

Management of Takayasu arteritis

Arsene Mekinian, Michael Soussan, David Saadoun, Léa Gomez, Cloe Comarmond, Olivier Faina

▶ **To cite this version:**

Arsene Mekinian, Michael Soussan, David Saadoun, Léa Gomez, Cloe Comarmond, et al.. Management of Takayasu arteritis. Revue du Rhumatisme monographies, 2017, 10.1016/j.monrhu.2017.03.006 . hal-01503149

HAL Id: hal-01503149

https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01503149

Submitted on 6 Apr 2017

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

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

ACCEPTED MANUSCRIPT

Prise en charge de la maladie de Takayasu

Management of Takayasu arteritis

Arsene Mekinian (1,2), Michael Soussan (3,4), David Saadoun (5,6,7,8), Léa Gomez (3,4), Cloe Comarmond (5,6,7,8), Olivier Fain (1,2)

[1] Service de médecine interne and Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department (DHU i2B), AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint Antoine, 75012 Paris, France

[2]Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, 75012 Paris, France

[3] Service de médecine nucléaire, AP-HP, Hôpital Avicenne, 93000 Bobigny, France

[4]Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 13, 93000 Bobigny, France

[5]Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, UMR 7211, Département Hospitalo-Universitaire Inflammation-Immunopathologie-Biotherapie (DHU i2B), 75005, Paris, France.

[6]INSERM, UMR_S 959, 75013, Paris, France.

[7]CNRS, FRE3632, F-75005, Paris, France.

[8]Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75013, Paris, France.

Correspondance à Arsène Mekinian,

Service de médecine interne and Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department (DHU i2B), AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint Antoine, 75012 Paris, France

arsene.mekinian@sat.aphp.fr

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

Résumé

La maladie de Takayasu est une vascularite des gros vaisseaux touchant l'aorte et ses branches principales. Les signes principaux sont les signes généraux et les signes en rapport avec l'atteinte vasculaire. Le syndrome inflammatoire peut être discordant avec l'activité de la maladie et l'imagerie est primordiale pour déterminer les sites artériels touchés et les complications éventuelles. Le caractère inflammatoire des lésions artérielles peut être difficile à déterminer, et la place des méthodes d'imagerie fonctionnelle telle que la TEP-FDG peut se discuter. La prise en charge comprend le traitement immunosuppresseur si la maladie est active, les traitements symptomatiques à visée cardiovasculaire et en prévention des effets secondaires des immunosuppresseurs, ainsi qu'en cas de nécessité la revascularisation artérielle. La surveillance régulière est nécessaire pour dépister une progression artérielle et les complications vasculaires.

Mots clés : maladie de Takayasu ; traitements ; biothérapies

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

Abstract

Takayasu disease is a large-vessels vasculitis involving the aorta and its main branches. The main symptoms are constitutionals signs and those in relation to vascular damage. Acute phase reactants can be discordant with the disease activity and imaging tools are crucial to determine the affected arterial sites and the vascular complications. The active inflammatory nature of arterial lesions can be difficult to determine, and the value of functional imaging such as FDG PET should be discussed. The treatment includes the immunosuppressive treatment in case of active disease, cardiovascular risk prevention and management of adverse events related to immunosuppressive drugs. The arterial revascularization should also be considered if necessary and regular monitoring is mandatory.

Key words: Takayasu arteritis; treatment; biological targeted agents.

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

Introduction

La maladie de Takayasu est une vascularite des gros vaisseaux, pouvant toucher l'aorte et ses branches principales (carotides, artères vertébrales, sous-clavières, rénales, iliaques), mais aussi les artères coronaires et pulmonaires (1). L'atteinte peut être segmentaire ou diffuse à l'ensemble de l'aorte thoracique et abdominale. Cette vascularite est plus fréquente en Asie, en Inde et en Amérique du Sud. En Europe l'incidence était estimée à 2.6 cas/millions/an, mais sa prévalence en France n'est pas connue. Il s'agit d'une artériopathie inflammatoire du sujet jeune, le plus souvent survenant entre 20 et 40 ans, touchant préférentiellement des femmes. Il est classique de distinguer la période aiguë, dite pré-occlusive, de la phase occlusive, caractérisée par des manifestations ischémiques. Ces deux phases peuvent être séparées par une période asymptomatique ou être intriquées. Le délai habituel entre l'apparition des premiers signes et le diagnostic de la maladie est de 10 à 15 mois. Les signes en rapport avec la maladie sont le plus souvent liés à l'atteinte vasculaire, soit en rapport avec l'inflammation artérielle (par ex., les carotidodynies reflétant l'inflammation des artères carotides) soit en rapport avec les conséquences telles que les sténoses ou les thromboses (par ex. la claudication de membre supérieur en rapport avec une sténose de l'artère sous-clavière). Les autres signes sont une altération d'état générale, une fièvre ou des arthromyalgies. L'évaluation de l'activité de la maladie peut être difficile, du fait du manque de sensibilité des marqueurs inflammatoires biologiques et de la difficulté d'apprécier le caractère inflammatoire des lésions radiologiques. Le traitement n'est pas standardisé d'autant que les études concernant l'efficacité des immunosuppresseurs ont un faible niveau de preuve.

Evaluation au diagnostic

Atteinte vasculaire

Elle se manifeste par une atteinte vasculaire segmentaire à l'origine de sténoses ou thromboses. La présentation clinique est caractérisée par l'existence de douleurs vasculaires, principalement les carotidodynies, de claudication vasculaire de membres supérieurs ou inférieurs, de souffles vasculaires, de diminution ou d'abolition d'un pouls selon l'extension de l'atteinte vasculaire et les territoires touchés. L'hypertension artérielle est le plus souvent en relation avec l'atteinte d'une ou des artères rénales. L'atteinte des coronaires est le plus souvent asymptomatique, mais peut être à l'origine d'un syndrome coronarien aigu ou d'une cardiopathie ischémique. La dilatation de l'aorte thoracique ascendante peut entraîner une

ACCEPTED MANUSCRIPT

insuffisance aortique. L'atteinte de tous les autres territoires est possible : carotides ou vertébrales responsable d'accidents vasculaires transitoires ou constitués ou d'une rétinopathie ischémique, une atteinte des artères digestives avec un angor mésentérique ou une ischémie digestive. L'atteinte des artères pulmonaires, qui peut être révélatrice, peut se traduire par un tableau proche d'une embolie pulmonaire, avec une douleur thoracique, une dyspnée brutale, associées à une hémoptysie. Les fréquences des différentes atteintes artérielles sont variables, mais l'atteinte de l'aorte thoracique, en particulier de la crosse aortique et de ces branches artérielles prédomine. Une classification tenant compte des localisations artérielles distingue les types I à V (2) (**Figure 1**) :

-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

Le patient peut être parfaitement asymptomatique sur le plan vasculaire, en particulier à la phase systémique préocclusive, caractérisée principalement par des signes généraux peu spécifiques, dans laquelle l'atteinte vasculaire n'a pas encore eu le temps d'aboutir au développement de sténoses ou de thrombose.

L'examen vasculaire systématique pourra révéler des souffles vasculaires, une anisotension et/ou une abolition de pouls dans la majorité des cas.

Manifestations systémiques

Les signes généraux non-spécifiques, tels qu'une fièvre et un amaigrissement peuvent être présents dans 30 % des cas. D'autres manifestations, telles que des arthromyalgies, un érythème noueux, des signes oculaires (sclérites, uvéites) peuvent orienter le diagnostic. Ces signes peuvent par ailleurs être observés à la phase préocclusive et doivent amener, même en cas d'examen clinique vasculaire normal, à rechercher une atteinte artérielle inflammatoire des gros vaisseaux par une imagerie adaptée.

ACCEPTED MANUSCRIPT

Une maladie de Crohn ou une spondyloarthropathie peuvent être associées, avec des manifestations cliniques caractéristiques.

Examens biologiques

Les signes biologiques sont en rapport avec un syndrome inflammatoire, à l'origine de l'augmentation des paramètres inflammatoires : VS, CRP, fibrinogène, orosomucoide, haptoglobine. Le syndrome inflammatoire reste néanmoins un reflet imparfait de l'activité de la maladie sous-jacente, une maladie active étant possible en l'absence de syndrome inflammatoire chez environ 30 % des patients (3). À l'inverse, on peut observer la présence de syndrome inflammatoire chez environ 30 % des patients sans activité clinique. D'autres marqueurs biologiques ont été étudiés, tels que les taux de différentes cytokines, des taux plus élevés de TNFα et d'IL-6 étant mis en évidence en cas de maladie active (4, 5). Une importante expression d'IFNγ et d'IL-17 était présente au niveau de la paroi artérielle chez les patients ayant une maladie active (6). D'autres marqueurs, tels que la pentraxine-3 ou BAFF, seraient également élevés en cas de maladie active, mais ces marqueurs restent peu utilisés en routine (7-9). Il n'y pas de marqueur biologique spécifique, tel que la présence d'anticorps spécifiques, et le bilan auto-immun usuel est habituellement négatif.

Imagerie vasculaire

L'imagerie joue un rôle fondamental dans la prise en charge de la maladie de Takayasu (10). Elle permet d'évoquer le diagnostic de l'atteinte artérielle en cas de fièvre persistante, d'altération de l'état général avec un syndrome inflammatoire, ou devant une symptomatologie vasculaire ; de réaliser le bilan d'extension de l'atteinte artérielle, une fois le diagnostic posé, et de déterminer la nature inflammatoire des lésions.

Les examens utilisés pour le diagnostic de l'atteinte artérielle sont l'échographie-Doppler vasculaire, l'angioscanner, l'angio-IRM et la TEP-FDG.

L'angiographie, qui était l'examen de référence, est un examen invasif, et reste indiquée dans certains cas de cartographie préopératoire ou en cas de geste interventionnel (angioplastie).

L'échographie-Doppler des vaisseaux permet d'explorer les troncs supraaortiques (TSA), l'aorte abdominale, ainsi que les artères des membres et peut mettre en évidence un signe du

ACCEPTED MANUSCRIPT

halo en rapport avec un épaississement de la paroi artérielle, et préciser la présence de sténoses ou de thromboses.

L'angioscanner objective à la phase systémique l'épaississement pariétal (>3 mm) qui est le plus souvent hypodense, rehaussé de façon homogène sur les temps tardifs de l'injection réalisant un aspect caractéristique en double anneau (10), touchant préférentiellement la crosse aortique haute, les artères sous-clavières et carotides, l'aorte sus-rénale, ainsi que les artères pulmonaires et coronaires (**Figure 3**). A la phase occlusive, l'aspect est moins caractéristique, et le diagnostic différentiel avec l'athérosclérose peut être difficile. Les signes sont alors un épaississement pariétal plus discret et plus irrégulier, avec la présence de calcifications, parfois nombreuses. On observe aussi des modifications de la lumière artérielle avec des sténoses, occlusions, dilatations et anévrismes. Le scanner permet ainsi de préciser l'extension des lésions artérielles et les complications.

L'angio-IRM permet de montrer un épaississement pariétal aortique concentrique, se rehaussant après injection, et pouvant être associé à un hypersignal T2 traduisant l'œdème de la paroi aortique et des tissus périaortiques (**Figure 4**). Le rehaussement et l'œdème pariétal pourraient ainsi être des signes évocateurs de maladie active, les patients actifs (selon le NIH) présentant un épaississement et un œdème pariétal plus marqués, ainsi qu'un rehaussement pariétal plus fréquent que les patients inactifs (10-13).

La TEP au FDG permet une approche plus directe du degré de l'inflammation vasculaire en estimant la consommation de glucose radioactif augmenté dans l'infiltrat cellulaire inflammatoire de la paroi artérielle. Le paramètre d'interprétation du TEP FDG le plus utilisé est l'analyse visuelle (14), comparant le degré de fixation aortique à celui du foie, et qui classe l'examen en trois grades (*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) (**Figure 5**). La majorité des études montrent la présence d'hyperfixations artérielles significatives chez les patients avec une maladie active (14). Les index semi-quantitatifs sont très certainement utiles, mais ils manquent de reproductibilité intercentres en l'absence d'harmonisation des pratiques des différents centres de médecine nucléaire.

Examen anatomopathologique

ACCEPTED MANUSCRIPT

L'examen histologique ne peut être systématique, du fait du siège de l'atteinte vasculaire, mais peut être pratiqué en cas de geste nécessaire pour une revascularisation artérielle. Il s'agit d'une panartérite giganto-cellulaire à prédominance médio-adventitielle (**Figure 2**) (15). En phase aiguë, les anomalies prédominant au niveau de l'adventice constituent un infiltrat inflammatoire, remplacé par des lésions fibrosantes et des calcifications artérielles en phase chronique, des lésions actives et de fibrose pouvant être présentes simultanément.

Diagnostic de la maladie de Takayasu

Le diagnostic de la maladie de Takayasu est considéré en présence d'éléments cliniques, biologiques, radiologiques et/ou histologiques (si disponibles).

Des critères de classification existent, les plus utilisés étant les critères de l'*American College of Rheumatology* et les critères d'*Ishikawa modifiés par Sharma* (16, 17) (**Tableaux 1 et 2**). Les critères de l'*American College of Rheumatology* tiennent compte essentiellement de l'atteinte artérielle et de l'aspect caractéristique en artériographie, à l'exclusion d'autres causes possibles de sténoses et/ou thromboses. Les critères d'Ishikawa/Sharma intègrent les signes vasculaires et systémiques, considérant également la présence de sténoses ou de thromboses en artériographie.

Le diagnostic en pratique doit être évoqué chez un sujet de moins de 50 ans, en présence d'une atteinte radiologique caractéristique des artères de gros et moyen calibre et en l'absence d'arguments pour une autre cause de vascularite des gros vaisseaux. La présence de signes cliniques caractéristiques et/ou de syndrome inflammatoire peut renforcer le diagnostic, mais ces signes peuvent être absents et ne sont pas spécifiques du diagnostic de la maladie de Takayasu. Les autres étiologies d'aortites doivent être systématiquement évoquées et éliminées. L'origine infectieuse (principalement en rapport avec le staphylocoque et le streptocoque, la syphilis et la tuberculose) sera évoquée selon le contexte clinique et avec un bilan biologique adapté. Les autres pathologies inflammatoires et/ou auto-immunes, telles que la maladie de Behcet, le syndrome de Cogan, la polychondrite atrophiante, la polyarthrite rhumatoïde ou la granulomatose avec polyangèite, seront évoquées en présence de signes cliniques caractéristiques et/ou de bilan auto-immun spécifique. Ainsi, la présence de certains signes tels qu'une aphtose bipolaire, une chondrite auriculaire ou nasale pourront orienter vers une maladie de Behcet ou une polychondrite atrophiante; la présence d'anticorps anti-CCP en présence de rhumatisme inflammatoire évoquera une polyarthrite rhumatoïde. Les autres

ACCEPTED MANUSCRIPT

pathologies vasculaires non inflammatoires telles que le syndrome de Marfan et la dysplasie fibromusculaire seront éliminés sur les caractéristiques radiologiques (en particulier l'absence d'épaississement artériel significatif).

Le diagnostic différentiel avec l'artérite gigantocellulaire (maladie de Horton) peut être difficile, en particulier en cas de découverte de lésions artérielles chez une personne de plus de 50 ans. L'âge n'est pas un élément discriminant suffisant, des lésions artérielles en relation avec une maladie de Takayasu pouvant passer inaperçues chez une patiente jeune et être découvertes à l'occasion d'une progression de la maladie, d'un bilan systématique ou de conséquences des lésions artérielles plusieurs années après le début de la maladie. La présence de signes d'artérite céphalique (céphalées, anomalies du scalp) et la positivité de la biopsie de l'artère temporale sont des éléments les plus discriminants en faveur d'une artérite gigantocellulaire (**Tableau 3**).

Evaluation de l'activité inflammatoire

L'évaluation de l'activité inflammatoire de la maladie de Takayasu peut être difficile. Certaines manifestations cliniques permettent d'évoquer une atteinte inflammatoire active, telles que la présence de signes généraux, un érythème noueux, des arthromyalgies, des carotidodynies. En revanche, devant une claudication vasculaire ou un pouls diminué, il peut être difficile de distinguer le caractère inflammatoire des lésions sténosantes. Comme souligné plus haut, la discordance possible entre les marqueurs biologiques inflammatoires, d'une part, et les éléments cliniques et radiologiques, d'autre part, ne permet pas d'en faire un marqueur aussi fiable d'activité qu'au cours de l'artérite gigantocellulaire. Les analyses histologiques montrent la persistance de lésions inflammatoires histologiques chez environ un tiers des patients considérés en rémission clinico-biologique, mais l'histologie est rarement disponible. L'évaluation du caractère inflammatoire des lésions artérielles par l'imagerie est primordiale, et des paramètres fiables restent à mieux déterminer. Les critères en rapport avec l'inflammation vasculaire pourraient être l'augmentation de l'épaisseur pariétale, l'intensité du rehaussement pariétal, la présence d'un œdème pariétal et une hyperfixation artérielle de FDG. La valeur de ces paramètres reste néanmoins à confirmer. L'apparition de nouvelles lésions artérielles au cours du bilan systématique régulier peut être également un argument pour une évolutivité de la maladie, ainsi que l'apparition de thromboses ou d'anévrismes artériels.

ACCEPTED MANUSCRIPT

Le score d'activité de la maladie le plus utilisé reste le score NIH (**Encadré 1**) (1). Ce score peut néanmoins être mis en défaut en cas de syndrome inflammatoire isolé persistant, ou de progression artérielle en l'absence d'autres critères d'activité. La nécessité d'adaptation de traitement peut se discuter dans ces situations avec l'aide de l'imagerie fonctionnelle telle que TEP-FDG.

Enfin, la définition de la « rémission soutenue », l'absence de toute symptomatologie clinique, la normalité des paramètres inflammatoires, l'absence de progression radiologique, et une dose de corticothérapie inférieure à 10 mg/jour d'équivalent de prednisone peut à l'inverse constituer un objectif de traitement.

Prise en charge thérapeutique

Le traitement de la maladie de Takayasu nécessite :

- un traitement immunosuppresseur en cas de maladie active ou de rechutes fréquentes,
- des mesures de prévention cardiovasculaire et des effets secondaires de la corticothérapie,
- la prévention du risque infectieux en cas d'immunosuppression induite,
- la prise en charge des lésions vasculaires constituées.

Traitement symptomatique

Les traitements symptomatiques comportent :

- les mesures de prévention du risque cardiovasculaire du fait d'une pathologie artérielle inflammatoire

Il s'agit de l'équilibre des facteurs de risque cardiovasculaires habituels, tel que l'arrêt du tabac ou le contrôle de l'hypertension artérielle. Bien qu'en absence de données formelles sur le bénéfice de ces mesures au cours de la maladie de Takayasu, la présence de lésions d'athérosclérose précoce, le caractère secondairement fibrosant des lésions artérielles poussent à prendre des mesures pour diminuer ce risque. Ainsi, l'utilisation d'aspirine à faibles doses peut être discutée, alors que la prescription systématique de statines dont l'utilité n'a pas été démontrée en prévention primaire dans cette situation, ne peut être recommandée. Une seule étude de 48 patients atteints de maladie de Takayasu a montré que 14.3 % de

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

patients sous aspirine ont présenté un accident vasculaire ischémique versus 82.4 % sans traitement antiagrégants plaquettaires (18). L'équilibre de la tension artérielle reste nécessaire en prévention de complications vasculaires à l'image de l'hypertension artérielle essentielle. En l'absence de données suffisantes, le traitement et le choix des molécules est identique à celui de l'hypertension artérielle essentielle, mais la recherche d'une sténose des artères rénales est nécessaire (18).

- la prévention des risques associés à la corticothérapie prolongée et aux autres immunosuppresseurs (prévention de l'ostéoporose, mise à jour des vaccinations, ...).

Traitement immunosuppresseur

En l'absence d'études contrôlées, l'indication, les modalités et la durée du traitement immunosuppresseur restent peu codifiées.

Le traitement immunosuppresseur est indiqué en cas de maladie de Takayasu active et fait appel à la corticothérapie, en l'absence de contre-indications. La corticothérapie est habituellement utilisée à la posologie de 1 mg/kg/jour équivalent de prednisone, avec une décroissance progressive et le maintien d'une dose minimale nécessaire (<10 mg/jour), la durée précise du traitement n'étant pas définie. L'intérêt des bolus de corticoïdes intraveineux de methylprednisolone n'est pas validé et n'est habituellement pas nécessaire, mais peut se discuter dans certaines localisations graves telles que les atteintes cérébrales symptomatiques.

L'association à la corticothérapie d'un immunosuppresseur conventionnel ou d'une biothérapie est habituellement proposée en cas de corticodépendance, corticorésistance, de progression artérielle ou de rechute sous corticothérapie.

Immunosuppresseurs classiques

Seules quelques études ouvertes ont évalué l'intérêt du méthotrexate au cours de la maladie de Takayasu à la dose de 15-25 mg/semaine. Parmi 13/16 patients (corticodépendants ou en rechute) en rémission au cours du suivi sous méthotrexate, 8/16 ont pu être sevrés en corticoïdes (19). L'azathiorine (2 mg/kg/jour) en association avec les corticoïdes, chez 65 patients, permettait l'obtention d'une rémission clinique, ainsi que l'absence de progression

ACCEPTED MANUSCRIPT

artérielle pendant une durée de suivi de 12 mois (20). En revanche, il n'y avait pas d'amélioration des lésions radiologiques préexistantes sous azathioprine. Parmi 10 patients traités par le mycophénolate mofétil (2 gr/jour), une rémission clinique et un effet d'épargne cortisonique étaient obtenus chez tous les patients (21). Dans une autre étude, 21 patients traités par mycophénolate mofétil présentaient une amélioration clinique et un effet d'épargne cortisonique pendant une durée médiane de suivi de 9,6 mois (22). L'utilisation du cyclophosphamide en intraveineux a été évalué dans de petites séries pédiatriques. Une étude montrait en particulier chez 15 patients une réponse insuffisante dans 9/15 cas (60 %), conduisant à une modification thérapeutique (23).

Biothérapies

L'intérêt des biothérapies a été évalué principalement dans des études ouvertes rétrospectives chez des patients réfractaires aux immunosuppresseurs classiques ou corticodépendants. Parmi les biothérapies, les données disponibles concernent principalement les antagonistes du TNFα et l'antagoniste du récepteur de l'IL-6. Quelques observations rapportent l'efficacité du rituximab (24) (25).

Les antagonistes du TNFα, principalement l'infliximab, ont été évalués dans plusieurs séries ouvertes. Les taux de réponses cliniques obtenus (complète ou partielle), d'environ 80% et l'effet d'épargne cortisonique chez ces patients, ayant eu le plus souvent plusieurs lignes d'immunosuppresseurs, semblent indiquer une efficacité de ces agents (26) (27) (28). Plusieurs séries ouvertes rétrospectives ont montré l'efficacité du tocilizumab en termes de rémission clinico-biologique et un effet d'épargne cortisonique (29, 30).

La comparaison des antagonistes du TNFα par rapport au tocilizumab a montré des résultats similaires en terme de réponses cliniques (61% et 70% à 6 mois), avec une fréquence similaire de complications vasculaires au cours du suivi, ainsi qu'une survie à 3 ans sans rechute de 91% et 85,7%, respectivement (31). Au cours du suivi, 21% d'effets secondaires ont été noté chez 49 patients traités, dont la moitié ont nécessité l'arrêt de la biothérapie. La fréquence des complications n'était pas différente entre les antagonistes de TNFα et le tocilizumab (31). Dans cette même étude, la comparaison avec les immunosuppresseurs classiques semblait être en faveur des biothérapies (antagonistes de TNFα et tociilzumab) en termes de survie sans rechute et sans évènements vasculaires, mais avec les biais de l'analyse rétrospective, de patients ayant eu le recours aux biothérapies et d'une analyse poolée de

ACCEPTED MANUSCRIPT

toutes les lignes thérapeutiques utilisées (31). Il faut souligner néanmoins que l'évaluation radiologique, et en particulier l'effet des biothérapies sur les lésions existantes et l'apparition de nouvelles localisations artérielles, est habituellement peu analysé.

Traitement des complications vasculaires

Les complications vasculaires sont la source principale de morbimortalité au cours de la maladie de Takayasu. La prise en charge de ces complications vasculaires est proche de celle des lésions d'athérosclérose commune. Le point important est d'éviter une intervention sur des lésions artérielles en période inflammatoire, le risque de resténose étant particulièrement important et serait multiplié par 7 dans ce contexte (32). Ce risque de resténose était de 32% dans une autre étude, et plus fréquent chez les patients sous corticoïdes seuls en comparaison à ceux sous un immunosuppresseur associé (33).

La surveillance régulière est nécessaire afin de dépister l'apparition de nouvelles lésions artérielles, ainsi que les complications telles que les sténoses, les thromboses ou les anévrismes. Les modalités et le rythme de cette surveillance n'est pas consensuel, et doit tenir compte du contrôle de la maladie, de l'existence et du siège des complications artérielles, de l'âge du patient et des techniques disponibles au niveau de chaque site.

Conclusion

La prise en charge de la maladie de Takayasu nécessite une évaluation clinique, biologique et d'imagerie rigoureuse. Les nouvelles techniques (IRM et TEP) devraient permettre de déterminer le caractère actif ou non des lésions artérielles. La place des biothérapies reste encore à évaluer dans des études prospectives. L'évaluation et la prévention du risque cardiovasculaire doit être systématique notamment en ce qui concerne l'équilibre tensionnel. La place des antiagrégants plaquettaires et des statines reste à préciser.

Conflits d'intérêts

AM a reçu de la part de CHUGAI, MSD, ROCHE, LFB des honoraires couvrant les frais de voyages pour les congrès médicaux. AM et OF sont les des investigateurs de l'étude TOCITAKA financée par CHUGAI.

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

Références

1. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. Annals of internal medicine. 1994;120(11):919-29.
2. Moriwaki R, Noda M, Yajima M, Sharma BK, Numano F. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan--new classification of angiographic findings. Angiology. 1997;48(5):369-79.
3. Arnaud L, Haroche J, Piette JC, Amoura Z. [Takayasu arteritis: a French single centre experience]. La Revue de medecine interne. 2010;31(3):208-15.
4. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. Rheumatology (Oxford, England). 2006;45(5):545-8.
5. Tamura N, Maejima Y, Tezuka D, Takamura C, Yoshikawa S, Ashikaga T, et al. Profiles of serum cytokine levels in Takayasu arteritis patients: Potential utility as biomarkers for monitoring disease activity. Journal of cardiology. 2016.
6. Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, Desbois AC, Domont F, Savey L, et al. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2015;67(5):1353-60.
7. Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, Papa M, Salerno A, Bottazzi B, et al. Systemic pentraxin-3 levels reflect vascular enhancement and progression in Takayasu arteritis. Arthritis research & therapy. 2014;16(6):479.
8. Alibaz-Oner F, Aksu K, Yentur SP, Keser G, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Plasma pentraxin-3 levels in patients with Takayasu's arteritis during routine follow-up. Clinical and experimental rheumatology. 2016;34(3 Suppl 97):S73-6.
9. Nishino Y, Tamai M, Kawakami A, Koga T, Makiyama J, Maeda Y, et al. Serum levels of BAFF for assessing the disease activity of Takayasu arteritis. Clinical and experimental rheumatology. 2010;28(1 Suppl 57):14-7.
10. Mekinian A, Djelbani S, Viry F, Fain O, Soussan M. [Usefulness of imaging in large vessel vasculitis]. La Revue de medecine interne. 2016;37(4):245-55.
11. Choe YH, Han BK, Koh EM, Kim DK, Do YS, Lee WR. Takayasu's arteritis: assessment of disease activity with contrast-enhanced MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 2000;175(2):505-11.
12. Jiang L, Li D, Yan F, Dai X, Li Y, Ma L. Evaluation of Takayasu arteritis activity by delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Int J Cardiol.155(2):262-7.
13. Tso E, Flamm SD, White RD, Schvartzman PR, Mascha E, Hoffman GS. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. Arthritis Rheum. 2002;46(6):1634-42.
14. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. Medicine. 2015;94(14):e622.
15. Hotchi M. Pathological studies on Takayasu arteritis. Heart and vessels Supplement. 1992;7:11-7.
16. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. International journal of cardiology. 1996;54 Suppl:S141-7.
17. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis and rheumatism. 1990;33(8):1129-34.
18. de Souza AW, Machado NP, Pereira VM, Arraes AE, Reis Neto ET, Mariz HA, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in takayasu arteritis. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. 2010;74(6):1236-41.
19. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. Arthritis and rheumatism. 1994;37(4):578-82.

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

20. 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. The Journal of rheumatology. 2003;30(8):1793-8.
21. Shinjo SK, Pereira RM, Tizziani VA, Radu AS, Levy-Neto M. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. Clinical rheumatology. 2007;26(11):1871-5.
22. Goel R, Danda D, Mathew J, Edwin N. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. Clinical rheumatology. 2010;29(3):329-32.
23. Stern S, Clemente G, Reiff A, Ramos MP, Marzan KA, Terreri MT. Treatment of Pediatric Takayasu arteritis with infliximab and cyclophosphamide: experience from an American-Brazilian cohort study. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 2014;20(4):183-8.
24. Hoyer BF, Mumtaz IM, Loddenkemper K, Bruns A, Sengler C, Hermann KG, et al. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(1):75-9.
25. Caltran E, Di Colo G, Ghigliotti G, Capecchi R, Catarsi E, Puxeddu I, et al. Two Takayasu arteritis patients successfully treated with rituximab. Clinical rheumatology. 2014;33(8):1183-4.
26. 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. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(11):1567-9.
27. Mekinian A, Neel A, Sibilia J, Cohen P, Connault J, Lambert M, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. Rheumatology (Oxford, England). 2012;51(5):882-6.
28. 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 & research. 2012;64(7):1079-83.
29. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, Vandenhende MA, Soussan M, Fain O. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: a case series and updated literature review. Autoimmunity reviews. 2013;12(12):1143-9.
30. Ferfar Y, Mirault T, Desbois AC, Comarmond C, Messas E, Savey L, et al. Biotherapies in large vessel vasculitis. Autoimmunity reviews. 2016;15(6):544-51.
31. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, et al. Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis: Multicenter, Retrospective Study of 49 Patients. Circulation. 2015;132(18):1693-700.
32. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, Resche-Rigon M, Koskas F, Cluzel P, et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. Circulation. 2012;125(6):813-9.
33. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK, Choi D, Shim WH. Post-interventional immunosuppressive treatment and vascular restenosis in Takayasu's arteritis. Rheumatology (Oxford, England). 2006;45(5):600-5.

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

Tableau 1. Critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology.

(17)

Critères ACR	- Age de début ≤ 40 ans	- Diminution d'au moins un pouls brachial
	- Claudication des membres	- ≠ TA systolique >10 mm Hg 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 patient ayant une vascularite a une sensibilité de 90.5% et une spécificité de 97.8%.

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

Tableau 2 Critères diagnostiques de Ishikawa/Sharma (16).

Critères Ishikawa/Sharma		
MAJEURS	- 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
MINEURS	- Carotidodynies - Insuffisance aortique - VS > 20 mm - Lésion coronaires chez un patient < 30 ans en l'absence de dyslipidémie ou diabète	- PA >140/90 mmHg - Atteinte des artères pulmonaires - Sténose ou occlusion (artériographie) ▪ Carotide interne gauche ▪ Tronc brachiocéphalique ▪ Aorte thoracique descendante ▪ Aorte abdominale

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%)

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

Tableau 3. Comparaison des caractéristiques de la maladie de Takayasu et de l'artérite gigantocellulaire.

	Maladie de Takayasu	Artérite gigantocellulaire
Age	< 50 ans	>50ans
Sexe	Femme	Sexe ratio proche de 1
Origine	Asie Sud Est, Amérique du Sud, Inde	Caucasienne
Signes cliniques associées		
▪ Erythème noueux	+	-
▪ Sclérites	+	-
▪ NOIAA / NORB	-	+
▪ Association MICI/SPA/Sarcoidose	+	-
▪ Rétinopathie	+	-
Atteinte vasculaire	Constante	30% environ
Carotidodynies	+	exceptionnels
Atteinte des artères temporales	-	+
Atteinte des artères rénales	+	exceptionnelle
Atteinte des artères coronaires	+	-
Atteintes des artères pulmonaires	+	-
Biopsie de l'artère temporale	-	+

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

Encadré 1. Critères d'activité de la maladie (NIH) (1).

Apparition récente ou aggravation d'au moins 2 de critères suivants :

- Signes d'ischémie ou d'inflammation vasculaire : claudication d'un membre, diminution ou abolition d'un pouls, souffle ou douleur vasculaire, asymétrie tensionnelle
- Anomalies angiographiques typiques
- Symptômes systémiques tels que fièvre, arthromyalgies
- Augmentation de la vitesse de sédimentation

Les critères pour la rémission sont :

- Complète résolution ou stabilisation de tous les signes cliniques
- Caractère stable des lésions vasculaires

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

Figure 1. Une classification tenant compte des localisations artérielles distingue les types I à V :

-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

Figure 2. Histologie d'une branche artérielle montrant l'épaississement important de l'adventice (HES).

Figure 3. Angioscanner dans le cadre du bilan initial d'une maladie de Takayasu chez une patiente de 20 ans, Numano V. Image A: AndioTDM au temps artériel montrant des sténoses multiples de l'aorte abdominale, du tronc cœliaque et de l'origine de l'artère mésentérique supérieure. Image B: AngioTDM au temps tardif montrant un réhaussement en double anneau des TSA.

Figure 4. AngioRM chez une patiente de 38ans dans le cadre du bilan initial d'une maladie de Takayasu, Numano IIa. Image coronale au temps artériel montrant une sténose serrée de l'artère sous-clavière gauche.

Figure 5. TEP FDG dans le cadre du bilan initial d'une maladie de Takayasu chez une patiente de 20 ans (Numano V) : images coronales montrant un hypermétabolisme de grade 3 (intensité supérieure au foie) de l'aorte ascendante, de la crosse de l'aorte et de ses branches (TABC et carotide gauche visualisées).

Accepted Manuscript

Figure 1

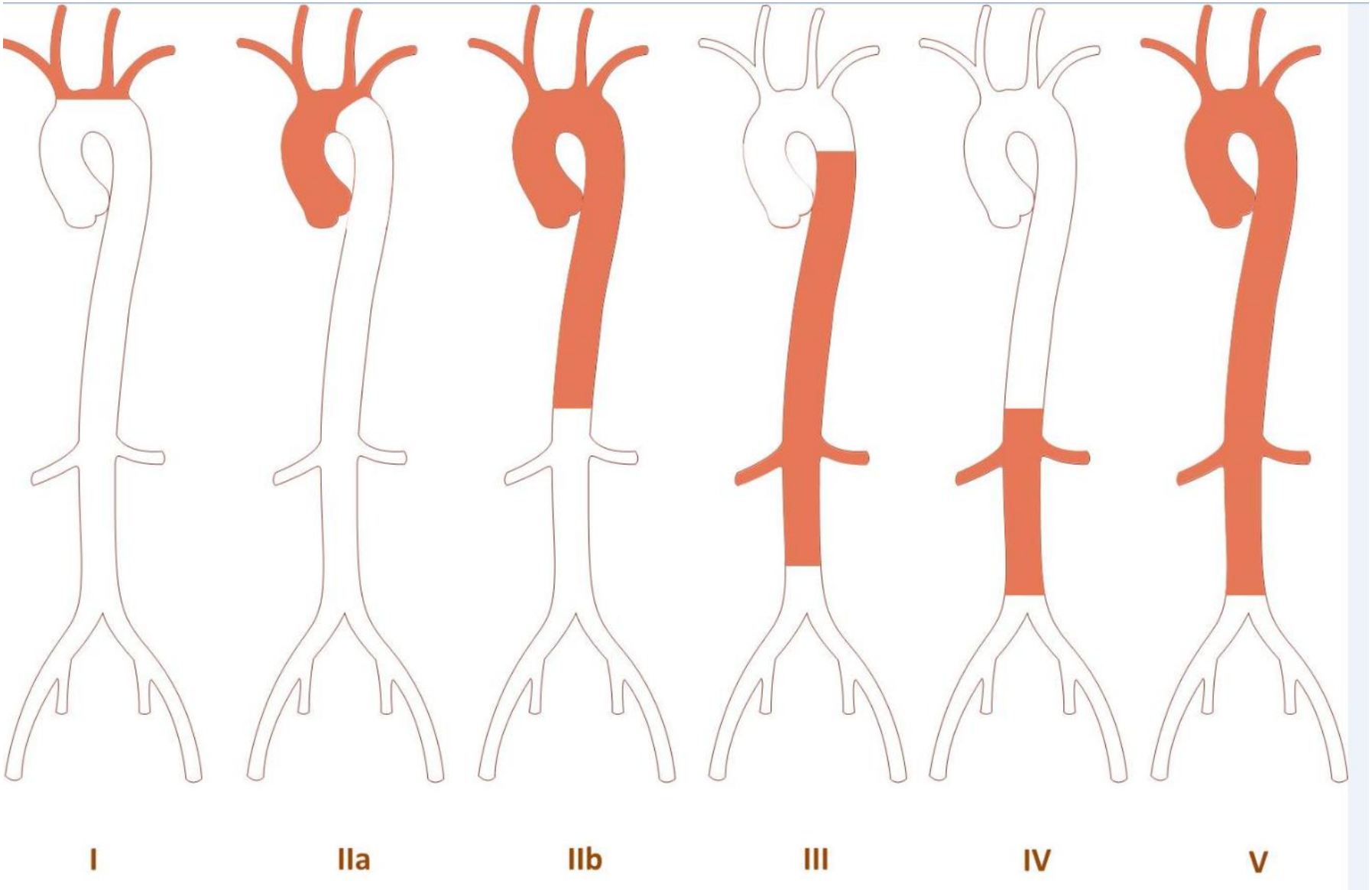
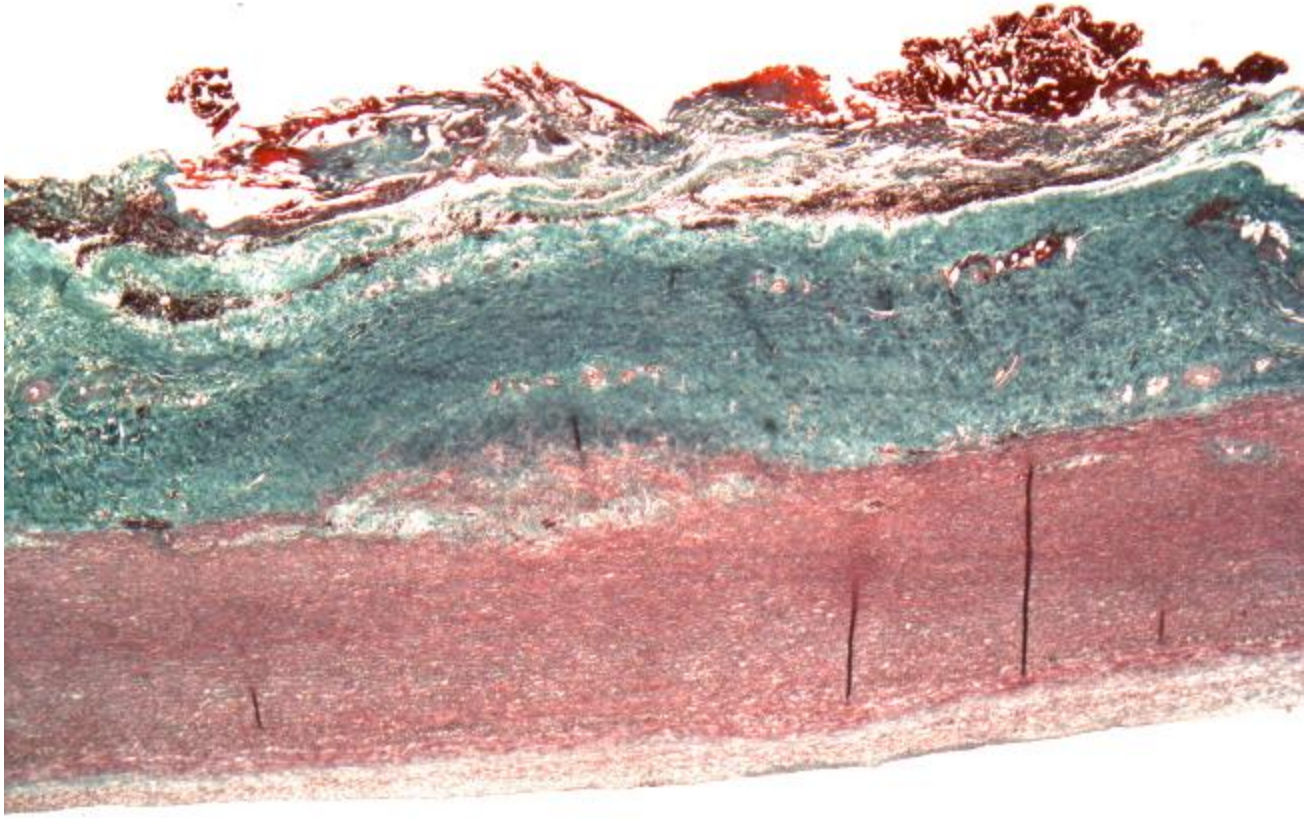


Figure 2



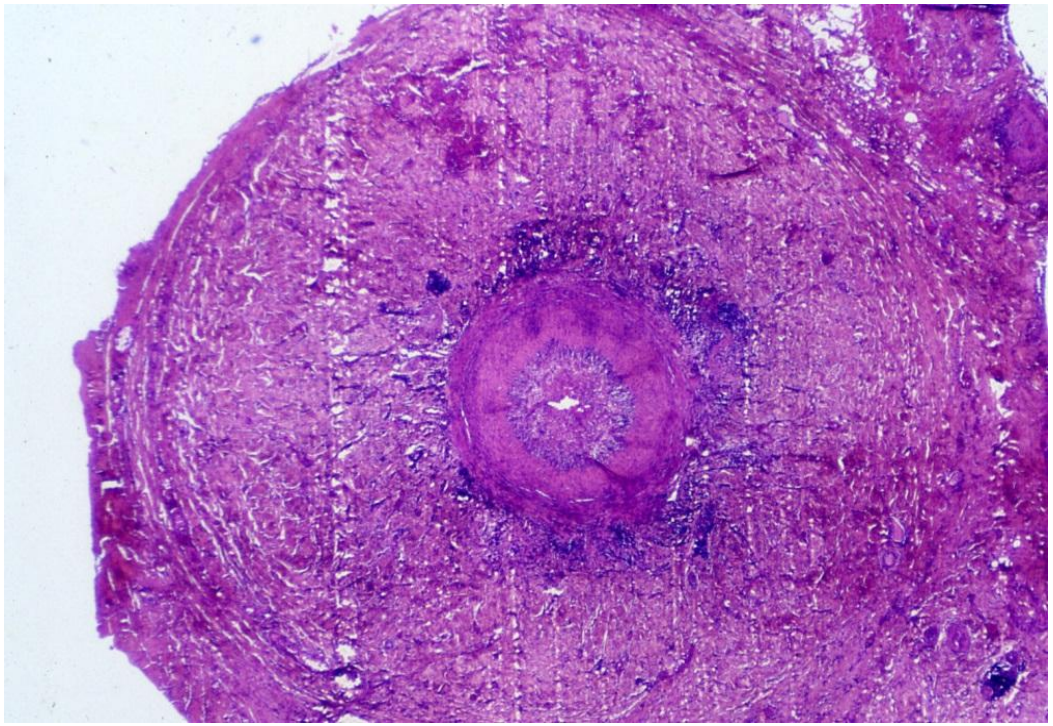


Figure 3



Image A

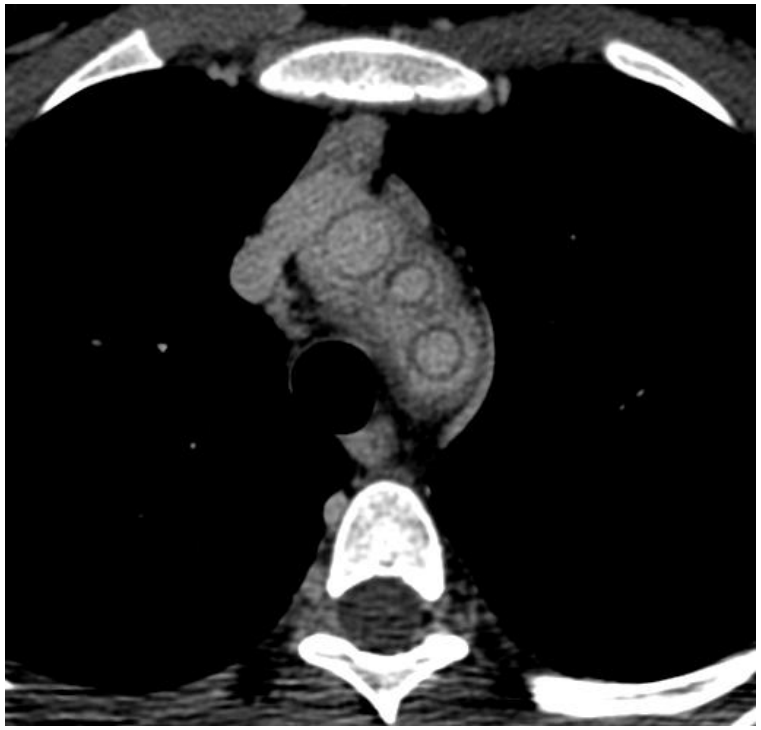


Image B

Figure 4

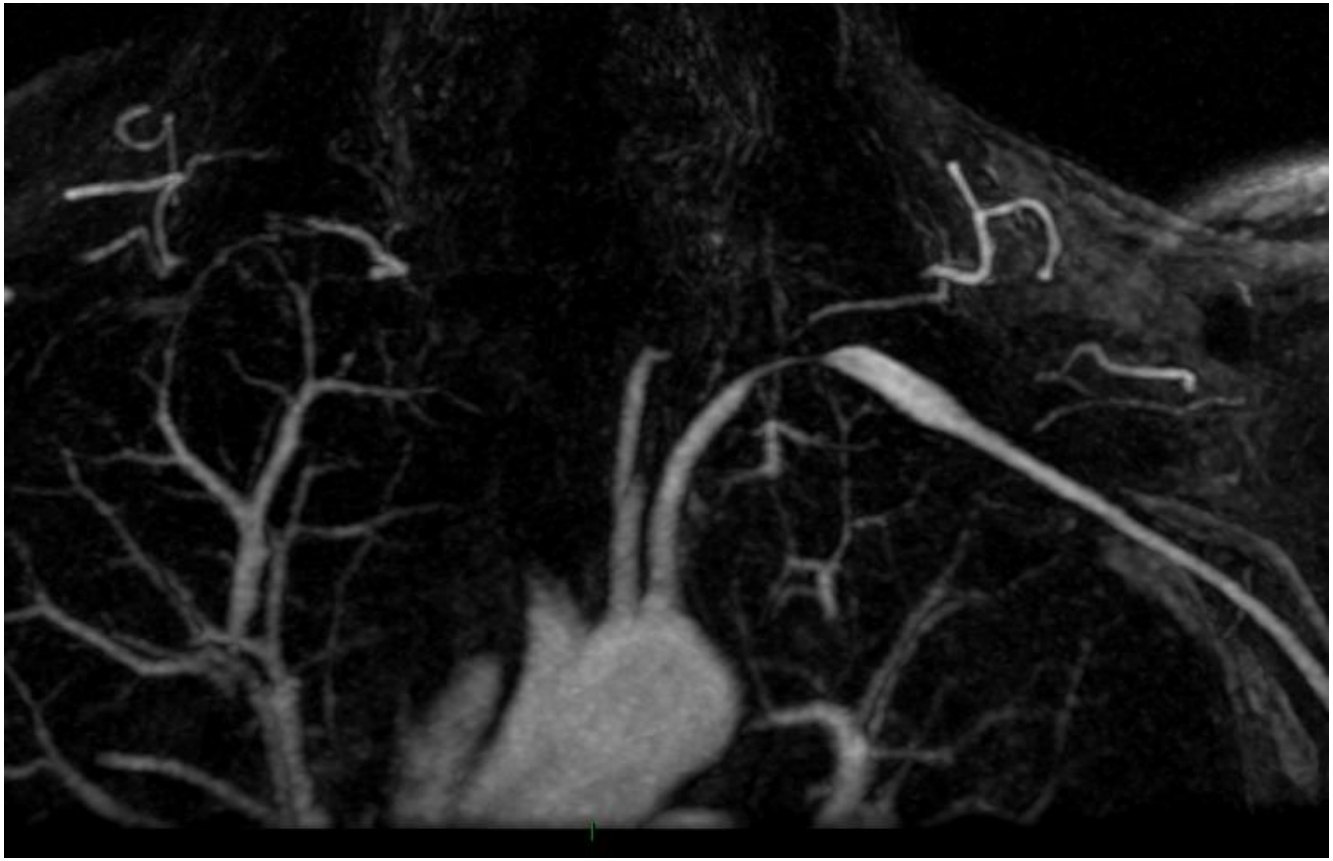


Figure 5

