

3^{ème} Newsletter 2019, juin 2019

Chers amis, pour cette newsletter en pathologie artérielle nous vous proposons cette fois-ci plusieurs publications récentes concernant les vascularites des gros vaisseaux :

1. [L'étude TAKT publiée dans "Annals of the Rheumatic Diseases" évalue l'intérêt du tocilizumab dans l'épargne cortisonique chez des patients en rechute.](#)
2. [Un article du European Journal of Ultrasound \(EJU/ Ultraschall in Med\), Lottspeich C et al., concernant l'échographie de contraste pour évaluer l'activité de l'artérite de Takayasu.](#)
3. [Et enfin, un article sur l'artérite temporale juvénile, Journeau L et al., souvent peu connue, et présenté par un groupe multicentrique français.](#)

1. Etude TAKT : évaluation du Tocilizumab en cas d'artérite de Takayasu réfractaire.

Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, Nomura A, Yoshida S, Nishimoto N. 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;77:348–354[1].

Lien : <https://ard.bmj.com>

Objectif :

La corticothérapie est la première ligne du traitement de l'artérite de Takayasu. En cas d'effets secondaires importants de la corticothérapie, d'artérite réfractaire ou en rechute, différents immunosuppresseurs, méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil sont utilisés sans démonstration formelle de leur efficacité. Le tocilizumab est un anticorps recombinant anti-récepteur de l'interleukine 6 qui a montré un rôle potentiel dans plusieurs séries de cas. L'objectif est **l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du Tocilizumab comme traitement d'épargne cortisonique après rechute dans l'artérite de Takayasu.**

Méthodes :

Dans cet essai multicentrique japonais, en double aveugle, les patients inclus présentaient une **artérite de Takayasu en rechute récente** (dans les 3 mois). La posologie de corticothérapie était au moins doublée. Après obtention de la rémission, 18 patients ont reçu un traitement par **tocilizumab, 162 mg** en injection hebdomadaire sous-cutanée, et 18 patients ont reçu un placebo. Les corticoïdes oraux étaient diminués de 10 % par semaine.

Le critère principal d'efficacité était la rechute clinique avec au moins 2 critères parmi les symptômes généraux, vasculaires ou ischémiques, ainsi que l'élévation des marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP principalement). Le critère secondaire d'efficacité était le score de Kerr ([tableau 1](#)).

Tableau 1. Activité de l'artérite de Takayasu selon le score de Kerr [2]

Score de Kerr (somme des critères, entre 0 et 3)		
score à 0 ou 1 : maladie inactive ; score ≥ 2 : maladie active		
Critère	absent	présent
Atteinte systémique (fièvre, signe musculo-squelettique)	0	1
Élévation de la CRP	0	1
Atteinte vasculaire clinique (absence de pouls et/ou souffle vasculaire et/ou carotidodynie et/ou asymétrie tensionnelle (membres supérieurs et inférieurs))	0	1
Modification de l'imagerie	0	1

Résultats :

La durée moyenne de traitement était de 19 semaines vs. 13 pour le placebo, avec une **durée totale de suivi de 9 mois**. En intention de traiter : **8 (44%) rechutes** ont été constatées sous tocilizumab vs. **11 (61%) sous placebo, p=0,060**. L'analyse per-protocole chez **16 patients sous tocilizumab et 17 patients sous placebo a retrouvé 7 rechutes vs. 11, p=0.035**. Basés sur le score de Kerr, les résultats étaient proches avec une différence non significative, p=0,060. **Basé sur les symptômes cliniques le tocilizumab ne réduisait pas les rechutes (p=0,422)**.

Des effets secondaires uniquement mineurs ont été constatés chez 14 patients sous tocilizumab vs. 11 patients sous placebo, principalement des troubles digestifs dans 3 cas. Il n'y a eu aucune réaction immédiate après injection du traitement.

Conclusion :

Il s'agit du premier essai randomisé en double aveugle évaluant l'intérêt d'une biothérapie dans l'artérite de Takayasu. Bien que les courbes de Kaplan-Meier retrouvaient systématiquement la survie sans rechute sous tocilizumab au-dessus de celle sous placebo, le critère de jugement principal d'efficacité n'a pas été atteint. Il faut bien sûr noter le faible nombre de patients inclus (18 dans chaque groupe), rendant l'interprétation de la comparaison statistique délicate pour un faible nombre d'évènements, avec un manque de puissance. Ces résultats montrent toutefois l'utilisation sécurisée du tocilizumab et son intérêt potentiel dans cette pathologie. Enfin, cela fait discuter la place en 2^{ème} ligne de cette biothérapie, sans couvrir la décroissance de la corticothérapie par un traitement immunosuppresseur.

La principale difficulté dans la construction d'un essai sur l'artérite de Takayasu est de définir le critère principal d'efficacité. En effet, comme rapporté par les auteurs, il n'existe pas de marqueur validé de l'activité de la maladie. Le score de Kerr reste le plus employé, mais nécessite des critères d'imagerie insuffisamment validés. Cette étude a fait le choix de ne cibler que les signes cliniques de rechute. Ce résultat souligne l'importance de l'évaluation multiparamétrique de l'artérite de Takayasu en associant les symptômes cliniques aux marqueurs biologiques et à l'imagerie. Une étude française, multicentrique, randomisée, INTOReTAK va débiter testant l'infliximab ou tocilizumab dans la maladie de Takayasu réfractaire ou en rechute malgré l'association corticothérapie et immunosuppresseur afin d'obtenir le contrôle de l'activité de la maladie. Celle-ci sera évaluée par le score de Kerr.

2. Evaluation de l'activité de l'artérite de Takayasu par échographie de contraste.

Lottspeich C, Dechant C, Köhler A, et al. Assessment of Disease Activity in Takayasu Arteritis: Potential Role of Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultraschall Med Published Online First: 23 January 2019.* doi:10.1055/a-0817-5423[4]

Lien : <https://www.thieme-connect.com>

Introduction :

L'objectif est d'évaluer la valeur diagnostique de l'échographie de contraste (CEUS, contrast-enhanced ultrasound) ainsi que de l'épaisseur intima-média (IMT, intima-media thickness) des troncs supra-aortiques (carotides communes et sous-clavières) dans la mesure de l'activité inflammatoire de l'artérite de Takayasu.

Méthodes :

Pour l'échographie de contraste, 2,4 mL de microbulles (Sonovue®) ont été injectés en bolus par voie veineuse périphérique. Des séquences vidéo d'au moins 30 secondes ont été enregistrées après le remplissage complet de la lumière artérielle par les microbulles. Deux lecteurs en aveugle ont revu les films d'échographie et ont réalisé une évaluation semi-quantitative des microbulles dans la paroi (grade 0 : aucune ou minimale ; grade 1 : moyenne ; grade 2 : majeure). L'activité de l'artérite était évaluée par les scores d'activité clinique de la maladie (principalement le score ITAS-2010).

Une mesure de l'IMT $\geq 1,5$ mm, en échographie mode B, était requise à l'inclusion. Les patients présentant une atteinte aortique isolée, des lésions ostiales isolées des branches supraaortiques et/ou des lésions infra diaphragmatiques ont été préalablement exclus.

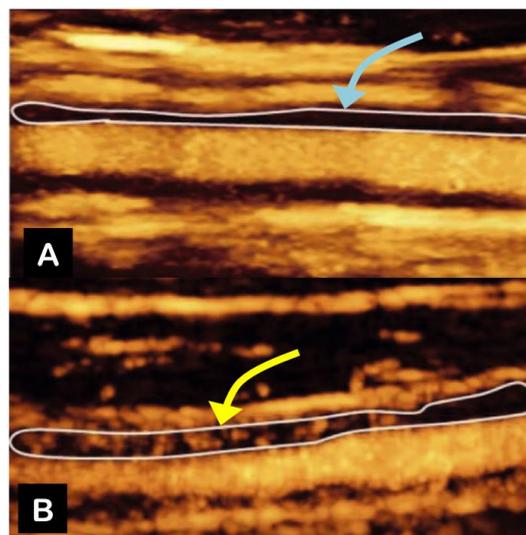


Figure 1. D'après Lottspeich et al. [4]. Artères sous-clavières en échographie de contraste. A. Aspect de la paroi artérielle (flèche bleue) avec un faible rehaussement (grade 0). B : Aspect de la paroi (flèche jaune) avec un rehaussement majeur (grade 2).

Résultats :

40 examens chez 17 patients ont été analysés. Parmi les 40 examens, 27 examens étaient associés à une artérite inactive et 13 examens avec une artérite active. Les patients atteints d'une maladie active présentaient une IMT significativement plus élevée que les patients inactifs ($2,9 \pm 0,6$ mm vs $2,2 \pm 0,5$ mm, $p < 0,01$).

En échographie de contraste, 17, 15 et 8 cas ont été respectivement classés en grade 0, 1 et 2. Le grade 0 était présent dans les 17 examens avec artérite inactive, le grade 1 dans 10 examens avec artérite inactive, et 5 avec artérite active. Le grade 2 était présent dans les 8 examens avec artérite active. Enfin, la discrimination entre les patients cliniquement actifs et inactifs par le choix d'une séparation entre le grade 0 d'une part, et les grades 1 et 2 d'autre part avait une sensibilité à 100 % et une spécificité à 63 %.

Conclusion :

L'évaluation de l'activité de la maladie dans l'artérite de Takayasu demeure complexe en pratique courante, comme illustrée par l'étude TAKT, présentée en première partie de cette newsletter. L'utilisation seule des scores cliniques demeure insuffisante, avec un risque de sous-estimation de l'activité de la maladie, de par son activité infra-clinique. L'ajout d'une évaluation de la paroi artérielle permettait d'évaluer mieux l'activité de la maladie. L'angio-TDM, l'angio-IRM, le TEP-scanner sont utilisés pour cela. Cependant, la recherche d'une hyperfixation en TEP reste un examen peu accessible et coûteux.

A la suite de plusieurs observations déjà réalisées en échographie de contraste [5–7], cette étude met à nouveau en lumière l'intérêt que pourrait prendre l'échographie de contraste comme nouvel élément de la mesure de l'activité de l'artérite de Takayasu.

3. L'artérite temporale juvénile : une entité à part et différente de la maladie de Horton du sujet jeune.

Journeau L, Pistorius M-A, Michon-Pasturel U, et al. Juvenile temporal arteritis: A clinicopathological multicentric experience. *Autoimmun Rev* 2019;18:476–83. doi:10.1016/j.autrev.2019.03.007 [3]

Lien : <https://www.sciencedirect.com>

Une étude française (Groupe d'Etude Français des Artérites des gros vaisseaux) vient de publier la plus grande série d'artérite temporale juvénile et y associe une revue de la littérature (1).

Contrairement à ce que l'on pourrait croire à tort à la lecture de cette entité, l'artérite temporale juvénile n'est pas une modalité de survenue précoce de l'artérite giganto-cellulaire (anciennement maladie de Horton). Cette dernière est une entité clinico-histologique, qui survient habituellement chez les sujets âgés mais peut quelquefois s'exprimer à un âge plus jeune, et souvent dans ce cas, peut aussi être associée à des localisations particulières, comme les artères fémorales. Néanmoins dans ces cas on retrouve le caractère particulier de l'histologie, avec une atteinte intimale prédominante associée surtout à un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes, macrophages et surtout de cellules géantes. Les auteurs de ce manuscrit rapportent 12 nouveaux cas colligés de façon rétrospective.

L'artérite juvénile temporale est beaucoup plus rare que l'artérite giganto-cellulaire. Elle a été décrite initialement en 1975 et une cinquantaine de cas ont été publiés jusqu'ici. Elle atteint principalement les hommes en dessous de 50 ans et se caractérise le plus souvent par une atteinte isolée des artères temporales, sous forme d'un épaissement ou d'une voussure localisée uni- ou bilatéral. Les symptômes généraux sont absents (contrairement à l'artérite giganto-cellulaire), avec très peu de syndrome inflammatoire systémique ou de vascularites d'autres territoires, et l'absence de complications oculaires. Des céphalées temporales sont associées à l'artérite temporale juvénile une fois sur deux, ce qui explique qu'un diagnostic d'artérite giganto-cellulaire est le plus souvent celui qui est posé initialement. Une hyperéosinophilie est présente dans 30% des cas, et doit donc dans ce cas faire évoquer ce diagnostic, l'éosinophilie n'étant pas associée à l'artérite giganto-cellulaire.

L'écho-Doppler mais en évidence une image similaire à celle que l'on voit dans l'artérite giganto-cellulaire, avec le signe du Halo. L'histologie, à la biopsie temporale, montre un infiltrat prédominant sur l'intima, avec de nombreux infiltrats éosinophiles associés à un rétrécissement de la lumière voire une thrombose. Il n'y a pas de nécrose fibrinoïde. Secondairement, l'atteinte vasculaire peut entraîner dans les tissus péri-vasculaire le développement de follicules lymphoïdes.

L'évolution, est le plus souvent bénigne, sans récurrence et ne requiert pas de corticothérapie ou de traitement immunosuppresseurs.

Enfin, les auteurs de cet excellent travail, discutent bien les similitudes qui existent entre l'artérite temporale juvénile avec la maladie de Kimura et l'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie. Ces deux maladies partagent la caractéristique d'intéresser la région de la tête et du cou. La maladie de Kimura touche quasi exclusivement les hommes jeunes d'origine orientale, avec une infiltration sous-cutanée qui peut secondairement atteindre les vaisseaux notamment péri-auriculaires et sous-mandibulaires. L'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie est également une infiltration avec prolifération lymphofolliculaire du cou et de la tête survenant chez les caucasiens entre 20 et 50 ans, touchant aussi bien les hommes que les femmes. Ces deux entités, sont également associées à une atteinte rénale et la survenue de lymphomes T.

Au total, devant un tableau d'induration des artères temporales, avec ou sans céphalées, chez un sujet jeune sans autre symptômes et sans syndrome inflammatoire, il faut savoir évoquer ce diagnostic qui est peut-être moins rare qu'évoqué et effectuer une BAT (biopsie d'artère temporale) : on ne recherche que ce que l'on connaît !

Guillaume Goudot, Lina Khider, Joseph Emmerich, Tristan Mirault, Emmanuel Messas

Références :

- 1 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**:348–54. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211878
- 2 Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, *et al.* Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;**120**:919–

29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7909656> (accessed 3 Oct 2017).
- 3 Journeau L, Pistorius M-A, Michon-Pasturel U, *et al.* Juvenile temporal arteritis: A clinicopathological multicentric experience. *Autoimmun Rev* 2019;**18**:476–83. doi:10.1016/j.autrev.2019.03.007
 - 4 Lottspeich C, Dechant C, Köhler A, *et al.* Assessment of Disease Activity in Takayasu Arteritis: Potential Role of Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultraschall Med* Published Online First: 23 January 2019. doi:10.1055/a-0817-5423
 - 5 Giordana P, Baqué-Juston MC, Jeandel PY, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound of carotid artery wall in takayasu disease: First evidence of application in diagnosis and monitoring of response to treatment. *Circulation* 2011;**124**:245–7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006668
 - 6 Herlin B, Baud J-M, Chadenat M-L, *et al.* Contrast-enhanced ultrasonography in Takayasu arteritis: watching and monitoring the arterial inflammation. *BMJ Case Rep* 2015;**2015**:bcr2015211094. doi:10.1136/bcr-2015-211094
 - 7 Schinkel AFL, van den Oord SCH, van der Steen AFW, *et al.* Utility of contrast-enhanced ultrasound for the assessment of the carotid artery wall in patients with Takayasu or giant cell arteritis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;**15**:541–6. doi:10.1093/ehjci/jet243