, et al. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of Complications in Takayasu Arteritis. *Circulation*. 2017;136(12):1114-1122. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027094
87. Goel R, Danda D, Joseph G, et al. Long-term outcome of 251 patients with Takayasu arteritis on combination immunosuppressant therapy: Single centre experience from a large tertiary care teaching hospital in Southern India. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(5):718-726. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.09.014
88. Mirouse A, Biard L, Comarmond C, et al. Overall survival and mortality risk factors in Takayasu's arteritis: A multicenter study of 318 patients. *J Autoimmun*. 2019;96:35-39. doi:10.1016/j.jaut.2018.08.001
89. Kim H, Barra L. Ischemic complications in Takayasu's arteritis: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(6):900-906. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.11.001

90. Comarmond C, Mirault T, Biard L, et al. Takayasu Arteritis and Pregnancy. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(12):3262-3269. doi:10.1002/art.39335
91. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an american cohort of takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56(3):1000-1009. doi:10.1002/art.22404
92. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, et al. Takayasu's arteritis in Turkey – clinical and angiographic features of 248 patients. :6.
93. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1094-1099. doi:10.1136/ard.2008.092668
94. Dhir V, Sandhu A, Kaur J, et al. Comparison of two different folic acid doses with methotrexate – a randomized controlled trial (FOLVARI Study). *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):156. doi:10.1186/s13075-015-0668-4
95. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(6):1049-1060. doi:10.3899/jrheum.130738
96. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):578-582. doi:10.1002/art.1780370420
97. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, Nityanand S, Sinha N. Role of Immunosuppressive Therapy on Clinical, Immunological, and Angiographic Outcome in Active Takayasu's Arteritis. *J Rheumatol.*:6.
98. Dai D, Wang Y, Jin H, Mao Y, Sun H. The efficacy of mycophenolate mofetil in treating Takayasu arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2017;37(7):1083-1088. doi:10.1007/s00296-017-3704-7
99. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 2017;377(4):317-328. doi:10.1056/NEJMoa1613849

100. Mekinian A, Soussan M, Saadoun D, Gomez L, Comarmond C, Fain O. Prise en charge de la maladie de Takayasu. *Rev Rhum Monogr.* 2017;84(3):229-235. doi:10.1016/j.monrhu.2017.03.006
101. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, et al. Retrospective Analysis of Surgery Versus Endovascular Intervention in Takayasu Arteritis: A Multicenter Experience. *Circulation.* 2012;125(6):813-819. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058032
102. de Souza AWS, Machado NP, Pereira VM, et al. Antiplatelet Therapy for the Prevention of Arterial Ischemic Events in Takayasu Arteritis. *Circ J.* 2010;74(6):1236-1241. doi:10.1253/circj.CJ-09-0905
103. Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):7-15. doi:10.1097/BOR.0000000000000004
104. TRIPATHY NK, CHAUHAN SK, NITYANAND S. Cytokine mRNA repertoire of peripheral blood mononuclear cells in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol.* 2004;138(2):369-374. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02613.x
105. Tripathy NK, Gupta PC, Nityanand S. High TNF- α and low IL-2 producing T cells characterize active disease in Takayasu's arteritis. *Clin Immunol.* 2006;118(2-3):154-158. doi:10.1016/j.clim.2005.09.010
106. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, et al. Tocilizumab for the Treatment of Patients With Refractory Takayasu Arteritis. *Int Heart J.* 2013;54(6):405-411. doi:10.1536/ihj.54.405
107. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, Vandenhende M-A, Soussan M, Fain O. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: A case series and updated literature review. *Autoimmun Rev.* 2013;12(12):1143-1149. doi:10.1016/j.autrev.2013.06.019
108. Decker P, Olivier P, Risse J, Zuily S, Wahl D. Tocilizumab and refractory Takayasu disease: Four case reports and systematic review. *Autoimmun Rev.* 2018;17(4):353-360. doi:10.1016/j.autrev.2017.11.026

109. Mekinian A, Resche-Rigon M, Comarmond C, et al. Efficacy of tocilizumab in Takayasu arteritis: Multicenter retrospective study of 46 patients. *J Autoimmun.* 2018;91:55-60. doi:10.1016/j.jaut.2018.04.002
110. Misra DP, Wakhlu A, Agarwal V, Danda D. Recent advances in the management of Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(S1):60-68. doi:10.1111/1756-185X.13285
111. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND TRIAL OF ABATACEPT (CTLA4-IG) FOR THE TREATMENT OF TAKAYASU'S ARTERITIS. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2017;69(4):846-853. doi:10.1002/art.40037
112. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):348-354. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211878
113. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):19-30. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215672
114. Mekinian Arsene, Comarmond Cloé, Resche-Rigon Mathieu, et al. Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis. *Circulation.* 2015;132(18):1693-1700. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321
115. Terao C, Yoshifuji H, Nakajima T, Yukawa N, Matsuda F, Mimori T. Ustekinumab as a therapeutic option for Takayasu arteritis: from genetic findings to clinical application. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(1):80-82. doi:10.3109/03009742.2015.1060521
116. Régnier P, Joncour AL, Maciejewski-Duval A, et al. Targeting JAK/STAT pathway in Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):951-959. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216900

117. Kuwabara S, Tanimura S, Matsumoto S, Nakamura H, Horita T. Successful remission with tofacitinib in a patient with refractory Takayasu arteritis complicated by ulcerative colitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(8):1125-1126. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216606
118. Mallalieu NL, Stone JH, Villiger P, et al. OP0237 A comparison of pk and pd outcomes of tocilizumab in giant cell arteritis after sc and iv dosing. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(Suppl 2):167-168. doi:10.1136/annrheumdis-2018-eular.2633
119. Seguro LPC, Rosario C, Shoenfeld Y. Long-term complications of past glucocorticoid use. *Autoimmun Rev.* 2013;12(5):629-632. doi:10.1016/j.autrev.2012.12.002
120. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology.* 2012;51(7):1145-1153. doi:10.1093/rheumatology/ker410
121. Meller J, Strutz F, Siefker U, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [18F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(5):730-736. doi:10.1007/s00259-003-1144-y
122. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, et al. Management of Large-Vessel Vasculitis With FDG-PET. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(14). doi:10.1097/MD.0000000000000622

VU

NANCY, le **28 septembre 2020**

Le Président de Thèse

Professeur Denis WAHL

NANCY, le **28 septembre 2020**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11428C**

NANCY, le **29 septembre 2020**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction. La maladie de Takayasu (MT) est une vascularite des gros vaisseaux touchant l'aorte et ses principales branches de division. Le traitement des formes sévères fait appel aux biothérapies malgré l'absence d'étude randomisée et contrôlée.

Matériels et méthodes. Nous avons effectué une étude rétrospective multicentrique entre 2000 et 2019. Les patients devaient répondre aux critères diagnostiques de l'ACR 1990 et/ou d'Ishikawa modifié par Sharma et avoir bénéficié d'une biothérapie anti-TNF α ou anti-IL6R pour une durée supérieure ou égale à 12 mois. Les données médicales cliniques, biologiques et d'imagerie de 33 patients ont été recueillies à partir de 3 centres. L'évolution sous biothérapie a été décrite selon les critères de rémission, rechute et maladie réfractaire définie par les recommandations EULAR 2018. L'activité de la maladie était définie selon les critères NIH associés au TEP-scanner.

Résultats. Treize patients représentant 17 lignes de biothérapies dont 9 lignes de tocilizumab (TCZ) et 8 lignes d'anti-TNF α ont été analysées à l'initiation, à 12 et 24 mois ainsi qu'à la date des dernières nouvelles. La cohorte était composée de 12 femmes (92,3%) d'âge médian 31 ans au diagnostic (IQR 19 ;39), avec un délai médian de 23 mois (IQR 13,75 ;74,75) entre le diagnostic et l'initiation d'une biothérapie. Tous les patients recevaient une corticothérapie à l'initiation de la biothérapie et 12 sur 13 ont reçu au moins un immunosuppresseur. A 12 mois, 11 patients sur 17 (64,6%) étaient en rémission. A 24 mois, 6 sur 14 (42,8%) restaient en rémission. Durant la première année de suivi, 4 patients ont présenté une rechute (23,5%). Entre 12 et 24 mois de traitement, 9 rechutes étaient comptabilisées et concernaient 7 patients sur 14 (50%). Au total, à la date de point, sur 17 lignes de biothérapies, il était observé 26 rechutes dont 15 majeures et 11 mineures. Seuls 4 patients représentés par 4 lignes de biothérapie n'ont pas présenté de rechute. Deux patientes représentant 4 lignes de biothérapies sont restées en maladie réfractaire. La dose moyenne de corticostéroïdes est passée de 18,5 mg à l'initiation du traitement à 9,2 mg, 7,9 mg et 5,9 mg respectivement à 12, 24 mois et à la date de point. A la date des dernières nouvelles, 10 lignes de biothérapie sur 17 ont été stoppées, 6 lignes de TCZ et 4 lignes d'anti-TNF α . Le profil de tolérance était satisfaisant.

Conclusion. Les biothérapies sont efficaces à court terme pour induire la rémission mais moins de 50% des patients dans notre étude sont en rémission persistante après 24 mois de biothérapie. Les rechutes sous traitement et à leur arrêt ne sont pas rares dans la MT et imposent un ajustement thérapeutique. Peu de complications ont été rapportées mais il convient d'être particulièrement vigilant sur ce point chez les patients sous TCZ. Des essais randomisés seront nécessaires afin d'établir la place exacte des agents biologiques dans la MT.

TITRE EN ANGLAIS : Middle-term efficacy of TNF α inhibitors and tocilizumab in patients with severe Takayasu arteritis.

MOTS-CLES : Takayasu arteritis, biological agents, TNF α inhibitors, infliximab, adalimumab, golimumab, tocilizumab.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2020

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
