

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNEE 2012

THESE N°

PRONOSTIC ET SUIVI DE L'ARTERITE GIGANTO-CELLULAIRE

ANALYSE SUR 387 CAS

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 16 octobre 2012

par

François THOUY

Né le 4 janvier 1982 à saint Martin d'Hères (38)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme. le Professeur E.VIDAL Président
Mme. le Professeur A.L. FAUCHAIS Juge
M. le Professeur B. MELLONI Juge
M. le Professeur P. MERCIE Juge
Mme. Le docteur C. DIEVAL membre
invité
M. le docteur A.TCHALLA membre
invité
M. E.LIOZON..... Membre
invité et directeur de thèse

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNEE 2012

THESE N°

PRONOSTIC ET SUIVI DE L'ARTERITE GIGANTO-CELLULAIRE

ANALYSE SUR 387 CAS

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 17 octobre 2012

par

François THOUY

Né le 4 janvier 1982 à saint Martin d'Hères (38)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme. le Professeur E.VIDAL Président
Mme. le Professeur A.L. FAUCHAIS Juge
M. le Professeur B. MELLONI Juge
M. le Professeur P. MERCIE Juge
Mme. Le docteur C. DIEVAL membre
invité
M. le docteur A.TCHALLA membre
invité
M. E.LIOZON..... Membre
invité et directeur de thèse



DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (CS)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (CS)	DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (SUR. 31.08.2014)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (C.S.)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (SUR. 31.08.2012)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FEISS Pierre (SUR. 31.08.2013)	ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE et BILOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE

MABIT Christian (CS)	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (CS)	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (CS)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (SUR. 31.08.2013)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S.)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (SUR. 31.08.2014)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VERGNEGRE Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S.)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VIROT Patrice (CS)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUZIER Régis	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie

MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse,

Mme. Le Professeur E.VIDAL

Médecine interne

Chef de service

pour son accueil (dès le premier jour) au sein du service et pour avoir accepté la présidence de ce jury. C'est un honneur de pouvoir travailler avec vous.

A mes juges:

A Mme. Le professeur A.L.FAUCHAIS

Médecine interne

Chef de service

Pour avoir eu autant de patience à mon égard afin de m'inculquer la rigueur et la discipline. Pour avoir accepté de juger cette thèse.

A M. le professeur B.MELLONI

Pneumologie

Chef de service

pour m'avoir soutenu sur le premier stage de mon internat, avec votre bienveillance toute paternaliste. Pour m'avoir fait confiance.

A M. Le professeur P. MERCIE

Medecine interne et maladies tropicales

Chef de service

pour m'avoir initié à cette belle discipline, accueilli de multiples fois au sein de votre service et m'avoir soutenu dans certains moments difficiles. Je n'oublierai jamais tout ce que vous m'avez apporté.

À mon directeur de thèse:

Au Dr. E.LIOZON

Medecine interne

Praticien hospitalier

Pour m'avoir dirigé, motivé, encouragé et aidé dans ce travail. Pour la confiance que vous avez eue en moi, j'espère ne pas la décevoir.

Au membres invités:

Au Dr. C. DIEVAL

Medecine interne

Chef de clinique

Pour m'avoir soutenu dans ma formation, fait confiance et permis d'acquérir une certaine expérience. Pour m'avoir soutenu dans les moments difficiles.

Au Dr. A. TCHALLA

Gériatrie et statistiques médicales

Chef de clinique

Pour m'avoir aidé dans mes pérégrinations statistiques. Pour m'avoir encouragé lorsque ma confiance faiblissait.

Je tiens à remercier toutes les personnes ayant contribué de près comme de loin à ce travail de thèse.

Il convient de ne pas oublier mes maitres initiateurs en médecine interne: le Pr MERCIE et Pr LONGY boursié, K. LY, Pr MALVY, et bien sur

tous ceux qui ont du me supporter pendant mon apprentissage. Il a fallu aussi m'apprendre la rigueur et la sagesse/modération, à travers les vues de K.LY, N.PICHON et M. VOULTOURY.

A mes mentors en oncologie et hématologie : Pr RAVAUD, Pr TUBIANA, Pr JACCARD.

Et je n'oublie pas certains personnages marquants de ma formation : Pr Gin, E. Lafon, les radiologues de saint andré.

A mes co-internes qui ont du supporter mon dynamisme parfois quelque peu étouffant. En particulier, Delphine (maintenant chef), Anne, Thomas R, Franck, Morgan.

Et je ne serais pas comme cela si je n'avais pas eu les équipes infirmières et aide soignantes (U28 notamment), brancardiers, ... les équipes de nuit (Cluzeau et gastro, MIA, poly, urgences), sans lesquelles de merveilleux moments ne se seraient pas produits. Ptit doc ne vous oublie pas. Et tui-tui non plus d'ailleurs pour la réa.

A Dr Navarranne -ROUMEC qui m'a donné enfin le traitement qui me permet de vivre, même si ce n'est pas toujours simple.

A F. BLANCHARD pour ton aide précieuse, dans la longue voie difficile des heures sombres qui m'ont agité. Je t'en suis redevable.

Je ne saurais citer tout le monde, mais soyez assurés de ma gratitude quel que soit votre degré d'implication dans ce travail.

Il convient de signaler l'ensemble des patients que j'ai pu aider, mais qui m'ont beaucoup apporté en termes de sagesse, d'apprentissage.

A certains amis qui m'ont soutenu de près ou de loin et dont l'éloignement ne permet en aucune manière l'oubli : gilda, nathalie et mathieu.

Enfin des remerciements tout particuliers à ma famille pour m'avoir toujours soutenue dans mes choix, pour l'énergie qu'ils ont su m'insuffler et en fait pour tellement plus de choses... merci d'être là vous m'êtes indispensables. Merci à Alexandra, ma compagne depuis quelques années pour m'avoir soutenu et supporté tous les jours (et ce bien avant la thèse), pour son affection et le réconfort dans les bons et mauvais moments. Mes choix ne sont pas toujours simples, mais la raison et l'amour des choses bien faites sont un des moteurs de mon existence. Continuons à nous découvrir, c'est le charme de la vie. Et mes deux petites, que j'ai vu pousser, et pour qui je reste beau papa/Françonnet

avant tout. C'est un métier de vous éduquer mais ce n'est que plaisir de l'appliquer.

A mon père, pour qui l'honnêteté, la raison et le mérite furent toujours un modèle. Même en de sombres circonstances, les THOUY's (comme le marquent nos sœurs américaines) savent se soutenir. Mes frères peuvent en témoigner. Ces derniers m'ont précédé dans leur réussite professionnelle mais nos choix doivent rester en toutes circonstances clairs, humbles et raisonnables.

A mon frère Benoit, qui m'a beaucoup aidé sur ma thèse pour la mise en page de mon document, toutes ces fonctionnalités que je ne connaissais pas. Et puis ces petites bouffes parisiennes bien sympas, surtout après les difficultés passées. Nous nous ressemblons beaucoup et la modération s'apprend avec la sagesse.

A lolo mon frère, reste comme tu es, simple et avenant avec cette bonne humeur qui te caractérise, accompagnant durant ta vie celle qui te ressemble beaucoup. Du bonheur et plein de bonnes choses.

Une pensée toute particulière à celle à qui je dédie ce travail, celle que j'aurais aimé voir en ce jour précis, afin de lire de la fierté dans son regard, qui reste au fond de mon coeur, ma maman... je ferais le maximum pour être un docteur House digne. La réussite se mérite par le travail. Elle m'a donné cette rage de vaincre et de survivre, faisant elle-même trop tôt le deuil de l'enfant parfait, pour un enfant malade. Une note en ton nom : à notre passion et à notre double vie. Tu es partie beaucoup trop tôt...

SOMMAIRE

Remerciements	5
Sommaire	9
Résumé	17
ABSTRACT	18
Abbréviations.....	19
Introduction	20
Maladie de Horton mise au point.....	21
1. Historique	22
2. Epidémiologie	25
2.1 <i>Prévalence et incidence, sex ratio:</i>	25
2.2 <i>Les fluctuations temporelles :</i>	26
2.3 <i>Aspect géographique :</i>	27
3. CLINIQUE	28
3.1 <i>Symptômes généraux:</i>	28
3.2 <i>Système carotidien externe</i>	29
3.2.1 Les atteintes de l'artère temporale superficielle :	29
3.2.2 Les atteintes de l'artère maxillaire interne :	29
3.2.3 L'artère linguale :	30
3.2.4 L'oedème facial	30
3.3 <i>Rhumatologiques :</i>	30
3.4 <i>Artère ophtalmique :</i>	31
3.4.1 Epidémiologie et clinique ;	31
3.4.2 Les facteurs de risque:.....	33
3.4.3 morbidité	33
3.4.4 Traitements : quelques éléments supplémentaires :	33
3.5 <i>Artère carotide interne et branches cérébrales</i>	34
3.5.1 Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques :	34
3.5.2 L'atteinte méningée	34
3.5.3 L'atteinte démentielle.....	35
3.5.4 L'atteinte spinale	35
3.5.5 Les neuropathies.....	35
3.5.6 Atteinte psychiatrique:	35
3.5.7 Manifestations audio-vestibulaires:.....	35
3.6 <i>Aorte :</i>	36
3.6.1 Généralités:.....	36
3.6.2 Quelques spécificités d'imagerie :	37
3.6.3 Facteurs prédictifs de l'aortite :	38
3.6.4 Elements thérapeutiques de l'atteinte aortique :	38
3.7 <i>Atteinte cardiaque:</i>	38
3.7.1 Atteinte péricardique :	38
3.7.2 Atteinte endocarditique :	38

3.7.3	Atteinte coronarienne :	39
3.8	<i>Atteintes vasculaires périphériques</i> :	39
3.8.1	Caractéristiques épidémiologiques :	39
3.8.2	Apport de l'imagerie:	40
3.8.3	Au plan thérapeutique:	40
3.9	<i>Atteinte respiratoire</i>	41
3.9.1	atteinte pleurale	41
3.9.2	Atteinte diaphragmatique :	41
3.9.3	Atteinte des artères pulmonaires	41
3.9.4	La toux:	42
3.9.5	L'atteinte parenchymateuse et le syndrome de masse	42
3.10	<i>Autres atteintes</i> :	43
3.10.1	Atteinte gynécologique :	43
3.10.2	Atteinte méésentérique :	43
3.10.3	Quelques curiosités :	43
4.	Biologie	44
4.1	<i>Les paramètres inflammatoires usuels</i> :	44
4.2	<i>Le facteur Willebrand et le facteur VIII</i>	45
4.3	<i>L'interleukine 6</i> :	45
4.4	<i>La NFS</i> :	46
4.4.1	L'anémie :	46
4.4.2	la thrombocytose :	46
4.5	<i>Le bilan hépatique</i> :	46
4.6	<i>Les anticorps anti-cardiolipines</i> :	47
4.7	<i>Les autres dosages</i> :	47
4.8	<i>Le suivi</i> :	48
5.	Etiopathogénie	48
5.1	<i>aspect familial/ génomique</i> :	49
5.2	<i>Intervention de l'âge</i> :	49
5.3	<i>Une part autoimmune?</i>	50
5.4	<i>Les hormones</i> :	51
5.5	<i>Utilité des facteurs de risque cardio-vasculaire</i> :	51
5.6	<i>Infections</i> :	51
5.6.1	Quelques constats :	51
5.6.2	Quelques infections virales :	52
5.6.3	Et les bactéries ?	52
5.7	<i>Les différents acteurs de la maladie</i> :	52
5.7.1	Les lymphocytes	52
5.7.2	Cellules dendritiques et macrophages :	54
5.7.3	Les macrophages:	55
5.7.4	L'angiogénèse est pathologique?	56
5.7.5	Cytokines :	57
5.7.6	Quelques explications:	59
6.	Maladies associées	61
6.1	<i>Pathologies thyroïdiennes</i>	61
6.2	<i>Cancers</i>	61
6.3	<i>Autres associations</i> :	61
7.	LE PRELEVEMENT	62
8.	Anatomopathologie	65
9.	Critères diagnostiques	71

10.	Imagerie.....	73
10.1	Artériographie standard.....	73
10.2	échographie doppler des artères temporales.....	73
10.3	cas du biomicroscope ultrasonique : une aide au prélèvement.....	75
10.4	angiographie couplée à l'imagerie par résonance magnétique.....	75
10.5	Comparaison doppler-imagerie par résonance magnétique :.....	76
10.6	Cas de l'angio-scanner :.....	76
10.7	PET-scanner au glucose marqué FDG.....	77
10.8	Autres explorations :.....	77
11.	THERAPEUTIQUE.....	78
11.1	les corticoïdes.....	78
11.2	Les traitements d'épargne.....	80
11.2.1	Méthotrexate.....	80
11.2.2	Ciclosporine.....	80
11.2.3	Azathioprine.....	80
11.2.4	Anti TNF.....	81
11.2.5	Rituximab.....	81
11.2.6	Dapsone :.....	81
11.2.7	Cyclophosphamide :.....	82
11.2.8	Les anti malariques :.....	82
11.2.9	Les anti Il6 :.....	82
11.3	Apsirine.....	82
11.4	Anti coagulants :.....	83
11.5	Les statines?.....	83
11.6	des thérapeutiques d'avenir ?.....	83
11.7	traitements mécaniques et de suppléances : les angioplasties.....	84
	MORbidité et mortalité dans la maladie de Horton.....	85
1.	Mortalité de la maladie de Horton.....	85
1.1	Un excès de mortalité?.....	85
1.2	Les causes des décès.....	86
1.3	Les facteurs de risque.....	87
2.	Incidences des complications liées à maladie de Horton.....	88
2.1	Problématique des facteurs cardio-vasculaires:.....	88
2.2	Atteinte visuelle:.....	90
2.3	Accidents vasculaires cérébraux ischémiques:.....	92
2.4	Et les cancers ?.....	92
2.5	Atteinte vasculaire aortique:.....	93
2.6	Aspect cardiaque:.....	95
2.7	Autres :.....	95
3.	Les rechutes et reprises évolutives:.....	95
4.	Iatrogénie des corticoïdes.....	97
4.1	Epidémiologie :.....	97
4.2	Décès imputables au traitement.....	98
4.3	Variations en fonction du type de corticoïdes.....	98
4.4	Osteoporose et fractures.....	98
4.5	Infections.....	100
4.6	Effets métaboliques.....	101
4.7	Cutané et morphologie:.....	101
4.8	Complications musculaires.....	101
4.9	Neuro-psychiatrique.....	102

4.10	<i>Digestives</i>	102
4.11	<i>Autres;</i>	102
methode	104
1.	problématique:.....	104
2.	Objectifs de l'étude	104
3.	Population de l'étude.....	105
4.	recueil de données	106
4.1	<i>le cahier d'observation:</i>	106
4.2	<i>Protocole thérapeutique:</i>	107
5.	variables recueillies	108
5.1	<i>La mortalité</i>	108
5.2	<i>La morbidité liée à la maladie de Horton</i>	109
5.3	<i>Morbidité imputable aux traitements:</i>	110
5.4	<i>Rechutes, reprises évolutives, guérison et durée de traitement</i>	112
5.5	<i>Saisie des données:</i>	113
6.	Plan d'analyse statistique:	113
6.1	<i>Analyse descriptive de la population:</i>	113
6.2	<i>Analyse comparative:</i>	113
6.2.1	Objectif principal: la mortalité	113
6.2.2	Objectif secondaire: morbidités imputables à la maladie.....	114
6.2.3	objectif secondaire: morbidité liée aux corticoïdes.....	114
6.2.4	Objectifs secondaire: rechute et reprise évolutive.....	115
6.2.5	Validation des données statistiques.....	115
RESULTATS	116
1.	Analyse descriptive	116
2.	116
2.1	<i>Population incluse:</i>	116
2.2	<i>La population:</i>	117
2.3	<i>Anamnèse:</i>	118
2.4	<i>Les facteurs cardio-vasculaires sont :</i>	119
2.5	<i>Associations morbides</i>	121
2.6	<i>Aspects cliniques</i>	122
2.6.1	Caractéristiques anthropométriques :	122
2.6.2	Signes généraux :	123
2.6.3	Signes d'artérite temporale.....	124
2.6.4	manifestations rhumatologiques.....	124
2.6.5	Atteinte cardio-vasculaire :	124
2.6.6	Les signes fonctionnels céphaliques:	125
2.6.7	Les oedèmes cervico-faciaux :	126
2.6.8	Signes buccaux-dentaires et pulmonaires :	126
2.6.9	Signes oculaires.....	127
2.6.10	Les atteintes neurologiques centrales.....	127
2.6.11	Les atteintes auditives	127
2.6.12	Autres :	128
2.7	<i>Paracliniques</i>	128
2.7.1	La biopsie temporale :	128
2.7.2	Imagerie.....	129
2.7.2.1	Doppler des artères.....	129
2.7.2.2	Pet SCAN	130

2.7.3	Examens biologiques :	131
2.7.3.1	La Vitesse de sédimentation.....	131
2.7.3.2	La CRP	131
2.7.3.3	La procalcitonine :.....	132
2.7.3.4	Natrémie	132
2.7.3.5	Autres marqueurs inflammatoires :	133
2.7.3.6	Electrophorèse des protéines sériques.....	133
2.7.3.7	Evaluation lipidique :	134
2.7.3.8	Bilan hépatique :.....	134
2.7.3.9	Les anticorps anti-cardiolipines, Facteur anti-nucléaire, facteurs rhumatoides, autres.....	135
2.7.3.10	TSH et anticorps anti-thyroidiens	135
2.7.3.11	Serologies virales :	135
2.7.3.12	Autres données	136
2.8	<i>Description de la corticothérapie utilisée:</i>	136
2.8.1	La dose initiale :	136
2.8.2	Emboles de methylprednisolone	137
2.8.3	La période d'attaque :.....	137
2.8.4	La décroissance rapide :	138
2.8.5	Quelques exemples de distribution des doses suivant le délai	138
2.8.6	Durée totale de traitement :	138
2.9	<i>Autres traitements</i>	138
2.9.1	Traitements d'épargne.....	138
2.9.1.1	La disulone :	138
2.9.1.2	Autres traitements :	139
2.9.2	Traitements associés.....	140
2.9.2.1	Les statines :	140
2.9.2.2	L'aspirine et les anti-coagulants :.....	140
2.9.2.3	Les bisphosphonates :.....	140
3.	Suivi réalisé et perdus de vue.....	141
4.	évaluation de l'objectif principal: la mortalité :	141
4.1	<i>Au niveau du délai de décès</i> :	141
4.2	<i>Les causes</i> :	142
4.3	<i>Courbe de survie</i> :	143
4.4	<i>Comparaison avec les données de l'ORS</i> :	144
4.5	<i>Étude des facteurs de mortalité:</i>	144
5.	objectif secondaire: Morbidités imputables à la maladie de Horton	145
5.1	<i>Complications cardiologiques</i>	146
5.1.1	Épidémiologie:	146
5.1.2	Analyse des facteurs de risque:	146
5.2	<i>Complications neurologiques</i> :	147
5.2.1	Analyse descriptive:	147
5.2.2	Étude des facteurs de risque:.....	148
5.3	<i>Les complications visuelles</i> :	149
5.3.1	Analyse descriptive:	149
5.3.1.1	Les accidents transitoires	149
5.3.1.2	Accidents oculaires permanents :	149
5.3.1.3	Peut-il y avoir une récupération visuelle ?	149
5.3.2	Etude des facteurs de risque:.....	149
5.4	<i>Autres complications (hors objectifs)</i>	150

5.4.1	Complications vasculaires des membres supérieurs	150
5.4.2	Complications vasculaires des membres inférieurs :	151
5.4.3	Les complications aortiques :	151
5.4.4	Autres:	152
6.	Objectifs secondaire: iatrogénie des corticoïdes	152
6.1	<i>La iatrogénie des corticoïdes:</i>	152
6.1.1	Complications osseuses :	152
6.1.1.1	Analyse descriptive:	152
6.1.1.2	Analyse des facteurs de risque:	154
6.1.2	Complications vasculaires et cardiaques :	155
6.1.2.1	Analyse descriptive:	155
6.1.2.2	Analyse des facteurs de l'hypertension artérielle:	155
6.1.3	Diabète cortico-induit:	156
6.1.3.1	Analyse descriptive	156
6.1.3.2	Analyse des facteurs de risque:	156
6.1.4	Autres effets secondaires (hors objectif):	157
6.1.4.1	Le poids	157
6.1.4.2	Les dyslipémies :	158
6.1.4.3	L'insuffisance surrénalienne :	158
6.1.4.4	Les complications infectieuses :	158
6.1.4.5	Myopathie cortisonique :	160
6.1.4.6	Les complications articulaires :	160
6.1.4.7	Les complications thrombotiques et les OMI :	161
6.1.4.8	Complications digestives :	161
6.1.4.9	Complications neurologiques et psychiatriques	162
6.1.4.10	Les complications oculaires :	162
6.1.4.11	Les signes d'imprégnations cortisoniques :	163
7.	objectif secondaire: Reprise évolutive, rechute et guérison:	164
7.1	<i>Taux de guérison :</i>	164
7.2	<i>Le reprise évolutive</i>	164
7.2.1	Analyse descriptive:	164
7.2.1.1	quand surviennent les premières reprises évolutives ?	165
7.2.1.2	Expression de la reprise évolutive :	165
7.2.1.3	la dose de corticothérapie lors de la 1° reprise:	166
7.2.1.4	Quelle est la dose de corticoïdes mise en place ?	166
7.2.2	Analyse des facteurs de risque	167
7.3	<i>Les rechutes :</i>	167
7.3.1	Analyse descriptive:	167
7.3.1.1	Délai de survenue pour la première rechute:	168
7.3.1.2	Expression clinique et biologique:	168
7.3.1.3	Dose de corticoïde lors de la première rechute:	169
7.3.1.4	Durée de traitement après la première rechute:	169
7.3.2	Analyse des facteurs de risque de rechute:	169
	discussion.....	171
1.	schéma d'étude	171
1.1	<i>analyse de la méthode:</i>	171
1.2	<i>La population étudiée :</i>	172
1.3	<i>Les caractéristiques cliniques :</i>	175
1.4	<i>Aspects para-cliniques :</i>	176
1.5	<i>Aspects para-cliniques : biologie</i>	178

2.	Objectif primaire : la mortalité.....	179
2.1	<i>Evaluation du recueil:</i>	179
2.2	<i>En terme d'étiologies des décès:</i>	179
2.3	<i>En terme de médiane de survie,</i>	180
2.4	<i>En terme de surmortalité:</i>	181
2.5	<i>Analyse des facteurs de risque:</i>	181
3.	objectif secondaire: complications imputables à la maladie de Horton :.....	183
3.1	<i>choix des variables étudiés:</i>	183
3.2	<i>Les complications cardiologiques:</i>	184
3.2.1	Analyse épidémiologique.....	184
3.2.2	Analyse des facteurs liés à cette complication:.....	184
3.3	<i>Complications ischémiques cérébrales:</i>	185
3.3.1	Aspect descriptif:.....	185
3.3.2	Aspect analytique:.....	185
3.4	<i>Les complications visuelles:</i>	186
3.4.1	Explications descriptives:.....	186
3.4.2	Analyse des facteurs de risque:.....	187
3.5	<i>Discussion des autres atteintes:</i>	187
4.	objectif secondaire: Morbidité imputable au traitement.....	188
4.1	<i>critique des données:</i>	188
4.2	<i>Complications osseuses:</i>	189
4.2.1	Analyse des fractures et de l'ostéoporose:.....	189
4.2.2	Analyse des facteurs de risque:.....	190
4.3	<i>L'hypertension artérielle secondaire:</i>	191
4.3.1	Éléments d'observation:.....	191
4.3.2	Analyse des facteurs de risque:.....	191
4.4	<i>Le diabète cortico-induit:</i>	192
4.4.1	Analyse de cette complication.....	192
4.4.2	Analyse des facteurs de risque:.....	192
4.5	<i>Autres complications:</i>	193
5.	Les rechutes et reprise évolutive :.....	194
5.1	<i>Les reprises évolutives:</i>	194
5.1.1	Analyse des résultats:.....	194
5.1.2	Analyse des facteur de risque:.....	195
5.2	<i>Les rechutes</i>	196
5.2.1	Analyse descriptive:.....	196
5.2.2	Analyse des facteurs de risque:.....	197
5.3	<i>La guérison:</i>	197
6.	Quelques perspectives futures :.....	198
	Conclusion.....	199
	Bibliographie.....	201
	Table des matières.....	228
	Annexes.....	236
1.	Serment d'Hippocrate.....	236
1.1.1	Serment université de LIMOGES.....	236
1.1.2	Serment originel.....	236
2.	Annexe 2: cahier de recueil.....	238
3.	annexe 3: protocole thérapeutique du service.....	243

Table des graphes	244
Table des illustrations	245
Table des tableaux	246
RESUME	248
RESUME	248
RESUME	248
RESUME	249

RÉSUMÉ

Introduction : L'artérite giganto-cellulaire est la vascularite la plus fréquente de la personne âgée. Les études précédentes faisaient état d'une morbidité et d'une mortalité non négligeable dans cette population.

Méthode : la cohorte Hortolim est une cohorte rétrospective mono centrique du service de médecine interne du CHU de Limoges de 387 patients inclus entre 1976 et le 30 octobre 2011. Les objectifs sont de déterminer la mortalité comme critère principal et en critères secondaires les facteurs prédictifs de la morbidité imputable à l'artérite, de la morbidité liés à la corticothérapie, de rechutes et de reprises évolutives.

Résultats : la médiane de survie est de 72 mois. La SMR est estimée à 1,12 [1,09-1,16]. Les principales causes sont cardio-vasculaires et néoplasiques. Les facteurs associés sont la CRP élevée (OR 0,29), l'artérite temporale clinique (0,52), l'âge avancé (OR 1,15) et la dose de corticoïde plus élevée à trois mois (OR1,06). La morbidité liée à l'artérite est dominée par des cardiopathies ischémiques dont le facteur de risque est l'hypertension artérielle (HTA). Les accidents ischémiques cérébraux ont comme facteur la tabagisme (OR3,52), diabète secondaire (OR3,35) et les céphalées (OR 0,33). Les accidents visuels secondaires n'ont pas de facteurs associés. Les diabètes cortico-induits, les infections, l'ostéoporose et l'hypertension artérielle sont fréquents. Les facteurs prédictifs de reprise évolutive sont le diabète cortico-induit (OR 3,12).

Conclusion : La surmortalité de la maladie de Horton est très faible. Les facteurs de risque des complications principales retrouvés sont pour la plupart différents de ceux observés dans la littérature.

Mots clés: giant cell arteritis, mortality, prognostic, iatrogenic, morbidity

ABSTRACT

Prognostic and follow of giant cell arteritis on 387 patients.

Introduction: Giant cell arteritis is the most frequently occurring form of vasculitis in the elderly. Previous studies have underlined the importance of its mortality and morbidity rates in this population.

Method: The Hortolim cohort is a monocentric retrospective study conducted by the Department of Internal Medicine of the Regional University Hospital in Limoges, France. 387 patients were included between 1976 and October 30, 2011. Our objective was to first determine the mortality rate in Horton's disease, and then to identify the predicting factors of morbidity, including those linked to the arteritis itself as well as those associated with the corticosteroid treatment, disease recurrences, and relapses.

Results: the survival median is at 72 months. The SMR is estimated at 1.12 (1.09-1.16). The main causes are cardiovascular and neoplastic events. Contributing factors include an elevated CRP (OR 0.29), advanced age (OR 1.15), a clinical temporal arteritis (OR 0,52) and the highest doses of corticosteroids after three months of treatment (OR 1.06). Arteritis-related morbidity is attributed to ischemic cardiomyopathy, for which arterial hypertension remains the principal risk factor. Ischemic strokes have as factor tobacco (OR3,52), diabetes de-novo (OR 3,35) and cephalalgia (OR0,33). No identifiable risk factors emerged as predictors of the visual complications. Corticosteroid-induced diabetes, arterial hypertension, osteoporosis and infections are also frequent. With regard to disease recurrences, corticosteroid-induced diabetes is shown to be a predicting factor (OR 3.12).

Conclusion: Excess mortality in Horton's disease appears to be minimal. Our findings suggest different risk factors for principal disease complications than those previously reported in existing literature.

Keys words: giant cell arteritis, mortality, prognostic, iatrogenic

ABBREVIATIONS

Pseudo polyarthrite rhumatoïde	PPR
Valeur prédictive positive	VPP
Valeur prédictive négative	VPN
Sensibilité	Se
Spécificité	Sp
Imagerie par résonance magnétique	imagerie par résonance magnétique
Vitesse de sédimentation	VS
Biopsie de l'artère temporale	BAT

INTRODUCTION

La maladie de Horton ou artérite géantocellulaire est la vascularite la plus fréquente chez la personne âgée, dont la clinique est polymorphe. Les examens actuels à visée diagnostique et de suivi restent simples, n'utilisant que peu de techniques récentes. Cette maladie d'abord décrite au 19^e siècle, a été classée selon Chapelain-Hill parmi les vascularites des moyens et gros vaisseaux, mais l'ensemble de ceux-ci peuvent être touchés. Les difficultés diagnostiques sont d'autant plus importantes qu'il existe un polymorphisme dans son phénotype.

Nous proposons dans ce travail une des plus grandes études de la morbi-mortalité de la maladie de Horton, exécutée de manière rétrospective dans le cadre monocentrique du CHU de LIMOGES. L'étude portera sur la cohorte Hortolim de 387 patients en comparant la mortalité à celle de la population limousine, appariée en âge et sexe, ainsi que la morbidité liée à la maladie et à ses traitements.

MALADIE DE HORTON MISE AU POINT

1. HISTORIQUE

Cette histoire commence par la première peinture faite dans la tombe égyptienne de Pa-Aton- Em-Heb (près d'Ankara) lors de la 18^e dynastie datée de 1350 avant JC intitulée le harpiste aveugle. Son oeil gauche semble fermé sur un fond scénique étoilé, signifiant sa cécité, décrit comme âgé, étant chauve. Il est dessiné au niveau de la tempe un liseré cassé et ondulé, très suggestif de l'artérite et ce d'autant plus que le tout est en relief. Les autres musiciens paraissent en contrepartie jeunes et sans traits caractéristiques. Un fait intéressant est que 30% des artistes sont aveugles chez les harpistes, de même que Rê, leur dieu titulaire. [1].

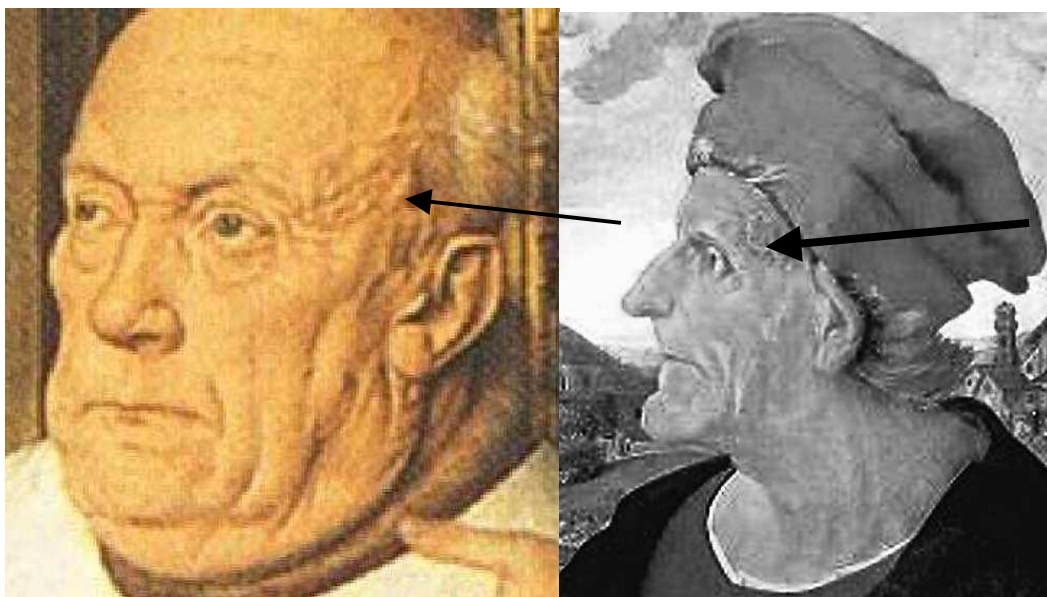


Figure 1 . Reprographie de la tombe de PA-ATON-EM-HEB

La maladie de Horton est décrite ensuite de manière fort précise par Ali ibn Isa au dixième siècle, ophtalmologiste arabe, dans son memorandum, le Tadhkirat avec l'aspect décrit d'une association entre céphalées et troubles visuels. [2] Il constate que certains patients ont des migraine et

céphalées, en association avec des atteintes chroniques et aiguës oculaires, révélée par un aspect inflammatoire des « muscles temporaux ». Il constate que l'évolution est systématiquement orientée vers une perte de la vue, avec un chémosis majeur associé. Ce médecin discute alors des manières d'inciser le plus précisément l'artère qui paraît être en cause, avec une remarquable connaissance de l'artère temporale au plan anatomique.[1][2]

Dessinée sur la « madonne du chanoine van der Paele » en 1436 par l'artiste Jan van Eyck [3], cette peinture objective l'histoire d'un chanoine qui présentait au moment de la réalisation l'incapacité à pouvoir se déplacer depuis 4 ans environs, reclus dans sa maison pour l'association de douleurs d'aspect inflammatoire des grosses articulations et d'une asthénie sévère. Le début de ses symptômes est daté au 14 décembre 1431 où il ne put rendre son prêche. Il vécut 12 années supplémentaires.



madonne du chanoine van der Paele

Francesco Gambetti

Figure 2 agrandissement des peintures de van Eyck et Di Cosimo

De même, le peintre Piero di Cosimo montre cette maladie sur son portrait de Francesco Gambetti en 1505 avec une pertinence surprenante, puisque cette anomalie n'est citée par aucun écrit de cette époque. Reproduite sur le profil, l'induration de l'artère temporale confirme la surprise et la curiosité qu'elle a pu susciter.[4]

De façon précise et illustrée, en 1890, Hutchinson décrit une partie des

symptômes cardinaux de cette entité chez le père du portier de l'hôpital de Cambridge. Ayant des douleurs rendant le port de chapeau impossible en association avec des artères temporales d'aspect inflammatoire. Les premiers termes employés sont l'artérite thrombotique de la personne âgée.[1]

Ce n'est qu'en 1932 que HORTON, Magath et Brown décrivent 2 cas supplémentaires d'artérite temporale documentée par l'analyse anatomopathologique d'un prélèvement de l'artère temporale. Le terme de vascularite à cellules géantes est alors employé, en prouvant par le prélèvement et l'analyse anatomopathologique le caractère inflammatoire de la maladie. Elle est même parfois assimilée à la périartérite noueuse, en désaccord avec Harrisson, débat important qui va agiter la communauté scientifique pendant les années quarante. Les premiers traitements apparaissent également avec notamment l'histamine, qui a en fait peu d'effets.

Vinrent enfin les premiers traitements à base d'extraits surrénaliens, la cortisone et corticotropine, base de la corticothérapie, notamment par l'équipe de Birkehead en 1950 (Mayo clinic), permettant une amélioration de la morbidité et de la survie significative à ces patients. Ce fait est d'autant plus intéressant qu'il est approuvé par Horton, comme certains écrits le montrent, en appuyant sur le fait qu'il s'agit de la première thérapeutique efficace au niveau visuel notamment en réduisant l'incidence des cécités. ROUX en 1950 et Harrisson en 1954 établissent une stratégie thérapeutique.[5][6][7]

Les années 1960 vont permettre de lier maladie de Horton et PPR sur les travaux de Hughes et Paulley. Les critères diagnostiques permettent de poser enfin les jalons d'une maladie spécifique dès 1978 par Huston, réactualisés dans les classifications de l'ACR de 1990.

Les progrès actuels visent l'étiopathogénie, question qui agite la communauté scientifique depuis une trentaine d'années, et surtout la thérapeutique, dont la première ligne consiste en la corticothérapie de longue durée, traitement ayant des effets secondaires non négligeables.

Encore ce jour, elle est appelée indifféremment maladie de Horton, artérite temporale (définition trop réductrice) et artérite géante cellulaire, cette dernière caractérisant le mieux l'atteinte systémique. Cette dernière dénomination proposée par les anglo-saxons pose encore le problème d'intégrer la plupart du temps l'artérite temporale et la pseudo-

polyarthrite rhizomélique, ce qui ajoute un degré de confusion dans les études, ce d'autant plus que les cellules géantes manquent souvent sur les prélèvements artériels positifs.

2. EPIDEMIOLOGIE

2.1 Prévalence et incidence, sex ratio:

L'incidence annuelle de la MH est plus élevée en Scandinavie et dans le Nord des USA (Minnesota), de l'ordre de 20 à 30/100000/an, alors que dans le reste de l'Europe, l'incidence se trouve autour de 10/100000. Les populations originaires d'Asie et l'Afrique semblent moins touchées par la MH, jusqu'à 1,7 cas/100000/an au Japon. En Norvège du Sud, cette incidence autour de 1990 est évaluée à 29/100000 avec une inégalité suivant le sexe (39,9 pour les femmes et 16,3 pour les hommes) [8][9][11], traduisant le gradient nord-sud. L'incidence de la MH varie en fonction de l'origine des peuples et n'est pas significativement influencée par leurs migrations. De cette manière les études américaines constatent des maladies de Horton chez les hispaniques ou des noirs-américains. [12] [13] le tableau suivant illustre ces disparités suivant les études, provenant de Borchers. Ce gradient est retrouvé dans le Minnesota où la prévalence est de 133/100000 personnes de plus de 50 ans, 84,4/100000 habitants de manière globale aux USA alors qu'en Turquie, elle est de 7 et au Japon 1,47. [23][24][25]

Table 1 Incidence of GCA by geographical region

Country	Region	Years of study	Duration (years)	Type of study	No. of cases	Biopsy-positive, n (%)	Method of diagnosis of GCA	Annual incidence per 100,000 population	Incidence per 100,000 population (≥50 years)		
North America	United States	Olmsted County, Minnesota [27]	1950-1999	50	Retrospective	173	151 (87.3)	Chart review; meeting ACR criteria	ND	19.1	
		Shelby County, Tennessee [26]	1971-1980	10	Retrospective	26	21 (80.8)	Chart review; clinical symptoms or positive biopsy	0.35	1.58	
	Canada	Saskatoon, Saskatchewan [24]	1998-2003	6	Retrospective	37	37 (100)	Positive biopsy	ND	9.4	
Europe	Denmark	Nationwide [18]	1982-1994	13	Retrospective	ND	15% (only includes 2 counties)	Positive biopsy	ND	20.4	
		Finland	Western Nyland [20]	1984-1988	5	Prospective/retrospective	8	7 (87.5)	Clinical symptoms or positive biopsy	ND	22.7
	Finland	Joensuu	Nationwide [21]	1984-1990	7	Retrospective	133	125 (94)	Meeting ≥3 out of 5 ACR criteria	ND	27
	Italy	Reggio Emilia [21]	1980-1988	9	Retrospective	43	20 (46.5)	Chart review; clinical symptoms or positive biopsy	2.8	6.9	
	Norway	Aust Agder County [29]	1987-1994	8	Prospective/retrospective	66	66 (100)	Positive biopsy	ND	29	
		Vest Agder County [18]	1992-1996	5	Retrospective	53	94%	Chart review; meeting ACR criteria	9.3	32.8	
	Spain	Lugo [22]	1981-2005	25	Retrospective	255	255 (100)	Positive biopsy	ND	10.13	
	Sweden	Göteborg [19]	1976-1995	20	Retrospective	655	655 (100)	Positive biopsy	7.7	22.2	
	United Kingdom	Nationwide [19]	1990-2001	12	Retrospective	3,928	ND	Review of charts from General Practice Research Database with small sample verified with biopsy	2.2/10,000 person-years (age-adjusted)	ND	
Middle East	Israel	Jerusalem [25]	1980-2004	25	Retrospective	206	170 (82.5)	Meeting ACR criteria or positive biopsy	ND	11.3	

Tableau 1 : études d'incidence de la maladie de Horton [14]

L'âge est le facteur de risque majeur connu car la maladie de Horton ne survient qu'à partir de 50 ans, seuil consensuel dans l'ensemble des critères. Les artérites giganto-cellulaires juveniles sont des entités particulières distinctes. Quelques études font état de cas dans la cinquantaine et le seuil établi par Hunder reste d'actualité. En Italie du nord, l'âge median est de 67,5 ans alors qu'au Canada il est de 76,5 ans. En Europe, l'âge médian reste dans la huitième décennie. Le risque de MH est multiplié par 20 lorsque l'âge est >90 ans [15][16]. Alors que l'espérance de vie augmente, on constate que l'incidence de la maladie de Horton augmente dans une proportion plus élevée, indiquant l'existence probable d'autres déterminants que l'âge. Ainsi en Norvège, l'incidence augmente chaque année de 10,6%. [17][18]

La Maladie de Horton a une nette prédominance féminine. Le sex ratio varie entre 1,71:1 (Japon) et 4:1 (avec des biais puisque les pseudopolarthrites rhizoméliques et maladie de Horton sont incluses dans les études anciennes), en moyenne 2:1. [19][20][21][22]

2.2 Les fluctuations temporelles :

On observe une augmentation d'incidence au cours des années. Ces

variations sont probablement induites par la meilleure diffusion de l'information médicale mais d'autres facteurs sont en jeu. [22]

L'incidence annuelle dans le minnesota est de 5,1/100000 dans les années 50 et 17,4 dans les années 70's. [23]

Des pics d'incidence peuvent apparaitre de manière mensuelle ou saisonnière. Ainsi en France ce sont plutôt des variations saisonnières avec des creux en novembre et juillet et un pic en fevrier [26]. En revanche en Norvège, on observe des pics en automne et hiver, ce qui incite à penser à une origine infectieuse[27]. En Israel, les pics sont en mai et juin [28].

Ces variations sont à moduler en fonction de la prise en compte de la date soit du diagnostic, soit des premiers symptômes. Or il est souvent difficile de préciser quand une maladie de Horton débute, car les patients ont souvent des difficultés à préciser la date de début de leurs symptômes, notamment dans les formes de début insidieux. Ces variations saisonnières s'annulent si on prend en compte la date de la BAT alors que si on se fie à la date présumée du début des symptômes, le pic est en décembre[30].

Dans le Minnesota, on rencontre un aspect cyclique de tous les 7 ans avec une augmentation annuelle d'incidence de 2,5% par an [9][29][30].

2.3 Aspect géographique :

Il existe de nombreuses études dans les quatre coins du monde permettant d'avoir une idée précise de la prevalence de cette maladie. De manière historique, un gradient nord sud et est ouest est toujours observé. Ainsi L'incidence est maximale sur les populations provenant du nord de l'europe de façon directe ou par migration. [22]

Parmi les nouveaux pays ayant fait des études épidémiologiques, l'Amérique latine signale que cette maladie est rare, probablement méconnue, avec un taux de complications élevées, du à un retard de prise en charge[31]. C'est aussi le cas en Arabie Saoudite et en Alaska, où l'incidence est estimée à 1/100000. [32][33] Enfin dans le nord de la Turquie, l'incidence est de 1,13 et la prévalence est estimée à 20/100000 habitants. [34]

Des controverses existent toujours concernant la possibilité d'observer des cas de MH dans certaines ethnies. De rares cas d'origine africaine ou afro-américaine, ont été décrits, associées à des biopsies de l'artère temporale majoritairement négatives. [35]

Le cas des populations hispaniques non européennes est intéressant [36][38][39]. Les dernières études américaines constatent une même prévalence entre les sujets de race blanche non hispaniques et hispaniques en Californie. Ceci implique un problème de localisation plus qu'un problème ethnique.

D'autres disparités sont visualisées entre des populations rurales et urbaines. En Allemagne, une plus grande prévalence est observée en zone urbaine avec un gradient nord sud respecté. Il existe donc un facteur de risque pour les zones urbaines, de 2,25, aggravée pour les femmes à 4,7. [40] Ces résultats sont discordants en Espagne, avec une disparité suivant le sexe : la prévalence féminine est augmentée en zone urbaine, mais l'incidence annuelle est identique en zone urbaine et en zone rurale (autour de 10/100000). Pour les hommes, la prévalence en zone rurale est plus fréquente. [41]

3. CLINIQUE

3.1 Symptômes généraux:

La première étude concernant les signes de la MH est faite par Paulley en 1960 dans le BMJ, puis s'est rapidement enrichie avec le temps. La MH fait partie des maladies pouvant apparaître comme une des étiologies des fièvres au long cours, apparaissant comme 12% à 17% de ces étiologies [42] . Cette fièvre est alors isolée mais on rencontre aussi des syndromes asthéniques prolongés.

Quatre vingt dix pour cent des patients ont une altération de l'état général, 80% une asthénie, 50% un fébricule ou de la fièvre, 50% anorexie, 25% une perte de poids >10%. 10 à 15% des malaises atypiques [43]. De manière classique, on observe également des sueurs ou des frissons, mimant des syndromes septiques.

Dix pour cent des MH ont de la fièvre au moment du diagnostic, et 1% remplissent les critères de F.U.O. L'existence de la fièvre semble être un facteur protecteur des complications ischémiques (OR=0,41) [42][44] La MH représente jusqu'à 17% des F.U.O du sujet > 65 ans. [45][46].

3.2 Système carotidien externe

3.2.1 Les atteintes de l'artère temporale superficielle :

Quatre vingt dix pour cent des patients ont une sémiologie liée à cette atteinte. Les céphalées sont les symptômes les plus typiques dont la fréquence au diagnostic a diminué durant les dernières années. Cette tendance est présente aussi dans le comté d'Olmsted et en Israël. De même en Espagne à Lugo [47][48]. Ceci témoigne sans doute d'une meilleure connaissance actuelle de la maladie.

Les céphalées temporales, ou plus étendues, unilatérales ou bilatérales sont caractéristiques, liée à l'artère temporale superficielle, par sa vascularisation, antéro-supérieure et temporale du cuir chevelu. Elles peuvent être unilatérale puis se bilatéraliser secondairement.

Parfois les douleurs sont superficielles, lancinantes, accentuée par le passage du peigne, l'appui sur l'oreiller ou le port du chapeau. Le début est progressif ou brutal.[43]

La palpation de l'artère temporale est anormale dans 60% des BAT+, les signes physiques sont une rigidité anormale, abolition du pouls, nodules pathologiques (10 % des cas) ou un aspect inflammatoire.

Ceci peut s'accompagner de signes trophiques avec une alopecie, une hyperpigmentation ou des ulcérations du scalp. La nécrose du scalp est une complication rare et grave de l'artérite temporale, avec 78 cas décrits en 2009. Cette atteinte est significativement associée aux complications visuelles graves (32% dans cette revue), ainsi qu'aux autres complications ischémiques de l'artérite à cellules géantes, avec une surmortalité. [49]

3.2.2 Les atteintes de l'artère maxillaire interne :

L'atteinte de cette artère est présente chez 56% des patients. Dans ce groupe, 63% ont une claudication de la mâchoire, 36% une réduction de l'ouverture bucale, 22% des douleurs maxillaire. L'atteinte pharyngée est

importante à connaître car présente dans de nombreux cas et symptomatique (21% l'odynophagie, 17% de dysphagie, 11% de toux sèche, douleur linguale 6% et dysphonie 11%). [50]

La manifestation la plus fréquente liée à cette artérite est la claudication de la mâchoire, avec une vascularite des artères masseterines chez 40% patients. Sa présence est prédictive de la positivité de la BAT : 54% en cas de BAT positives contre 3% en cas de BAT nég. On décrit également des réductions d'ouverture buccale, pouvant aller jusqu'au trismus. [35]

Les douleurs gingivales ou palatines sont liés à l'atteinte des artères dentaires inférieures ou sphéno-palatines. Quelques douleurs du menton sont décrites dues à l'atteinte de la branche mentonnière.

3.2.3 L'artère linguale :

Des manifestations linguales polymorphes sont observées dans 6% des cas: glossodynies, glossite, ulcération de la langue, claudication linguale. [51] D'exceptionnelles nécroses de la langue par atteinte de l'artère linguale, branche très proximale sont répertoriés, parfois d'aspect punctiformes. De rares cas font état de nécrose bilatérale, malgré la forte suppléance vasculaire linguale. Ceci est souvent en rapport avec une maladie de forme systémique sévère, non isolée et révélatrice. [52]

3.2.4 L'œdème facial

On observe 6,5% d'œdème de la face. L'association la plus fréquente est le trismus et la claudication de la mâchoire, mais ces patients n'ont que rarement une atteinte visuelle ischémique. [53]

3.3 Rhumatologiques :

La fréquence des manifestations musculosquelettiques est diversement appréciée : 66% pour Fergusson [54][55], alors qu'en Italie, 41% des patients ont une pseudopolyarthrite rhizomélitique, dont 10% avec une symptomatologie apparue dans le suivi de la maladie de Horton, lors des rechutes, dont la majorité dans les 2 ans. 30% des patients ont une pseudopolyarthrite rhizomélitique avant le diagnostic . Cela inclut alors les genoux, poignets et épaules. La moitié des patients ont des œdèmes

distaux, mimant un syndrome RS3PE. Un syndrome du canal carpien est présent dans 4% des cas. [56]

Dans le diagnostic ou le suivi, 3,65% des patients semblent présenter des polyarthrites seronégatives. Les signes radiographiques objectivent parfois des érosions et une augmentation de l'espace intra articulaire. La biopsie articulaire peut exceptionnellement être positive. [57]

Quelques cas montrent des infarctus vertébraux avec des tassements. [58]

Les myalgies sont des symptômes communs, dont la fréquence est mal étudiée, mais il n'existe pas d'atteinte musculaire documentée. Un cas décrit une atteinte myositique, en liaison avec une atteinte vasculaire musculaire. [59][60]

3.4 Artère ophtalmique :

3.4.1 Epidémiologie et clinique ;

L'incidence des atteintes oculaires varie de façon large dans les études suivant les critères d'inclusion, allant de 14% à 70%, 15% en moyenne. La prévalence varie suivant l'âge entre 20% pour les moins de 70ans, 24,6% jusqu'à 80ans et 23% au dessus. De même pour le risque d'amaurose permanente 11 à 12% avant 80 ans et 16% après[61]. La prévalence des principaux signes précessifs est: 33,3% ont une amaurose transitoire, 11% une diplopie, 5,6% des douleurs oculaires. [62].

La prévalence des amauroses permanentes semble être identiques dans l'ensemble des pays touchés par cette maladie : 19,1% en Italie, entre 14 et 15% en Espagne, 18,3% en Israël, 13,2% en France et 14% en USA. [63]

Les différentes lésions constatées sont par ordre de fréquence: [48][64]

- La neuropathie optique ischémique antérieure est la lésion la plus fréquemment observée dans les atteintes visuelles, liée à l'atteinte de l'artère ciliaire postérieure qui irrigue la tête du nerf optique et la choroïde. L'expression est variable avec la paleur maculaire, retrouvée jusque dans 84%, mais également un oedème papillaire, des hémorragies de cette zone ou des nodules cotonneux. Le déficit visuel varie de la baisse minimale à l'amaurose. Le champ visuel est altéré en particulier sur le champ nasal inférieur ou un scotome central. Les PEV objectivent

souvent une altération des fonctions rétinienne non spécifiques alors que l'ERG est non contributif la plupart du temps. Parfois bilatérale initialement, on retrouve toujours cette propension à une bilatéralisation secondaire de la lésion. Elle est encore évaluée entre 6 à 15% des patients.

- La neuropathie optique rétro-bulbaire, souvent sous diagnostiquée de part la normalité de l'examen visuel, et reste un diagnostic d'exclusion. Elle est due à l'atteinte de la partie postérieure de l'artère ciliaire postérieure ou de l'artère ophtalmique dans les branches à destinée du nerf optique. Le doppler peut apporter ici un argument par la visualisation de l'atteinte du flux ophtalmique, mais le diagnostic définitif est réalisé à posteriori par le fond d'oeil en constatant l'atrophie papillaire.

- L'occlusion de l'artère centrale de la rétine est décrite dans environs 4% des patients. Mais son atteinte est variable sur le type d'artère touchée, avec parfois l'artère ciliaire postérieure, comme on le voit sur les angiographies. Le doppler peut apporter une contribution non négligeable car l'artère naît de l'artère ophtalmique. l'artère cilio rétinienne est une branche pouvant être touchée. Les territoires les plus souvent atteints sur la campimétrie sont une amputation du champ temporal supérieur (31%) et temporal inférieur (26%). [65]

- La diplopie est l'autre versant de l'atteinte oculaire, entre 2 et 15%, transitoire ou permanente. Parfois aucun trouble moteur ne peut être mis en évidence. Son existence doit être un signe d'alerte pour la survenue d'une lésion ischémique définitive sus-citée. Le III est le plus fréquemment atteint, parfois sur son versant autonome. Les branches très proximales de l'artère ophtalmique irriguent le nerf ophtalmique, qui a une fonction motrice. [46]

- Pour les lésions rares: les atteintes centrales sont retrouvés comme des ophtalmoplégies internucléaire ou de nystagmus (atteinte postérieure). Le ptosis est un élément dont l'origine est multifactorielle. Cette atteinte combinée d'un syndrome de Horner et d'une ophtalmoplégie inter-nucléaire est expliquée par la bandelette longitudinale médiale des nerfs sympathiques[66]. Des cécités corticales sont expliquées par de multiples atteintes artérielles (artères cérébrales postérieures[67], calcarines, carotidiennes ou vertébrobasillaires). Les hallucinations sont des éléments précessifs, avec parfois existence du syndrome de Charles Bonnet. [68]. Le segment antérieur de l'œil est touché de manière rare (uvéite antérieure, hypotonie oculaire, oedème cornéen, ulcération

cornéenne, épisclérite). Les atteintes pupillaires sont rarement isolées, avec des signes de Claude Bernard Horner, par atteinte du ganglion postérieur, des mydriases. Le ptosis est un élément dont l'origine est multifactoriel. Cette atteinte combinée d'un syndrome de Horner et d'une ophtalmoplégie inter-nucléaire est expliquée par la bandelette longitudinale médiale des nerfs sympathiques. [69] Enfin, des formes pseudo-tumorales par la découverte d'un proptosis et d'une diplopie douloureuse associés parfois à une épisclérite. [70]

3.4.2 Les facteurs de risque:

Les facteurs de risque cliniques des lésions ophtalmologiques : dans 65% des cas des épisodes précessifs visuels transitoires (aspect flou ou es amauroses fugaces, des hémianopsies ou diplopie) sont présents avant de devenir définitifs. L'amaurose fugace, tout comme la diplopie, les hallucinations colorées doit rester un signe d'urgence majeure car 64% des patients qui ont ce signe ont une perte de vision définitive. Les amauroses fugaces sont un phénomène intéressant car pouvant provenir de 2 explications : soit une perfusion rendue critique, soit des phénomènes vasospastiques. [71]

L'existence d'une réponse inflammatoire (voir le dernier paragraphe du chapitre 4.1) est un facteur protecteur de l'atteinte visuelle. En revanche la thrombocytose serait un facteur de risque. [63]

3.4.3 morbidité

La cécité complète entraîne une mortalité plus précoce et une surmortalité pour les plus de 80 ans (8.5 mois contre 21.8 mois). [72]

3.4.4 Traitements : quelques éléments supplémentaires :

Dans la revue de Hayreh [73], la réversibilité des lésions existe même si elle est faible et sachant que les corticoïdes peuvent ne pas empêcher la dégradation visuelle. [74]

Aucun traitement n'a fait preuve de son efficacité en terme de récupération complète de la fonction visuelle. Des techniques pour réduire la gravité sont conseillées: les massages oculaires peuvent permettre de

déloger le thrombus, la diminution de la pression oculaire qui permet d'augmenter la perfusion rétinienne. La position supine lors des atteintes visuelles sur 4 patients, permettant une récupération partielle, par simple augmentation de la perfusion oculaire. On peut aussi utiliser des vasodilatateurs de type dérivés nitrés. L'utilisation de l'aspirine et de l'héparine sont recommandés. [75][76]

3.5 Artère carotide interne et branches cérébrales

3.5.1 Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques :

Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou accidents ischémiques transitoires sont rares, de 3 à 6% au moment du diagnostic. L'atteinte préférentielle est entre 40 et 60% sur le territoire vertébro basilaire, comparé à 20% dans les cas d'athérosclérose. Vingt pour cent des patients ont une atteinte occipitale, grévée d'une morbi-mortalité supérieure. Les céphalées occipitales et nuchalgies peuvent être de signes inauguraux. [48] [77][78][79]

Le système carotidien peut être symptomatique de manière polymorphe: paralysie faciale, vertiges, surdité, dysgueusie ou anosmie, ophtalmoplégie, SIADH. Le syndrome de Vernet est caractérisé par une atteinte de la 9^o à 11^o paire de nerfs craniens. En effet la vascularisation dépend de l'artère carotide externe par la branche neuro méningée postérieure. [80] Le syphon carotidien peut parfois être atteint, de même que les artères du polygone de willis et l'artère cerebelleuse postérieure et inférieure. [71]

3.5.2 L'atteinte méningée

Fièvre, confusion, somnolence et signes neuro divers sont des éléments trompeurs. L'imagerie par résonance magnétique peut montrer de nombreux hypersignaux diffus, non spécifiques, parfois un aspect de pachyméningite, en particulier au niveau de la fosse postérieure. L'évolution est souvent sévère malgré la corticothérapie. L'autopsie permet seule de faire le diagnostic. [81]

3.5.3 L'atteinte démentielle

Les démences imputables à maladie de Horton, sont rares caractérisées par la forte réversibilité de la symptomatologie induite par la corticothérapie. Dans tous les cas décrits, le syndrome démentiel est rapide, ce qui doit orienter le diagnostic vers une cause potentiellement curable. aucun antécédent familial n'est retrouvé et d'autre part, l'imagerie reste trompeuse car on peut avoir fréquemment un syndrome multi lacunaire, à prédominance postérieure. [82][83]

3.5.4 L'atteinte spinale

On signale un cas d'infarctus médullaire dans le cadre de la maladie de Horton, avec une nécrose granulomateuse visualisée sur les pièces biopsiques réalisées. La symptomatologie faisait état d'une paraparésie avec troubles oculaires bilatéraux. [48][84]

3.5.5 Les neuropathies

Dans les études rétrospectives, on retrouve entre 1,1 et 11% d'atteintes neurologiques périphériques. [48][85][86]

Dans deux tiers des cas, il s'agit de polyneuropathies symétriques, souvent multinévritique et de polyradiculonévrites chroniques. La biopsie neuromusculaire révèle dans tous les cas une infiltration chronique de type maladie de Horton. La réversibilité est constante [87]. Les nerfs les plus touchés sont le canal carpien mais aussi la plexite C5-C6. Pour cette dernière la proximité du tronc sous clavier est notable. [86]

3.5.6 Atteinte psychiatrique:

L'atteinte psychiatrique est présente dans 3% des patients connue déjà depuis le début des années 1960, incluant un syndrome démentiel, les dysthymies comme la dépression mais aussi des troubles bipolaires et des psychoses. [48][88]

3.5.7 Manifestations audio-vestibulaires:

Les manifestations audio vestibulaires sont rapportées dans 7%. La

plupart du temps, il s'agit d'une perte d'audition (déjà présente par la presbycusie) et en fréquence vertiges et acouphènes[48]. Le mécanisme de la surdité est non documenté. Cela pourrait venir d'une atteinte des artères terminales du territoire vertébro-basilaire ou cochléo vestibulaire. Parfois ce symptôme est isolé et l'association à un syndrome inflammatoire doit faire évoquer la maladie de Horton. Le traitement permet une récupération partielle ou totale (55% des patients) et la dysfonction vestibulaire persiste dans 13% des cas. [89][90]

3.6 Aorte :

3.6.1 Généralités:

L'aortite est décrite depuis 1937 par Sproul et Hawthorne. Cette atteinte semble secondaire au début de la maladie, touchant surtout les segments 1 à 3. les circonstances de découverte sont le syndrome de l'arc aortique, la dilatation ou anévrisme, la dissection, la rupture brutale et enfin une insuffisance aortique secondaire ou tertiaire (par dilatation de l'anneau notamment, l'hématome intra mural. [71][91]

La prévalence de l'atteinte aortique varie de 3 à 13% selon les études, ne révélant qu'exceptionnellement la maladie. Quatre-vingt trois pour cent des patients vont développer cette atteinte au cours du traitement. En Espagne, 7,6% des maladie de Horton ont une atteinte sur le segment 1 à 3 et 2,9% au niveau des segment 4 et 5 selon Agard. [92]

La maladie de Horton est un facteur de risque de développer un anévrisme de l'aorte thoracique avec un facteur de 17,3 et au niveau de l'aorte abdominale 2,4 fois plus que la population générale. [93]

L'atteinte anévrysmale semble avoir une forte sensibilité pour le diagnostic de maladie de Horton car 7% des anévrysmes aortiques sont liés à la maladie de Horton en Suede selon *NUENNINGHOFF* et 15% sur la partie thoracique. [94]

Une augmentation significative sur peu d'effectif du taux des IgG4 a été mise en évidence récemment sur des cas d'aortite isolée. Cela pourrait être une entité spécifique. [95]

3.6.2 Quelques spécificités d'imagerie :

Dans un tiers des cas, la radiographie thoracique permet de faire le diagnostic précocément. [93]

L'échographie doppler est l'examen simple, rentable évaluant s'il existe une atteinte du segment 1 de l'aorte. De nouveaux critères ont émergés par la mesure de la distensibilité, qui est réduite (avec une différence significative par rapport au vieillissement vasculaire) [96].

L'angiographie couplée au scanner permet de révéler cette atteinte dans 83% par un épaissement pariétal prenant le contraste. Les autres lésions retrouvées sont les ectasies aortiques et les anévrysmes. L'aortite est définie lorsque l'épaississement est supérieur à 3mm de façon circonférentielle avec prise de contraste. Le scanner injecté permet de détecter 80% d'aortite chez des maladie de Horton tout venant, s'approchant des chiffres déjà évalués en nécropsie. [92]

L'imagerie par résonance magnétique paraît être un examen clé non irradiant pour mettre en évidence des critères spécifiques d'aortite. Les signes précoces sont l'épaississement et l'oedème. Le réhaussement en T1 injecté au niveau de la paroi permet de comprendre l'aspect inflammatoire de l'atteinte. [93][99]

Le PET-scan au 18 FDG semble avoir un intérêt majeur pour les phases précoces ou actives de la maladie. Les recommandations de l'EULAR révèle qu'en cas de diagnostic difficile d'une aortite, l'utilisation conjointe de l'imagerie par résonance magnétique et du PET scan peut être utilisée. 54% des maladies de Horton présenteraient une fixation aortique. La sensibilité est évaluée entre 50 et 100%, avec une liaison directe au syndrome inflammatoire et la spécificité entre 95 et 100%. Dans le cadre du suivi, le PET scan est intéressant par la diminution de la fixation lorsque la maladie est contrôlée. Toutefois, cette fixation diminue à 6 mois sans disparaître contrairement aux paramètres inflammatoires. Par contre cet examen ne permet pas de prédire en cas de fixation persistante la rechute. [98]

Sont donc recommandés dans le suivi dans la fin de dépistage des lésions aortiques en particulier la réalisation d'une RT, écho-doppler et une échographie cardiaque. [97]

3.6.3 Facteurs prédictifs de l'aortite :

Aucun consensus n'est obtenu quant à la présence de facteurs de risque. Certaines équipes retrouvent la VS avec des vues divergentes [100][101]

Malgré le peu d'élément significatif en terme de facteur de risque, l'atteinte doit être systématiquement rechercher au vue de la mortalité.

3.6.4 Elements therapeutiques de l'atteinte aortique :

Le traitement de l'aortite a été codifié par l'EULAR en justifiant le fait d'une corticothérapie à 1mg/kg/j pendant un mois avant de réaliser une décroissance, sachant qu'il existe un risque de corticodépendance plus élevé. Dans ce cas, un seul immunosuppresseur a avoir montrer une efficacité en terme d'épargne cortisonique et du risque de rechute : le methotrexate. Celui-ci peut être initié rapidement dans le cas d'une atteinte aortique au vu des complications. De plus les boli de corticoïde sont débattus en cas de complication aigue[93][97].

3.7 Atteinte cardiaque:

3.7.1 Atteinte péricardique :

Cette atteinte exceptionnelle est révélatrice de la maladie (une vingtaine de cas). L'échocardiographie permet de visualiser 16% de patients ayant une atteinte du péricarde. Dans 70% des cas, elle est symptomatique. Ces épanchements sont modérés, parfois associés à un épanchement pleural. [102]

Deux mécanismes physiopathologiques sont évoqués : 1. les maladies vascularitiques les plus inflammatoires sont associées fréquemment à un épanchement. Les cytokines en excès paraissent jouer un rôle comme dans la polyarthrite rhumatoïde ou la fièvre méditerranéenne familiale. 2. la granulomatose péricardique, suggérée mais non documentée. [103]

3.7.2 Atteinte endocarditique :

Un seul cas décrit de végétation marastique associée à une biopsie de l'artère temporale positive. La mise en place d'une corticothérapie et

d'aspirine a permis de faire disparaître la végétation. [104]

3.7.3 Atteinte coronarienne :

Les premiers cas sont autopsiques. Parfois découverte de façon fortuite sur remplacement valvulaire ou un pontage de manière fortuite sur la pièce opératoire. Ces lésions semblent toucher davantage les hommes, avec peut être un impact des facteurs de risque cardiovasculaire, ce qui n'est pas à l'heure actuelle formellement démontré. La mortalité semble être majeure. [105][106]

3.8 Atteintes vasculaires périphériques :

Dès 1968, cette atteinte a été étudiée par Harrison et il recommandait déjà la recherche de l'anisotension des membres sup et inférieurs ainsi que l'auscultation vasculaire complète. Les termes de claudication intermittente et de syndrome de Raynaud y sont mentionnés. De forte dose de corticoïdes sont encouragées dans la prévention de la rupture vasculaire. [71]

3.8.1 Caractéristiques épidémiologiques :

Dans les atteintes extra céphaliques ou aortiques, 25% ont une artérite temporale asymptomatique. L'atteinte prédomine aux membres supérieurs avec une localisation exclusive dans 58,3%, aux membres inférieurs dans 19,4% et les 2 dans 22,2%. [71] [107]. L'atteinte des membres est précessive dans 19%, concomitante 36% et dans le suivi 45%. Les signes ischémiques sont présents dans 28%, de type claudication intermittente.

Les artères sous clavières et axillaires sont touchées dans 26%, les fémoro-poplitées 18%. En aval, l'atteinte est observée de l'ordre de 3%.

Au niveau du membre supérieur, l'artérite touche les artères sous clavières dans 55,6%, axillaires dans 47,2% et humérales 22,2%. Au niveau des membres inférieurs, la vascularite touche les artères iliaques internes dans 11,1%, les artères fémorales communes dans 13,9%, les fémorales superficielles 33,3%, les fémorales profondes dans 5,6% et les artères jambières dans 5,6%. Ces atteintes sont toujours bilatérales et

doivent faire rechercher une atteinte des membres supérieurs (74% d'association). L'atteinte aortique est concomitante à ces atteintes périphériques dans 68,9%. [108][109]

L'hypertension d'origine vasculaire, séduisante au plan physiopathologique survient entre 25 et 50%, en liaison avec une atteinte des artères rénales dans 25%. [71]

Le syndrome de l'arche aortique touche préférentiellement les femmes (88%) plus jeunes (médiane 66 ans), avec moins d'atteinte visuelle et de céphalées. La caractéristique la plus significative est la claudication des bras ainsi que le souffle huméral (80% des cas). Le pouls radial ou ulnaire n'est diminué que dans 62% des cas ou absent 17%. L'anisotension est un élément simple présent dans 58%. Les acrosyndromes existent dans 37% des cas et quelques cas d'oedèmes sont à mentionnés. Le syndrome de l'arc aortique est lié à l'atteinte des ostiums des troncs supra-aortiques. Il existe une sténose bilatérale des artères sous clavières ou axillaires fréquemment associée. l'association avec un anévrysme aortique est rare [91][110]. La présence d'une atteinte vasculaire périphérique est exclusive d'une atteinte ophtalmique. [111]

3.8.2 Apport de l'imagerie:

L'écho-doppler est une technique de choix permettant de situer des sténoses, une occlusion, le signe du halo en relation avec l'aspect œdémateux. Cet examen retrouve une atteinte dans 31% des patients. L'artère axillaire est atteinte dans 88%, sous clavière 60% et humérale 21%. [112]Le doppler semble apporter une information sur la répartition des atteintes. [109]

L'imagerie par résonance magnétique apporte dans le suivi le meilleur rendement sémiologique, les signes écho persistant, mais il est difficile de réaliser une exploration de l'ensemble de l'arbre vasculaire sur le même examen. [113]

3.8.3 Au plan thérapeutique:

L'ischémie aigue doit se gérer de façon si possible médicale avec une possible récupération. La corticothérapie s'associe dans 28% à des gestes

curatifs vasculaires (pontage, thrombectomie, angioplastie) ou de propreté par amputation, car le traitement médical n'enlève en aucun cas l'aspect fibreux et sténosant de la maladie. Dans seulement 11% les signes cliniques s'aggravent sous traitement, et disparaissent dans 44,4%. [108] [114][115]

3.9 Atteinte respiratoire

Neuf pour cent des patients ont une atteinte respiratoire et cette atteinte représente 4% des motifs d'entrée dans la maladie. [116]

3.9.1 atteinte pleurale

L'épanchement pleural, bien que rare, peut-être uni ou bilatéral, d'abondance minimale à modérée, en général bien toléré et peu symptomatique. Il peut être isolé ou associé à un épanchement péricardique et parfois inaugural de la maladie. Il s'agit d'un exsudat ou d'un transsudat, dont la cellularité est pauvre, hétérogène. L'étiologie n'est pas connue, car aucun prélèvement pleural biopsique n'a pu apporter une documentation. Une atteinte hépatique biologique est systématiquement associée. Enfin, cette atteinte est réversible sous corticoïdes. [117] [118]

3.9.2 Atteinte diaphragmatique :

La manifestation initiale peut se traduire de manière unique dans la littérature par une dyspnée d'origine musculaire et une fatigabilité, voire une détresse respiratoire. Il s'agit en fait d'une radiculopathie d'origine vasculaire, les signes électro-myographiques et cliniques étaient en faveur d'une atteinte neurologique périphérique. L'atteinte est régressive sous corticoïde [119].

3.9.3 Atteinte des artères pulmonaires

Deux cas font état d'une embolie pulmonaire avec découverte d'une artérite des artères pulmonaires. Les artères pulmonaires peuvent subir une obstruction extrinsèque par les syndromes pseudo-tumoraux ou intrinsèques par l'artérite [120]. Le cas de signe de Ortner est décrit par la

compression du nerf récurrent gauche par la dilatation de l'arche aortique. [121]

3.9.4 La toux:

Ce symptôme est présent dans 8% à 36% avec des difficultés de recueil des informations par méconnaissance [55]. Il s'agit d'une toux sèche, quinteuse, irritative, diurne et nocturne, insomniente, parfois émétisante et résistant aux antitussifs. [118]

La toux est d'origine mixte, mais possiblement de l'atteinte artérielle au niveau des artères laryngées ou pharyngées, le tout s'appuyant sur des données autopsiques ou conceptuelles. [46]

3.9.5 L'atteinte parenchymateuse et le syndrome de masse

L'atteinte parenchymateuse est très rare [118]. Un cas d'hémorragie intra alvéolaire est signalé. [122]

L'imagerie illustre des atteintes asymptomatiques, permettant d'envisager un sous diagnostic de cette atteinte. L'atteinte interstitielle est prédominante de type réticulée ou réticulo-micronodulaire à prédominance basale. L'atteinte macronodulaire peut prendre un aspect pseudotumoral unique ou multiple, parfois excavé [123].

Le profil des épreuves fonctionnelles respiratoires est rarement rapporté dans la littérature avec des anomalies polymorphes, non corrélées à la symptomatologie clinique ni aux images radiologiques. Le traitement normalise l'examen.

La fibroscopie bronchique et le lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) ont un rôle essentiel pour l'enquête bactériologique et la recherche d'une néoplasie bronchique quand il existe des anomalies radiologiques. La cytologie du LBA est polymorphe avec une prédominance macrophagique ou une alvéolite lymphocytaire T4 (souvent entre 65 et 84%, parfois normal) [124]. L'apport diagnostique des biopsies réalisées lors de l'examen fibroscopique bronchique est peu rentable et l'existence d'un granulome ne permet pas de poser le diagnostic. Une localisation péri vasculaire doit faire discuter cette étiologie.

3.10 Autres atteintes :

3.10.1 Atteinte gynécologique :

L'analyse de la littérature rapporte à ce jour plus de 80 cas de masse pseudo tumorale. Elles sont souvent présentes dans un contexte de vitesse de sédimentation élevée. L'atteinte la plus fréquente est l'atteinte mammaire (22%), suivi par les masses pelviennes (16%) et les ovaires (10%), cette dernière ne faisant qu'évoquer que 2 diagnostics : périartérite noueuse et maladie de Horton. [127]

L'atteinte mammaire est issue de la double vascularisation artérielle de la glande, provenant toutes deux de la sous clavière. L'existence d'une masse est l'expression la plus fréquente, parfois de multiples nodules. [126]

Les symptômes d'une atteinte gynécologique sont des métrorragies mais cela peut être moins spécifiques: masses pelviennes indolentes, prolapsus ou algies pelviennes. En fait 60,4% des atteintes gynécologiques par les vascularites sont liés à la maladie de Horton. [127]

3.10.2 Atteinte mésentérique :

Seuls 28 cas d'atteintes mésentériques sont mentionnés dans la littérature, dont 6 venant après le diagnostic. Des perforations sont possibles. Un tiers des patients décèdent dans l'année. Les tableaux cliniques sont souvent sévères avec une bonne récupération fonctionnelle liée à la rapidité de prise en charge. [128][129]

3.10.3 Quelques curiosités :

L'atteinte testiculaire est anecdotique et doit orienter vers la périartérite noueuse. Toutefois quelques cas report font état d'une atteinte testiculaire d'aspect pseudo tumorale. L'atteinte vasculaire peut être prouvée par l'orchidectomie, de rigueur afin d'éliminer les diagnostics différentiels.

L'hématurie microscopique est un élément constaté dans 30% à 50% des cas sans étiologie retrouvée et insuffisamment recherchée. [130]

4. BIOLOGIE

4.1 Les paramètres inflammatoires usuels :

- La vitesse de sédimentation (VS) est le test incontournable de dépistage pour la maladie de Horton. Le taux est inférieur à 50mm dans 4 à 30%. L'augmentation de la VS semble corrélée à l'activité de la maladie mais ne permet pas de prédire le risque ischémique. La VS est sous-estimée par les anémies microcytaires, les thrombocytémies, les sphérocytoses, les hémoglobinopathies. Il existe aussi des interférences avec les dysfonctions hépatiques, les hypofibrinogénémies, l'insuffisance cardiaque en poussée, l'hypothermie et l'utilisation des AINS. La VS est majorée dans les néoplasies, infections, connectivites, anémie, dyslipémie et les traumatismes. [131]

La normale est calculée selon 2 formules[132]:

Miller: homme $\text{âge}/2$ et femme $(\text{âge}+10)/2$

Hayreh : homme $17,3+ (\text{âge}*0,18)$ et femme $22,1+(\text{âge}*0,18)$

La sensibilité est de 100% et l'association avec la CRP permet d'avoir une Sp 97%. L'utilisation est moins bien définie dans le suivi. Ses variations pour une infections intercurrentes en font un outil imprécis, ne permettant pas de prédire la rechute. Lorsque la VS est >100 , on observe plus de signes généraux et la durée de traitement nécessaire semble prolongée. 22,6% des patients qui ont une baisse d'acuité visuelle ont une $VS > 100$. [133]

Une liaison forte existe avec la fièvre, l'augmentation des enzymes hépatiques, l'amaigrissement et l'anémie. [134][135]

Le seuil de 50mm établi par l'étude de Hunter est discuté car la sensibilité et la spécificité ne sont pas satisfaisante. Pour avoir une sensibilité de 92% les seuils de 33mm pour les hommes et 35 pour les femmes sont utilisés. [136]. Seuls 2,7 à 22,1% des patients ont une $VS < 30$ mm, ce qui n'élimine en aucun cas les complications visuelles. [137][138][139]

- La CRP est l'autre marqueur utilisée depuis les années 1980, protéine inflammatoire à cinétique courte permettant de faire un suivi intéressant. La CRP est normale dans 23,1% des cas. [9][140]

- L'alpha-1antitrypsine est élevée dans 98%, avec une cinétique parallèle à la maladie. L'orosomucoïde, le fibrinogène et l'haptoglobine sont élevés et reviennent ensuite dans la limite supérieure de la normale. [140]

Lorsque la biopsie de l'artère temporale est positive, la sensibilité et la spécificité de l'ensemble CRP et vs est respectivement de 86,9 et 84,1%. Quatre pour cent des patient ont une CRP et VS négatives. La discordance entre les 2 marqueurs existe entre 4% et 14,3%, dans le sens CRP augmentée et vs plate. [141][142][143]

Une association particulière a été mise en évidence par le syndrome de forte réponse inflammatoire. Ce syndrome est défini par 2 critères parmi les 4 suivants: fièvre, perte de poids importante, VS>85 mm/h et hémoglobine<11g/dL)). Il s'accompagne d'une durée de traitement plus longue et d'un plus fort risque de rechute. [144]

4.2 Le facteur Willebrand et le facteur VIII

Le facteur willebrand est une molécule synthétisée par les cellules endothéliales, et les mégacaryocytes, en réponse à un stimulus tel que la fibrine. La synthèse est augmentée par l'interleukine 1 et TNFalpha. Le taux de facteur augmente en phase inflammatoire mais ne diminue pas avec la corticothérapie, signant peut être le maintien d'une activité endothéliale. Il pourrait s'agir alors comme dans l'athérosclérose d'un facteur de risque cardio-vasculaire spécifique. Il pourrait être associé lorsqu'il est très élevé à des complications visuelles. [145][146][147]

D'autre part, dans l'aspect de suivi [148] le facteur Willebrand reste plus élevé que la normale à plus de un an, voir 18 mois, ce qui incite à traiter de manière plus longue. [145][148][149]

4.3 L'interleukine 6 :

L'interleukine 6 est plus sensible que la VS, lors du diagnostic 92% contre 76% puis dans le suivi en cas de rechute, 89 contre 58%. La CRP est moins sensible que l'interleukine 6. L'interleukine 6 est sécrété lors de la corrélation entre les lymphocytes T et les macrophages. L'inhibition de la sécrétion nécessite des corticoïdes à 30mg/j minimum, sans obtenir pour autant la normalisation[150]. Le taux semble étroitement corrélé à la

symptomatologie sous traitement. Toute reprise évolutive entraîne une augmentation de ce taux [151]. L'écueil principal reste la faible disponibilité du dosage et le coût de celui-ci.

4.4 La NFS :

4.4.1 L'anémie :

L'anémie peut accompagner tout syndrome inflammatoire, présente dans 20 à 50%. L'anémie, souvent associée au fébricule est plus fréquente lorsqu'il n'y a pas de signe ischémique [133].

4.4.2 la thrombocytose :

Il s'agit d'un marqueur important pour la maladie de Horton, induit possiblement par le taux d'IL6. La thrombocytose est variable, de 44 à 57% avec un seuil de 400000. la sensibilité est de 57% et spécificité est de 96,5%, VPP 87% et VPN 67%. Il n'y a pas de différence en terme de compte des plaquettes concernant les complications liées à la maladie de Horton. Le rôle de la thrombocytose dans les complications ischémiques reste débattu. [131] [136] [153][154]

Enfin une dernière étude met en évidence un polymorphisme des plaquettes sur la protéines GPIIb-IIIa (récepteur du fibrinogène et du facteur von Willebrand). Il apparaît que'il existe deux allèles significatifs de ce récepteur: les homozygotes PIA2 ont un risque de NOIAA avec un odd ratio (OR) de 0,019. Les anti-plaquettaires sembleraient alors ne pas protéger des complications ischémiques. [155]

4.5 Le bilan hépatique:

Vingt et un pour cent des maladies de Horton ont une atteinte hépatique et un tiers présente une hépatomégalie sur les premières études. L'expression est une cholestase anictérique (30% des cas), avec une augmentation plus importante des PAL. La cytololyse est fréquente (50%) mais peu élevée et il n'y a jamais d'insuffisance hépato cellulaire. Les augmentations des paramètres biologiques sont variables mais la résolution est constante sous corticothérapie. [156]

L'anatomopathologie retrouve une inflammation péri portale minime. Il n'y a pas de corrélation anatomo-biologique, et dans 30% le parenchyme

hépatique est normal. Par ailleurs, des infiltrats polymorphes sont présents, avec peu de cellules géantes. Peu de fibrose est présente mais il existe plus de cellule de Ito au niveau péri sinusoidal. On peut retrouver néanmoins des atteintes vascularitiques des artères hépatiques et un aspect de cholangite sur les ductules biliaires [157][158]. L'arbre biliaire est atteint, comme en témoigne l'étude en microscopie électronique[159].

4.6 Les anticorps anti-cardiolipines :

La fréquence des anticardiolipines au cours de la maladie de Horton est de 32 à 47% au diagnostic. La présence d'un anticorps anti-cardiolipine isotype IgG paraît spécifiquement liée à l'évolutivité de la maladie de Horton et ne semble pas particulièrement prédisposer à une complication ischémique de la maladie. Il n'y a jamais de phénomènes thrombotiques associés à la présence de ces anticorps. [160]

Ce dosage est prédictif de la biopsie de l'artère temporale: 32 à 50% des sérologies sont positives si biopsie de l'artère temporale est positive contre 16,7% si elle est négative). [161][162][163]

Dans le suivi, 56% à 60% des ACI se négativent[164]. Le titre réaugmente en cas de rechute dans 74% des cas du groupe positif et se positive dans 58% si les Acl initiaux sont négatifs[165].

À noter: que les autres anticorps anti-phospholipides ont été recherchés, notamment les anti B2GP1, absents dans une étude. [166]

4.7 Les autres dosages:

- les hyponatrémies sont signalées lors du diagnostic dans peu d'études mais sans donnée étiologique [139].

- l'hyperhomocystéinémie: le taux est significativement supérieur à la normale. il n'y a pas de différence suivant la présence ou non des accidents ischémiques. Après le traitement par corticoïde, le taux reste plus élevé dans les maladie de Horton, ce qui pourrait augmenter la morbidité vasculaire. La supplémentation est efficace avec une décroissance du taux. [167]

- l'alpha 1 antichymotrypsine : ce marqueur semble être plus élevé au moment du diagnostic mais sa cinétique est très longue car on

observe des taux augmenté jusqu'à l'arrêt du traitement ou 18mois en général. Une étude conclue qu'un taux<0,7g/l est un facteur prédictif négatif de rechute. [168]

- le dosage de l'interleukine 2 récepteur soluble est un marqueur intéressant, qui est significativement augmenté dans les maladie de Horton. Il existe une forte corrélation avec le dérouillage matinal et la vs. Le suivi sur 6 mois montre un taux augmenté même à distance par rapport au témoins. Ce taux pourrait être le marqueur d'activation des lymphocytes T. [169]

- la procalcitonine n'est pas lié aux autres marqueurs ou à la clinique, n'augmentant pas. [169]

- L'interleukine 1 est un des marqueurs d'avenir car elle augmente rapidement en cas de rechute [139]

4.8 Le suivi:

Les marqueurs inflammatoires ont été étudiés pour suivre la maladie: dans la première semaine, la CRP diminue rapidement (67% des cas après 15 jours) tandis qu'il est nécessaire d'attendre au minimum une semaine avant que la VS ne se normalise complètement (56% à 15jours, 75% à 6 semaines). L'haptoglobine se normalise encore plus lentement (29% à 2 semaines, 75% à 6 semaines). Dans les suites, la sensibilité des deux paramètres inflammatoires reste identique avec 52% de patients et 56% pour la CRP en cas de rechute. [171][172][173].

L'utilité du suivi des marqueurs pour adapter la dose est discuté avec une préférence pour la CRP, en raison du faible cout et de la disponibilité de ce dosage [174]. Le dosage de l'interleukine 6 parait intéressant car il est en corrélation avec la maladie dans 89% en opposition avec la VS (64%) sur 2 études. [171][175]

5. ETIOPATHOGÉNIE

5.1 aspect familial/ génomique :

La maladie de Horton est rarement familiale, avec quelques cas décrits de transmission père fille ou de 3 sœurs. De même, un cas de maladie de Horton entre frère et sœur ou mari et femme, mais sans que l'on ne connaisse les haplotypes communs, peuvent suggérer le fait d'une même prédisposition mais aussi du problème environnemental. Ces liaisons intra familiales ont permis depuis 1994 de supposer un fond de susceptibilité génétique.

La première étude de l'haplotype HLA- DRB1 constate une augmentation significative de l'haplotype DRB1*04 avec 48,78% contre 19,79% dans la population générale. [176][177]

les haplotypes B1*401 et 404/8 sont surreprésentés, avec 60% des patients ayant une biopsie de l'artère temporale positive et de façon moindre cw3 (53%), A31, B40 et B8 [178]. L'haplotype DRB1*04 est associé à une plus grande corticodépendance[179]. Le groupage HLA DRB1*401 et *404 est moins fréquemment observée dans les populations asiatiques (2,9% et 0,7% contre 15,9 et 3,2% aux USA) [9] ou en italienne [180], ce qui peut impliquer que ce récepteur n'est pas un lien causal unique et isolé. Il pourrait s'agir d'un facteur de susceptibilité.

Ceci est remis partiellement en cause, par le fait que seuls 28% de lymphocytes T des parois artéritiques expriment les haplotypes DR, ce qui reste comparable à la population témoin. La corticothérapie n'a aucun impact sur les lymphocytes HLA-DR, impliquant donc un faible risque d'association avec la maladie. [181]

5.2 Intervention de l'âge :

L'âge est le seul facteur de risque admis de manière objective de cette maladie, quelle que soit les analyses réalisées. Les modifications liées à l'âge vont intervenir à plusieurs niveaux [182]:

De part l'involution thymique, la régénération des lymphocytes diminue. L'immunosénescence est ce concept récent avec une décroissance des lymphocytes naifs et une augmentation des lymphocytes matures. Les lymphocytes T s'appuie davantage sur la réponse T mémoire que sur la production de nouveaux lymphocytes, favorisant les infections chroniques (infections à CMV). Les réponses cytokiniques sont modifiées,

avec des synthèses de TNF alpha et IFN γ .

Le microenvironnement avec les cellules de supports, comme les fibroblastes génère davantage de tissus de soutien (fibrose en particulier) en réponse à des stimuli faibles, ce qui limite la mobilité cellulaire. Les cellules musculaires lisses sont moins nombreuses, avec une media plus fine et des dépôts calciques. Le stress oxydatif est bien connu, du fait d'une diminution de capacités de réduction. De ce fait, on observe la présence de composés glyqués.

Les cellules endothéliales sont atteintes avec une architecture modifiée, y compris au niveau des vasa vasorum, ce qui est observé dans l'athérosclérose.

Les cellules dendritiques sont disposées comme des senseurs le long de toute artère normale. Les cellules dendritiques apparaissent nettement moins sensibles à la stimulation TLR des lymphocytes.

5.3 Une part autoimmune?

Les études les plus anciennes n'ont pu mettre en évidence de dépôt de complements et d'agrégats d'anticorps sur les pièces anatomopathologiques. [183]

Les anticorps traditionnels ont été testés: 36% ont des facteurs anti-nucléaires positifs (comparable à la population générale). Aucun malade n'avait simultanément d'anti cardiolipines, d'anticorps anti-nucléaires et de facteurs rhumatoïdes[161][184].

Les anticorps anti-ferritine et anti-filaments intermédiaires de type anti-vimentine sont retrouvés dans la maladie de Horton mais leur utilité est encore difficile à définir, de part leur faible sensibilité. D'autres anticorps dirigés contre le protéome ont été récemment mis en évidence, sans que l'on connaisse leur pathogénie. [185][186][187][188]

La produits de fragmentation de l'élastine pourraient se comporter comme un antigène. On constate que l'élastase et les produits issus de la dégradation de l'élastine sont présents dans toutes les biopsies de l'artère temporale positives, disparaissant pour 40% chez les patients traités. [189]

5.4 Les hormones :

La prédominance féminine fait poser la question de l'imputabilité hormonale de cette maladie. Des récepteurs aux oestrogènes existent au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires. Les 2 études qui ont étudiés ces marqueurs cellulaires constatent qu'il n'existe pas de différence entre homme et femme en terme de récepteurs, rendant peu probable l'implication de ces récepteurs. [190][191]

Plusieurs études ont démontré qu'il existe des différences sur le sol français entre les patientes multipares et les nullipares. le risque de maladie de Horton diminue significativement à partir de 4 grossesses avec un effet protecteur (odd ratio 0,32). Chaque grossesse semble entrainer une réduction significative du risque de maladie de Horton d'un tiers par grossesse. [192][193]

5.5 Utilité des facteurs de risque cardio-vasculaire :

L'impact des facteurs de risque cardio-vasculaire est à prendre en compte dans les études de morbi-mortalité compte tenu qu'il s'agit d'une maladie touchant les personnes âgées. Ainsi une étude démontre qu'il existe un impact des facteurs de risque cardio-vasculaire sur le survenue de la maladie de Horton. Le tabagisme augmente ce risque par 6,5 s'il s'agit d'une femme, avec un effet dose-dépendant (risque multiplié par 17 si la consommation est supérieure à 10 paquet-année). [15]

En revanche chez l'homme aucun facteur de risque cardio-vasculaire n'a été établi comme risque de maladie de Horton.

Leur présence a un impact sur la morbidité dans le suivi de la maladie: les autres facteurs de risque vont multiplier par 4,5 le risque d'avoir une maladie cardio-vasculaire pendant la maladie de Horton. [194]

5.6 Infections :

5.6.1 Quelques constats :

Les pics saisonniers ont toujours fait poser les questions du rôle de virus pathogènes et ce d'autant plus qu'il existait souvent des épisodes d'infections virales dans les mois précédant le début des symptômes[195][196].

5.6.2 Quelques infections virales :

Suite à ces constats épidémiologiques, de nombreuses études ont recherché un lien causal soit par détection directe du virus soit en utilisant les sérologies pour les virus les plus courants. Les virus HSV et CMV ne sont plus impliqués: après des études contradictoires, la microscopie électronique permet d'exclure la participation virale directe. [197][198]

L'infection par le parvovirus B19 a agité la communauté scientifique: après quelques études positives, s'appuyant sur le fait d'un lien au Danemark avec les épidémies et d'une augmentation de l'incidence de la maladie de manière concomitante, les données actuelles éliminent toute participation virale [9][200][201][202][204]. Les virus EBV, HBV et VZV ont été exclus. [203][204]

Le virus para-influenzae type 1 est le seul à bénéficier d'un doute de causalité, car il existe une plus forte prévalence des sérologies en IgM sur les patients ayant une biopsie temporale positive, par rapport aux témoins et aux patients ayant une biopsie temporale négative. Le titre semble être corrélé au délai diagnostique mais il paraît difficile de conclure à son implication pathogénique (réinfection ou primo-infection, exposition prolongée). [205]

5.6.3 Et les bactéries ?

Après des études initiales positives [206][207], les études actuelles démontrent que le lien existant entre la maladie et le *Chlamydiae Pneumoniae* et le *Mycoplasme pneumoniae* n'était que fortuit [208][209]. la détection de l'arn 16s reste négative sur les biopsie de l'artère temporale, ce qui permet à ce jour d'éliminer une cause bactérienne présente lors du diagnostic. [210]

5.7 Les différents acteurs de la maladie:

5.7.1 Les lymphocytes

Sur le sang circulant : les études sont sans consensus au niveau des taux des sous types lymphocytaires des lymphocytes T tant au niveau du diagnostic que du suivi. [211][212],

Une particularité est l'augmentation d'un sous type des lymphocytes T

CD8+, exprimant les molécules du CMH2 [213] et certains lymphocytes paraissent avoir une restriction du répertoire avec une expansion clonale spécifique pour les lymphocytes T CD8+.[214]

Et sur le lit artériel : [216][217]

Il existe un infiltrat riche en lymphocytes T situé au niveau de l'aventice. Cet infiltrat fait supposer que cette population est au centre d'une mécanique inflammatoire, en collaboration avec les macrophages activés. Cet infiltrat entraîne une réponse dysimmunitaire inadaptée. Il semble en effet que les dommages tissulaires ne soient pas dus à l'infiltrat mais par une réaction artère vs système immun. Le granulome, signe d'une réaction chronicisée est un subtil équilibre entre les lymphocytes T et les macrophages comme pour circonscrire un élément pathogène. Les cellules T sont essentiellement de type T4 mémoires CD45+. Les T8 et NK sont peu présents (autant que dans le plasma) et l'analyse actuelle amène à penser que la maladie de Horton est LT4 médiée. [218]

Les CD4+ restent une population majoritaire uniquement localisée au niveau de l'aventice [219][220]. Les LT4 présentent pour certains les mêmes récepteurs T en des territoires différents, à l'origine d'une expansion locale clonale. 80% des lymphocytes T ont une expansion des gènes du TCR V. Il n'y a pas de monoclonalité mais une oligoclonalité. Cette expression de gène est uniquement visualisée au niveau de la paroi et non sur le sang circulant, ce qui peut indiquer une réaction antigène médiée. Les expansions des gènes V alpha ou beta sont synonymes de superantigène ou d'antigène médié. [219] Ceci est corroboré par les sécrétions cytokiniques d'interféron γ et d'interleukine 2, dont on observe une localisation adventitielle spécifique[221]. De plus on sait qu'une faible partie des LT4 sont activés, et que le taux d'IFN γ est lié à l'hyperplasie de l'intima.

Les lésions typiques sont isolées comme des ensembles producteurs d'interféron γ par les LT4 et macrophages. Les LT4 comme des chefs d'orchestre se situent dans l'aventice, avec les cellules dendritiques. Les lésions tissulaires se font par les macrophages, en augmentant le stress oxydatif, aboutissant à l'apoptose des cellules musculaires lisses notamment.

La majorité des lymphocytes T expriment le CMH II, associés à des lymphocytes T exprimant les récepteurs à l'IL2, HLA-DR et la transferrine,

signifiant l'activation des lymphocytes. [222] Ces signes d'activation sont corrélés par le portage de certaines intégrines de type VLA-I, qui sont impliquées dans les relations avec la matrice extra-cellulaire. [223]

Les lymphocytes T CD4+ ont 2 phénotypes sécrétoires particuliers: Th1 et Th17, avec un profil cytokinique distinct. Les cellules Th1 sécrètent l'interféron γ et le profil Th17 sécrètent l'Il17, laquelle active la maturation et la prolifération des cellules fibroblastique au niveau de l'intima. Après traitement, la réponse Th17 se normalise alors que le taux de Th1 reste identique.

Pourtant, les lymphocytes T représente entre 2 et 4% des lymphocytes T tissulaires, en étroite symbiose avec les cellule dendritique, lesquelles les stimulent à l'aide de l'interleukine 12 et 18. [15]

Après corticothérapie de type bolus IV ou PO pendant une semaine, ou en cas de rechute, l'infiltrat ne change pas en terme de population et d'expression de membrane, seulement en terme de cytokines synthétisée. [224]

Les LB et plasmocytes sont peu présents et non activés. [217][225]

5.7.2 Cellules dendritiques et macrophages :

La population des cellules dendritiques est présente le long de la lamina elastique externe exclusivement. Les cellules dendritiques sont de 2 formes myéloïdes ou plasmocytoides. Avec une activation, elles expriment le CMH-2, CD83, 80/86 et CD40. Les myeloides (95% des cellules dendritiques) expriment de façon spécifique les TLR 1-4 et façon moindre les TLR6/8/10, réagissant ainsi aux PAMPS bactériens. Les plasmocytoides sont dans l'environnement des lymphocytes et expriment les TLR7 et 9, CD1, 13 et 33. Ces récepteurs réagissent à l'arn bactérien ou viral. Les 2 sous types peuvent commuter par certains signaux comme les pamps viraux. Les cellule dendritique sont souvent dans l'environnement strict des LT4, pouvant donc être une cellule présentatrice d'antigène. La stimulation des TLR entraine une activation des cellule dendritique avec un recrutement/activation des lymphocytes T, en particulier l'activation des TLR 2 et 4, permettant l'acquisition du CD83 et 86. Ceci démontre le rôle de cellule présentatrice d'antigène aux lymphocytes T. [220] De plus elles présente des réceptuers Rho A et Rac1 qui sont des éléments pour la présentation d'antigène bactérien. [226] [227]

Il s'agit d'une cellule clé, activé par le TLR4, avec comme témoins les marquages de surface CD83, CD86 (ligand cellule dendritique-lymphocytes T), l'HLA-DR et l'il18. Elles sont dans cette maladie de Horton suractivées, avec l'expresion du CD83 et CD86, de cofacteur de stimulation des lymphocytes T et d'il18, laquelle fait stimuler la production d'interferon γ . D'autre part, elle secrete du ccl19 et21 et porte le CCR7, lequel est un marqueur cytotatique pour les cellule dendritique. Cela entraine donc ensuite une réponse aberrante des lymphocytes T car les cellule dendritique sont immobilisés[228]. Les cellules dendritiques s'accumulent localement mais ne partent pas pour être une cellule présentatrice d'antigène[216][217]. Ces cellules dendritiques ayant un TLR4, peuvent lorsque celui-ci est activé se différencier. Ainsi sur les modeles murins, l'activation TLR4 des cellule dendritique induit une panartérite. [15][218] les cellule dendritique produisent des cytokines qui vont activer les lymphocytes T en les recrutant. la seule présence des cellule dendritique activée suffit à activer et recruter les lymphocytes T. Les anticorps anti CD83 permettent une regression complete des lésions de vascularite. [220]

5.7.3 Les macrophages:

Les macrophages ont un rôle pivot dans la formation du granulome, car leur présence est obligatoire pour avoir l'architecture spécifique. Les macrophages ont récemment reçus une connaissance particulière de leur rôle. Ils apparaissent comme les agents de destruction effecteurs commandités au niveau pariétal. De façon surprenante, les macrophages n'ont le même phénotype membranaire et cytokinique suivant la localisation, mais sont toutes CD68+. Dans l'adventice, les macrophages sécrètent selectivement Il-1 β , Il-6, and TGF- β , ce qui permet de comprendre ce système d'interaction avec les LT4. Au niveau de la média, des metalloprotéases sont synthétisées engendrant les lésions pariétales élastophagiques, mais aussi des radicaux libres oxygénés. Tous les macrophages expriment la NO oxydase de type 2. ces spécificités cellulaires montrent une interaction avec le microenvironnement pariétal, qui semble avoir une action cellulaire localisée. [15][218]Les macrophages sont recrutés très précocément sur les lésions et viennent sécréter de façon intense la protéine pro-inflammatoire S100, qui active les cellules endothéliales. On observe le complexe A8/A9 de cette proteine de façon abondante au niveau de l'aventice-media. En revanche la part

A12 de cette protéine est localisée dans les PNN proches des vasa vasorum. Ces protéines sont augmentées de façon importante dans le serum. Ce macrophage pourrait donc agir en amont et entretenir ce phénomène inflammatoire. [229]

5.7.4 L'angiogénèse est pathologique?

La vascularisation pariétale paraît pathologique par l'apparition de micro vaisseaux dans la média, puisque la nutrition de la média et l'intima se fait normalement par diffusion. L'inflammation cause une hypoxie locale par réduction des apports nutritionnels mais aussi par augmentation du métabolisme. Il a été démontré que si l'épaisseur intima dépasse la capacité de diffusion de l'oxygène de 100 à 250 μ m, on observe une hypoxie de la jonction intima média, pouvant induire un phénomène compensatoire. [230]

Ces néo vaisseaux sont disposés de façon concentrique au niveau même de l'intima dans son tiers externe, en cercle non anarchique. Ceci est un élément fort lorsque présent avec un aspect de granulome en faveur de la maladie de Horton. On note une corrélation étroite entre cette nouvelle architecture vasculaire et la destruction de la lamina elastique, l'aspect hyperplasique intimal.

De plus cette néovascularisation est prouvée avec le taux de VEGF notamment, qui est corrélé à la prolifération vasculaire. En revanche le taux de fibroblast growth factor (FGF) ne paraît pas augmenté, ce qui court circuite l'intervention des fibroblastes dans cette angiogénèse. La principale source de VEGF et PDGF est la cellule géante, avec une liaison étroite avec la néovascularisation.

On observe d'autres éléments qui paraissent protecteurs au niveau de la paroi artérielle avec notamment une surexpression de l'aldolase réductase, dont l'action supposée est la lutte contre le stress oxydatif/detoxification, (à revoir/ compléter avec les derniers articles) la sécrétion se faisant au niveau de la media. Les bloqueurs de cette enzyme entraînent une apoptose au niveau de la media, mais de façon certaine, on ne peut réaliser un blocage complet sous peine de voir apparaître des toxicité endogènes des produits non épurés. C'est une voie de recherche actuelle. [231]

Les néo-vaisseaux ne suffisent en général pas à faire disparaître l'hypoxie

mais permettent l'afflux des cellules entrant dans un cercle vicieux hypoxie-néovaisseaux-infiltration-augmentation du métabolisme. l'hypoxie entraîne une sécrétion de multiples facteurs comme les MMP-2, VEGF, PDGF, stimule la nitric oxyde synthase et la COX2. Le VEGF et le FGF sont sécrétés de manière massive par les cellules géantes et les macrophages le long de la limitante élastique. le VEGF a aussi une action directe de recrutement des monocytes/macrophages. Le PDGF a un effet proangiogénique en augmentant la prolifération des cellules endothéliales. Les macrophages coexpriment la MMP2, laquelle est une gelatinase qui a aussi une action pro angiogénique et qui stimule la production d'il1 beta. La MMP9 est sécrétée au niveau de l'intima et de la limitante élastique interne. On observe uniquement dans les maladie de Horton une coexpression de la MMP2 et 9 au niveau des cellules géantes, cellules musculaires lisses, macrophages au niveau de la média et intima. [232] Le NO a un rôle à petite dose pro angiogénique mais peut lorsqu'il est abondant être inhibiteur. Le polymorphisme de la synthetase endothéliale nitric oxydase a été mis récemment en évidence en constatant une diminution spécifique des capacités de réparation endothéliales. [233] [234]

5.7.5 Cytokines :

L'interleukine 6 a déjà été étudié dans l'infarctus du myocarde, [236] où on voit un taux plus élevé, avec une demie vie de 4h. Son taux varie avec l'interferon- γ , le TNF, IL-1, PDGF. Il a été démontré une activité procoagulante. Il existe une synergie proinflammatoire avec l'interleukine 6. La sécrétion d'interleukine 6 se fait par les monocytes, les cellules endothéliales, lymphocytes T, polynucléaires neutrophiles et fibroblastes. L'interleukine 6 chute dès le premier jour de traitement tout comme la CRP. [237][238] Au cours du suivi, en cours de rémission, l'interleukine 6 ne se normalise jamais avec des taux significativement élevés[239]. En cas de rechute, le taux s'élève plus que le taux initial. Par contre le taux n'est pas corrélé à l'apparition de complications de la maladie de Horton ou iatrogènes. L'interleukine 6 est un proangiogène puissant, cible potentielle thérapeutique en cours de développement.

Le TNF alpha est une cytokine hypersécrétée, corrélée à la sécrétion de l'Il6, avec une même cinétique en cours de traitement, [240]. La localisation sécrétoire majoritaire au niveau de la media se fait dans les macrophages et les cellules géantes tandis que la sécrétion est plus

restreinte au niveau des lymphocytes T. le polymorphisme des microsatellites du TNF a été étudié : une augmentation significative du polymorphisme du TNFa2 est constatée, alors que le TNFa10 exclut la maladie de Horton. [241]

Les taux d'interferon γ et il17 sont très élevés (le taux d'Il17 est multiplié par 8). Les corticoïdes suppriment le phénotype th17 (Il17) mais pas le Th1 (secretion d'interferon γ). Les corticoïdes inhibent par ce biais la sécrétion de IL-1 β , IL-6 and IL-23-releasing antigen-presenting cells. [242][243][244]

L'il32 qui est une cytokine pro inflammatoire récemment découverte, dont le lien avec la sécrétion augmentée de TNFalpha et IFN γ est connue. Cette cytokine a comme propriété d'augmenter la réponse TH1 en stimulant les cellules TH1. Cette expression est étonnante car la sécrétion est multipliée par >150, avec une sécrétion intense au niveau de l'endothélium des néo-vaisseaux et non par la paroi artérielle malade [245]

YKL40 est une hydrolylase qui est sécrétée très tardivement dans les activations des macrophages, lors de leur différenciation. On retrouve une localisation au niveau des cellules CD68+ tels les cellules géantes ou les cellules mononuclées au niveau de la media. La localisation proche de la limitante élastique interne en fait une cible thérapeutique potentielle. [246]

Une signature cytokinique?

Une signature cytokinique est mise en évidence avec comme signe d'activité: il-2R, Il-12, interferon γ , il-17a et Il-21, GMCSF. L'expansion des cellule Th1 et Th17 est connue avec une diminution des T reg. Une expansion clonale des T4 sécréteur d'il-21 est corrélée avec l'expansion clonale des Th1 et 17. il-21 augmente les cellules Th1 et 17. le blocage d'il-21 entraine une diminution d'il17a et d'interferon γ . Il- 21 est induite par l'il-6 dans les lymphocytes T activés, et va induire une différenciation Th17, apparaissant comme une cytokine autocrine. [247]

Constat d'inefficacité complete des corticoïdes : Sur des chimères, l'administration de dexaméthasone repriment la secretion il-2, 1b et interleukine 6, NO synthétase. Par contre le taux de interferon γ diminue lentement au plan arn et le TGFb reste stable. De façon parallèle, les

lymphocytes T sont affectés rapidement par les corticoïdes alors que les macrophages sont peu affectés, expliquant ainsi la secretion persistante. Ce pourrait être une cible future. [248]

Certaines études ont pu démontrer que les profils cytokiniques ne sont pas les mêmes suivant l'expression clinique de la maladie. ceci est résumé dans le tableau 2 (version adaptée de l'article[15]). Ces phenotypes peuvent suggerer le rôle fondamental de l'interferon γ , qui joue un rôle majeur dans l'obstruction luminale vasculaire. On sait que le VEGF est corrélé au taux d'interferon γ , notamment par le fait que l'interferon γ induit les cellules géantes.

Tableau 2: profil cytokinique/syndrome clinique adapté de l'article [15]

phénotype	Histologie de la biopsie temporele	Sécrétion des macrophages	Cytokines des lymphocytes T
PPR	normale	Il-1 béta	Il 2
PPR + GCA	panartérite	Il 1 béta	Il2 + IFN γ
GCA avec complications ischémiques	Hyperplasie intimale avec occlusion + cellules géantes	IL-1 β , VEGF et PDGF: taux élevés	IFN- γ taux élevé + Il 2 bas
Signes généraux isolés	panartérite	IL-1 β , VEGF et PDGF bas	IFN- γ bas

5.7.6 Quelques explications:

L'adventice est le lieu de l'initiation de l'inflammation [15] [231]. L'expansion clonale se produit dans ces lieux et on retrouve parfois des mêmes clones à différents endroits artériels. Cela pourrait situer le fait qu'il y ait un même antigene causal. Une fois activés les lymphocytes T produisent l'interferon γ , seulement dans ce lieu, permettant de penser que le lieu d'initiation du probleme artéritique est bien l'adventice. Si on enlève ces LT4, les lésions disparaissent. Les vasa vasorum sont nécessaires à la fois pour l'apport inflammatoires mais aussi pour la nutrition, les 2 autres tuniques étant infranchissables. Ceci pourrait expliquer le fait que les artérioles ne sont pas touchées par la maladie. D'autre part, les cellules dendritiques sont des CPA très importantes,

positionnées le long de la bordure media adventice le long de la face externe de la lame elastique externe artérielle. Normalement, elles sont des gardiennes qui vont une fois activées aller présenter l'antigène capté. Elles ont alors comme capacité d'attirer les lymphocytes T naifs puis de les activer. Dans le cas de la maladie de Horton, seules, elles expriment le CD86 qui est un facteur de costimulation puissant.

La média est le champ de bataille avec la formation granulomateuse, contenant les macrophages hyperactivés et les cellules géantes. Les macrophages produisent des metalloproteases qui vont détruire la limitante elastique interne, permettant la migration des myofibroblastes vers l'intima, entraînant l'hyperplasie intimale. Le stress oxydatif a bien été mis en évidence sur les cellules musculaires lisses, avec une apoptose et donc l'amincissement pariétal. Certains macrophages CD14+ permettent une nitration des cellules endothéliales, ce qui pourrait altérer leur fonction. On observe ensuite la formation de neo-vaisseaux qui sont induits par les cellules géantes (VEGF). Le taux de VEGF est corrélé avec le taux d'interferon γ , avec un lien étroit macrophage-lymphocytes T. L'expression des metalloprotéase de type 2 et 9 est maximale au pourtour des granulomes. Seule MMP9 détruit la lamina. Les cellules musculaires lisses et les myofibroblastes secretent aussi ces enzymes. Le PDGF est principalement sécrété par les macrophages et les cellules géantes, les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales périluminales. Les forts taux de PDGF sont associés à une hyperplasie majeure. Les myofibroblastes proviennent des cellules musculaires lisses mais aussi des cellules adventitielles de soutien par sécrétion autocrine de TGF β .

L'intima est la victime, avec sa modification architecturale, qui est l'hyperplasie intimale, responsable des phénotypes ischémiques. l'artère malade n'est pas détruite car l'expression de la maladie se fait par le phénomène obstructif lié à l'hyperplasie intimale. Ce phénomène semble venir d'une dédifférentiation des cellules musculaires lisses pariétales de la média en fibroblaste-like et des myofibroblastes qui peuvent se déplacer et venir déposer la matrice extra cellulaire fibrosante. cependant, ce n'est pas la même phénotype de secretion en collagène et proteoglycane, fibronectine que dans les aspect de réparation pariétale traumatique. Les cytokines PDGF a et b responsables de la mobilité et de la prolifération des cellules musculaires lisses transformées proviennent des macrophages CD68+, lesquelles sont sécrétées par les cellules géantes, en plus grande quantité. Ces dernières cellules apparaissent donc comme des cellules effectrices dans la restructuration pariétale. Enfin la metalloprotéase de

type 2 (MMP2) est spécifiquement sécrété dans cette zone, favorisant cet épaissement. [15] [235]

6. MALADIES ASSOCIÉES

6.1 Pathologies thyroïdiennes

L'existence d'un lien avec les dysthyroïdies est controversées. Les études sont plutôt négatives. [249][250][251][252][252]

6.2 Cancers

L'association fait polémique: les études les plus anciennes sont en faveur d'un surrisque carcinologique de la maladie de Horton [254][255][256]. Certains sous-types de néoplasies sont plus fréquents mais difficilement comparables au vu de la prévalence dans la population globale, comme les myélodysplasies [257].

Les études plus récentes sont le contrepieds avec une même prévalence de cancer que dans la population générale, hormis les cancers gynécologiques et coliques, qui apparaissent en moindre prévalence. [258][259][260]

6.3 Autres associations :

Entre 15 et 17% des patients présentent des pathologies auto-immunes ou néoplasiques associées dans la littérature. Aucune polyarthrite rhumatoïde ou vascularite nécrosante n'est présente chez les patients [254]

Le diabète de type 2 est un élément récent, moins prévalent lorsque la biopsie de l'artère temporale est positive (9,1% contre 35,7%). La prévalence du diabète au diagnostic de la maladie de Horton est estimée jusqu'à 13,6%. [261]

7. LE PRELEVEMENT

La preuve anatomopathologique de l'artérite temporale n'est pas indispensable au diagnostic comme en témoignent les critères ACR 1990. Cependant une biopsie de l'artère temporale est le plus souvent réalisée, en raison :

- du polymorphisme de la maladie (cas de diagnostic difficiles (formes fébriles pures ou formes ophtalmologiques....formes paucisymptomatiques

- du bon rapport bénéfice-risque

- de la sanction thérapeutique lourde pour ces patients agés (corticothérapie prolongée) : la biopsie, lorsqu'elle est positive confirme la légitimité du traitement

Cependant une biopsie négative en présence d'une haute probabilité n'écartera ni le diagnostic ni n'en retardera le traitement, la maladie de Horton étant une maladie segmentaire et focale. Une biopsie positive reste le gold standard du diagnostic.

La réalisation de la biopsie de l'artère temporale date de 1969 par Blodi, puis améliorée par les ophtalmologistes et dermatologues. D'autres lieux opératoires peuvent être envisagés, comme l'artère occipitale.

Le protocole chirurgical simplifié : [263]

- Déroulement : au bloc opératoire de manière stérile et sous anesthésie locale.

- Durée : 20 à 40 minutes

- Repérer la fosse temporale et inciser la peau. L'incision du fascia temporal superficiel, en avant du fascia occipito-galeo-frontal, en haut des muscles auriculaires et en dessous du complexe musculo-aponévrotique, permet d'arriver au niveau au plan profond, dans lequel chemine l'artère temporale. Cette artère se divise rapidement en plusieurs branches, dont une à destinée de l'os temporal. L'examen clinique est peu contributif et un doppler de poche peut permettre de limiter la taille de l'incision. La taille de la dissection de l'artère doit s'effectuer sur 3 cm afin de bien l'évaluer. La biopsie concerne la branche frontale. En revanche, il existe

une zone de danger, dans la partie inféro-antérieure de l'artère avec le passage du nerf facial.

- taille du prélèvement : les études sont divergentes mais, pour la plupart des experts, une longueur entre 2.5 et 3.5 cm est nécessaire. Les chances de trouver un prélèvement positif sont de 2,8 supérieures lorsque la taille est supérieure à 2 cm. [264] [265]

- Risques : la fréquence des effets secondaires est estimée à 0,5% [266].

- infectieux car acte chirurgical, non loin du scalp.
- hémorragique (céphalématome)
- esthétique la dépression post-opératoire et la cicatrice
- neurologique : atteinte du nerf facial, celui-ci passant à proximité de l'artère sur une zone étroite. [267]
- Nullité du prélèvement : il s'agit d'une maladie segmentaire et focale
- Contre-indication d'utilisation de la xylocaine adrénalinée en raison du risque d'occlusion artérielle.

- Efficacité du geste ?

La sensibilité est variable selon les équipes avec une biopsie de l'artère temporale positive dans 38 à 58% des cas. La positivité serait supérieure dans la saison hivernale [43], s'il existe une claudication de la mâchoire, des cervicalgies ou un syndrome inflammatoire. [268]

Une équipe a introduit un score de probabilité de réussite de la biopsie de l'artère temporale, avec un algorithme [269]:

score = -240 + 48 (céphalées) + 108 (claudication des mâchoires)
+ 56 (hyperesthésies) + 1.0 (VS en mm/h) + 70 (neuropathie optique antérieure) + 1.0 (âge en année)

Si les signes sont présents, on compte 1, sinon 0 pour chaque argument.

Interprétation du score: si score < -110: bas risque; si -110 < score < 70: risque intermédiaire et si > 70: haut risque.

La probabilité $p = e^{(\text{score}/50)} / (1 + e^{(\text{score}/50)})$

Cette probabilité est corrélée au risque d'avoir une positivité de la biopsie:

Si le risque est bas, la probabilité prédite est <10%, intermédiaire: la probabilité d'avoir une biopsie positive est estimée entre 10 et 80% et enfin si le risque est élevée, la probabilité est supérieure à 80%.

Faut-il alors recourir à une biopsie bilatérale des artères temporales ?

L'étude de BOYEV a permis sur une cohorte rétrospective de 758 patients de démontrer l'inutilité d'une biopsie bilatérale des artères temporales. La valeur prédictive positive du geste est de 93% et le fait de bilatéraliser la biopsie va permettre de gagner uniquement 3%. [269][270]

Les faux négatifs, le dilemme ...

Les faux négatifs sont variables entre 42 et 61% expliqués par l'atteinte séquentielle de l'artère avec des foci artériels inflammatoires pouvant mesurer jusqu'à 330µm de longueur. C'est le phénomène de skip lésions. [271][272]

Proposition de conduite à tenir simplifiée selon la biopsie de l'artère temporale [273]:

- si elle est positive le traitement ne se discute pas et permet si le doute était présent d'assoir la position diagnostique et thérapeutique, qui n'est pas anodine.
- toutefois la biopsie de l'artère temporale n'est pas toujours utile car elle change peu la conduite à tenir initiale. En effet les 2 études qui s'intéressent au changement de stratégie selon la biopsie de l'artère temporale voient que 74% des médecins ne changent pas d'attitude selon le résultat.[274][275]
- En aucun cas, il ne faut sursoir à l'urgence de mettre le traitement en route, si possible au plus proche de la biopsie de l'artère temporale, afin de limiter le risque non négligeable de complications en particulier oculaire. Ce fait est consensuel parmi les experts [276].
- Enfin devant toute suspicion d'un syndrome atypique comme un état inflammatoire avec syndrome de l'arche, la biopsie de l'artère temporale est indiquée et ce d'autant plus que 25% des patients ayant une maladie « extra- temporale » ont une biopsie

de l'artère temporale positive.

8. ANATOMOPATHOLOGIE

Typiquement et historiquement, la maladie est décrite comme une vascularite segmentaire et pluri focale des moyens et gros vaisseaux, subaiguë. On constate une granulomatose elastophagique, à savoir que l'atteinte est centrée par la limitante élastique interne, qui est fragmentée au contact des cellules géantes.

Il s'agit d'une destruction des cellules musculaires lisses de la média artérielle, avec un infiltrat des différentes tuniques. Cet infiltrat est composé de cellules polymorphes, dont les lymphocytes, histiocytes, polynucléaires et plasmocytes. Il existe une destruction de la limitante élastique interne avec une réaction histiocytaire au contact. Les populations les plus présentes sont les lymphocytes T et les monocytes macrophages. La fibrose est toujours absente au niveau de l'adventice. Les cellules géantes sont au contact de la limitante interne, mais n'apparaissent pas toujours, l'absence n'étant donc pas un argument négatif. Les lymphocytes B sont rares. On rappelle que les lymphocytes sont polyclonaux dans la paroi. Quelques lymphocytes T sont clonaux au niveau d'un même segment artériel. Les études morphométriques pariétales montrent une atrophie asymétrique et on observe des calcifications le long de la membrane élastique interne, mais surtout une prolifération des fibroblastes. Les calcifications et l'atrophie médiale ne sont pas des signes de cicatrisation. Il n'y a aucun dépôt d'immunoglobuline ou de complément au niveau des zones d'artérite. [277]

Les cellules mononuclées peuvent fusionner en réalisant des cellules géantes. Mais l'aspect de granulome est rare. La plupart du temps, il s'agit d'une forte infiltration mononuclée, sur l'ensemble de la circonférence. [278]

L'ensemble des caractéristiques d'une lésion active sont : un infiltrat complet, parfois partiel de lymphocytes et d'histiocytes entre l'adventice et la musculature lisse interne ; la lame élastique interne se doit d'être fragmentée ou d'avoir disparue, ceci est bien observée sur la coloration au

pentachrome de Moya. Les cellules géantes multinuclées sont absentes ou peu nombreuses avec une taille petite. [279]

Un thrombus est souvent présent au contact des lésions actives immunologiquement. La lumière de l'artère peut être distordue et occluse partiellement.

Les vasa vasorum sont le siège de réaction inflammatoire avec un infiltrat centrifuge et il existe souvent une dilatation de ces éléments avec une prolifération.

D'autre part, la maladie de Horton est une vascularite segmentaire et focale et un élément intéressant est la skip lésion : de 8,5% à 28,3% des biopsies de l'artère temporale positives présentent des skip lésions, c'est-à-dire une lésion focale granulomateuse. [280]

Est ce une maladie des grosses artères?

Une étude montre qu'il existe aussi une atteinte des capillaires et des petites artéioles sont touchées, comme en témoignent les atteintes visuelles.[281] La vascularite des petits vaisseaux est décrite comme un agrégat de cellules mononuclées au plan capillaire qui entoure une artère temporale non inflammatoire.

Apport de la morphométrie :

L'infiltrat cellulaire mononucléé entraîne une augmentation de la média de manière importante, mais pas autant que l'intima, qui peut doubler son épaisseur. Les différentes variations d'épaisseur des tuniques permettent d'avoir une idée plus précise de l'activité de la vascularite[282]. Ceci a un impact au plan rhéologique avec d'une part le rétrécissement luminal mais aussi par la disparition de la limitante élastique, une augmentation des contraintes pariétales. Ceci expose à un risque de rupture, en particulier au niveau de l'aorte selon la loi de Laplace.

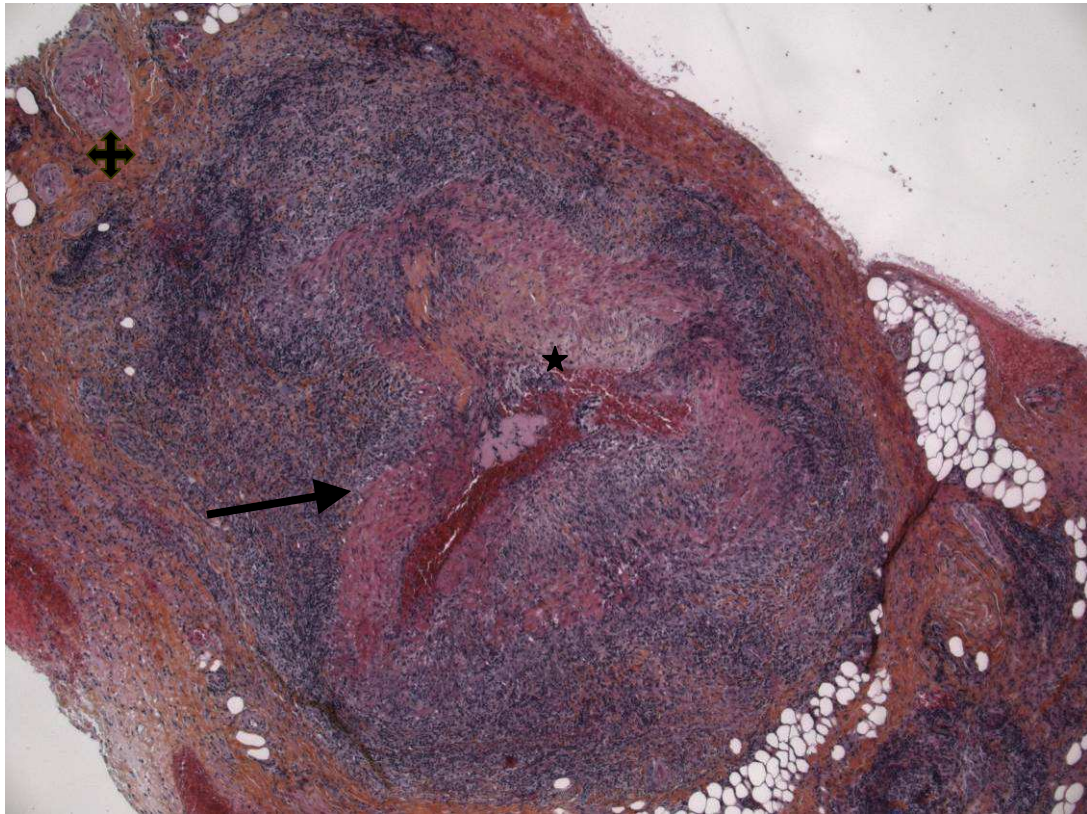


Figure 3 coupe d'artère temporelle en coloration HES, grossissement *100, montrant une occlusion quasi complète de la lumière artérielle (➔), avec aspect inflammatoire des vasa vasorum(+), nécrose fibrinoïde (*).

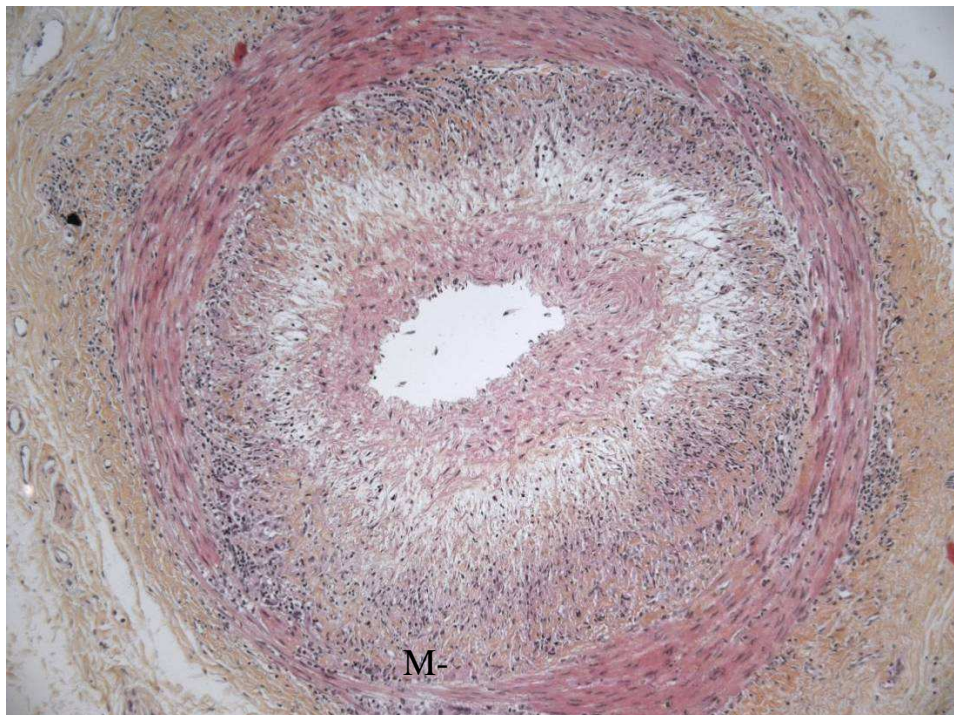


Figure 4 Coupe de biopsie de l'artère temporelle, grossissement 100, coloration HES, disparition de la média (M-) avec infiltrat concentrique, nécrose fibrinoïde

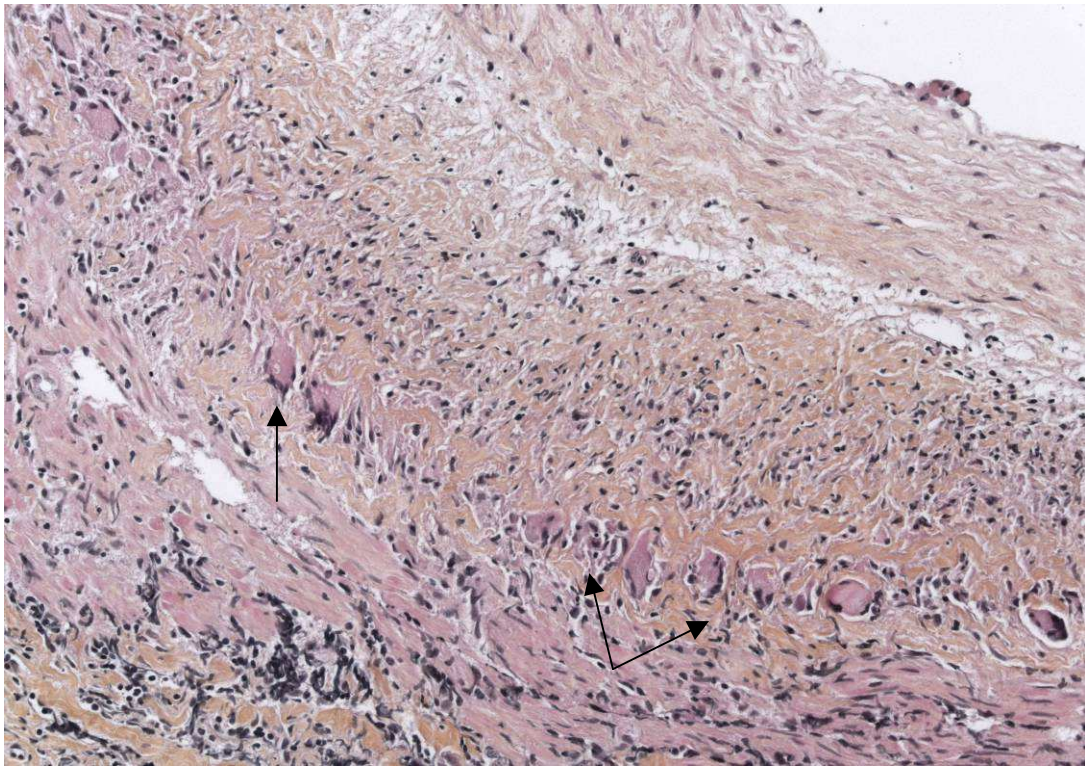


Figure 5 Grossissement 200, visualisation d'une bordure palissadique de cellules géantes, entourée d'une matrice amorphe

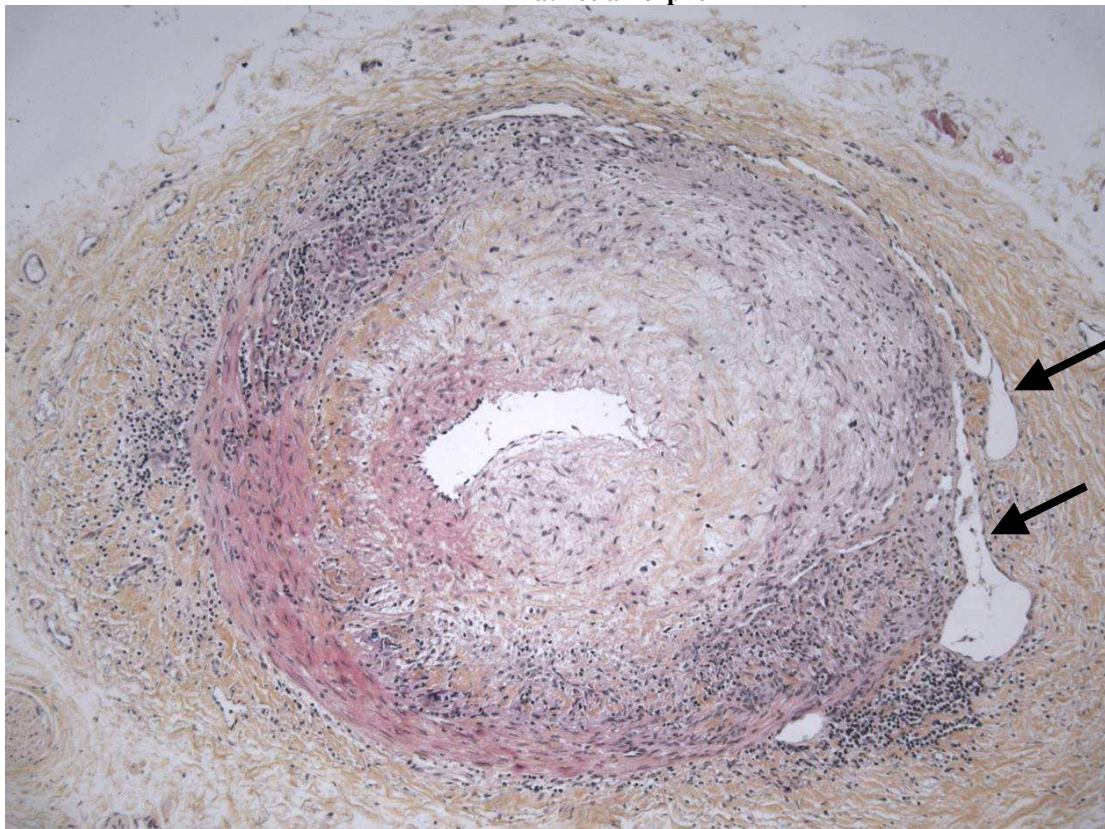


Figure 6 coupe avec grossissement *100 Vasa vasorum très dilatés (→), disparition de la média

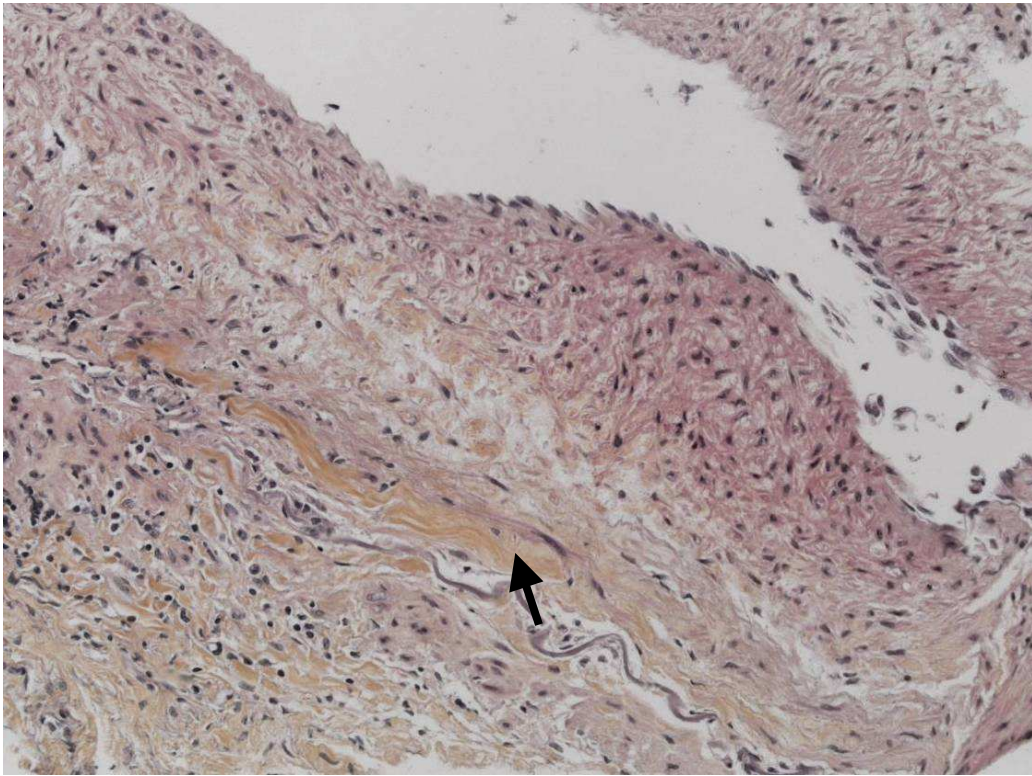


Figure 7. Coupe d'artère temporale. *200. Disparition de la limitante élastique interne

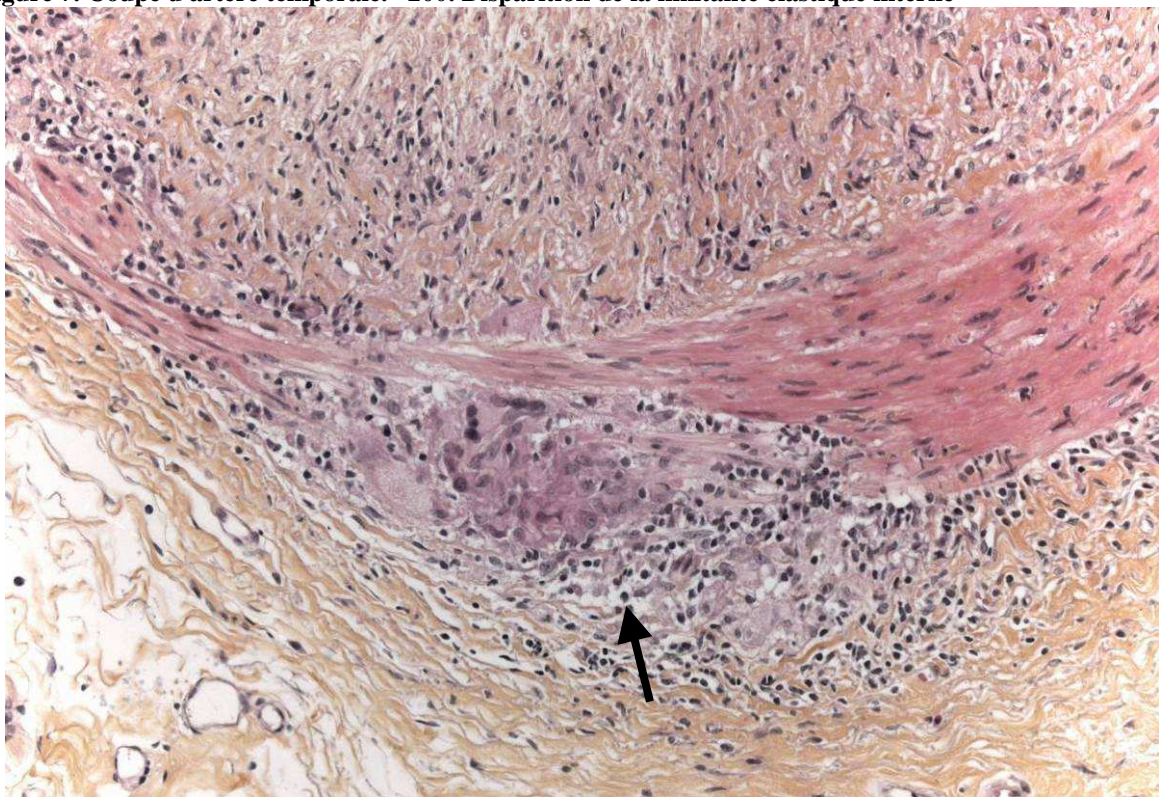


Figure 8 coupe artérielle. *100 Disparition de la média, absorbée par l'infiltrat élastophagique. Histiocytes en paquet (flèche).

Classification anatomopathologique : par Mac Donnel en 1986, améliorée par Chemnitz en 1987

- artérite active : épaissement avec œdème de l'intima. Quelques thrombus sont visibles avec une revascularisation de ces derniers. L'inflammation est chronique avec des plages nécrotiques diffuses. L'argument majeur est la disparition de la limitante élastique interne, même partielle. L'infiltration est diffuse. La média et l'adventice peuvent être épaissies. Chemnitz montre l'accumulation de matrice extra cellulaire est plus abondante. Les cellules géantes peuvent ne pas être présentes.
- Artérite séquellaire : épaissement de l'intima avec fibrose débordante sur la média, parfois revascularisée. La limitante élastique a tendance à disparaître, avec remplacement par une zone fibreuse, et disparition des cellules musculaires lisses. Fibrose adventitielle et foyers de lymphocytes.
- Artériolosclérose : épaissement de l'intima de manière concentrique, avec élastolyse, sans infiltrat inflammatoire et préservation de la limitante élastique interne.
- Athérosclérose : épaissement de l'intima avec apparition des dépôts athéromateux, la limitante élastique est interrompue partiellement sans infiltrat inflammatoire lymphocytaire.
- Artère normale

Effets de la corticothérapie sur le prélèvement :

Les corticoïdes augmentent dès leur mise en place le risque d'avoir un prélèvement négatif. Toutefois les études divergent quant à la probabilité d'avoir un résultat positif dans les suites. Il est acquis qu'après 4 semaines, la probabilité est inférieure à 40%, avec un fort risque de considérer à tort qu'il s'agisse une athérosclérose. [283][284][285][286]

Peut-on avoir une corrélation clinico-histologique?

Une étude a permis de corréler le stade histologique à l'aspect clinique de la maladie. Il n'y a pas de corrélation à l'activité biologique. Plus le score histologique énoncé par cette étude est élevé, plus la maladie semble être active. [287]

9. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Historiquement ce sont les critères de Huston Hunder (1978):

Biopsie de l'artère temporale positive

ou VS élevée, associée à 4/5 critères suivants :

- artère temporale indurée
- claudication de la mâchoire
- cécité
- signe de PPR
- réponse à la corticothérapie

La sémiologie ne permet pas d'intégrer les atteintes spécifiques et celles à risque comme l'aortite. Elle a comme avantage de sélectionner une partie des patients, avec les critères les plus courants, mis à part les céphalées, pourtant présentes dans >70% des cas.

Les critères diagnostiques les + simples sont ceux de l'ACR 1990 [288] [289]. Pour cela, 800 patients sur la cohorte de la Mayo clinic ont été étudiés, cohorte dont le diagnostic est prouvé par les prélèvements positifs uniquement. Ceci implique donc des critères sémiologiques et non diagnostiques comme dans le LES. Il ne s'agit pas d'une comparaison avec la population normale. En terme simplifié, il s'agit de critères de classification et non diagnostiques.

Il est nécessaire d'avoir 3 des 5 critères ci dessous:

- Âge \geq 50 ans
- Céphalées récentes (ou modifications de céphalées précédentes).
- hyperesthésie du scalp ou réduction du pouls temporal
- VS \geq 50 mm à la première heure
- Résultats de la biopsie de l'artère temporale compatibles avec le diagnostic de maladie de Horton

La présence de trois des cinq critères donne une sensibilité de 94 % et

une spécificité de 91 %. Ces résultats sont contredits car en pratique, 25,7% des biopsies de l'artère temporale positives ne remplissent pas les critères ACR. Quarante six pour cent des patients ont seulement 2 critères et la biopsie de l'artère temporale positive. Vingt huit pour cent des patients ont tous les critères clinico-biologiques mais la biopsie de l'artère temporale négative. [290]

La GRACG en 1990 [43] propose une autre classification plus précise et plus adaptée, sans pour autant permettre d'établir le diagnostic : maladie de Horton à biopsie de l'artère temporale+ si les 3/4 critères du premier groupe sont remplis, maladie de Horton à biopsie de l'artère temporale négative si le premier groupe comprend 2 critères associé au groupe 2,3 et 4.

1. critères diagnostics généraux

âge supérieur à 50 ans, VS > 40 mm/h, biopsie de l'artère temporale positive, Réponse à la corticothérapie en 72h.

2. Symptômes spécifiques :

Artère temporale cliniquement anormale (rigidité, nodule ou inflammation) ou cuir chevelu anormal (même anomalies)

Problèmes visuels : cécité, diplopie ou vision troubles, y compris venant dans la première semaine de traitement

Claudication de la mâchoire

Céphalées temporales, diffuses, algies faciales ou sensation d'œdème facial

3. symptômes généraux :

symptômes systémiques : fièvre >38°, amaigrissement > 10% poids de forme, anorexie, malaise, asthénie

symptômes spécifiques de la PPR

douleur musculaire proximale persistantes, rigidité ou raideur matinale durant plus de 1h/jour pendant plus de 2 semaines, au niveau cervical et des ceintures.

4. Critères d'exclusion :

Toute maladie maligne lors du diagnostic ou venant dans l'année précédente, toute maladie infectieuse, PR sur les critères de l'ARA, LES et PAN

Ces critères sont évalués sur un groupe de patients venant pour bilan diagnostique. Ces critères ont une sensibilité de 85% et une spécificité de 97%, valeur prédictive positive de 95 et valeur prédictive négative de 99%.

Suivant l'histologie ?

Quelques études ont tenté de classer la maladie de Horton suivant les

critères histologiques [291][292]. Mais ces études comportent peu d'effectifs avec des biais non négligeables. Ils distinguent des maladie de Horton typiques (la biopsie de l'artère temporale est typique), atypique (inflammation chronique moins dense avec quelques cellules géantes) et « healed » (quelques foci d'inflammation sans cellules géantes).

10. IMAGERIE

10.1 Artériographie standard

C'est l'examen historique qui permet de voir les sténoses segmentaires et focales sur les gros vaisseaux. Comme toute artériographie, elle a comme avantage de montrer les dimensions du rétrécissement mais ne peut révéler l'épaississement de l'artère. Enfin elle permet de faire le bilan des lésions à risque par la découverte d'anévrysmes aortiques. Elle n'est plus réalisée. [293]

10.2 échographie doppler des artères temporales

L'écho Doppler est un outil intéressant et non invasif, sans effet secondaire déjà utilisé dans d'autre maladie inflammatoire. Les vascularites ont été le deuxième groupe de maladie a être investigué afin de réaliser le bilan d'extension de la maladie au niveau cardiaque et de dépister la présence d'anévrysme. [294]

Cet outil est utilisé depuis 1971 utilisant des sondes haute fréquences couplée à un capteur doppler >8 MHz en général associé à un capteur couleur de 8 MHz. Les équipes retrouvent des sensibilités variables selon les équipes, allant de 52 à 91% avec de nombreux biais selon les études.

L'aspect inflammatoire pariétal se traduit par un halo noir périluminal. Ce signe est présent dans 71% des maladie de Horton clinique et 80% des maladie de Horton prouvée. 80% des patients présentent des lésions de sténose ou d'occlusion. L'association des signes d'halo, de sténose et d'occlusion permet de porter la spécificité de cette technique à 85% et la sensibilité à 95%. [295][296][297][298]

Des études sont en faveur d'une concurrence diagnostique avec le prélèvement biopsique. même si de nombreux biais sont retrouvés. Il semble que l'aspect de halo bilatéral et de sténoses associées, dans le contexte clinique porte la spécificité selon certains auteurs à 100%. [296][297][299]

Le signe du halo: une nécessité?

Les méta-analyses [300][301][302] sont en faveur d'une sensibilité et d'une spécificité de l'examen identique à la biopsie de l'artère. L'ajout de l'examen doppler à la réalisation de la biopsie de l'artère temporale permet d'augmenter en cas de présence du signe du halo, la sensibilité de l'ensemble à 85% et la spécificité à 92%. L'absence de résultats positifs sur la biopsie et sur l'examen échographique est présent chez 20% des patients traités. Lorsque la probabilité de la maladie de Horton est forte malgré des examens négatifs, il est indispensable de ne pas poursuivre les investigations et de mettre en route la corticothérapie, ceci étant légitimé par l'ensemble des méta-analyses.

Visualisation des autres atteintes vasculaires :

L'ensemble des artères cervico-céphaliques peut être visualisé par le doppler: les anomalies sont retrouvées au niveau des artères occipitales dans 69% des cas, 80% des artères faciales et au niveau des artères ophtalmiques (partie nasale 84,5% et temporale 73%). L'avantage des artères occipitales est la spécificité de 100% lorsque l'atteinte est bilatérale, alors que la sensibilité n'est que de 63%. [303][304][305]

Cela nécessite des doppleristes confirmés et habitués car il existe de nombreux écueils, rendant l'image faussement négative :

- nécessité d'ajustement du focus et de la couleur
- un halo périvasculaire existe à chaque bifurcation vasculaire chez 50% des patients, en rapport soit avec des turbulences des flux à ce niveau, soit les plaques athéromateuses.

-La veine peut faire apparaître un halo, sachant le flux très peu important.

Et le suivi ?

Le Doppler peut-être utilisé dans le cadre du suivi des lésions, car peu agressif. La corticothérapie permet de faire disparaître ces anomalies doppler en 16 jours en moyenne [306]. Le signe du halo disparaît dans 95% des cas, dont la moitié disparaît dans les 8 premières semaines. En cas de rechute, l'atteinte vasculaire est moins marquée. [296][307]

De nouveaux espoirs ?

Il s'agit d'une manœuvre plus simple que la recherche du signe du halo : la compression de l'artère temporale. Le signe du halo et de la compression sont positifs ensemble dans 79% des maladies de Horton avérées et négatifs dans 100% du groupe témoin. [308]

10.3 cas du biomicroscope ultrasonique : une aide au prélèvement

Le biomicroscope ultrasonique, est une sorte d'écho-doppler de petite taille avec une sonde très haute fréquence (50 MHz). Cet outil permet d'expliquer le signe du halo par une infiltration diffuse, avec l'oedème associé. L' hypoéchogénicité correspond à l'inflammation chronique au niveau de la média. L' « intra artériel reflexive filling » correspond à la sténose par épaissement intimal avec cet aspect de fibrose discrète collagénique. Cet outil peut distinguer l'athérosclérose de la lésion granulomateuse par son aspect plus hyperéchogène. Le grossissement obtenu avec ce type de matériel est estimé à 8 fois. [309]

10.4 angiographie couplée à l'imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique est devenue en quelques années un examen intéressant non opérateur-dépendant dans l'exploration de l'artérite : l'oedème apparaît en T2 et l'aspect inflammatoire en séquence T1 injectée en association avec l'hypervascularisation. De plus l'épaississement pariétal, homogène est bien étudié sur les séquences

T1[310]. Cet examen a comme intérêt secondaire de visualiser mieux les artères vertébrales. [311]

Les atteintes ophtalmiques peuvent être mieux appréciées par l'IRM. Dans 46% des cas de maladie de Horton prouvée, on retrouve une atteinte visible asymptomatique des artères ophtalmiques à l'imagerie par résonance magnétique 3T injectée. Il n'existe pas de rehaussement du nerf optique ou de la graisse péri orbitaire dans les cas de souffrance ischémique. L'occlusion de l'artère ophtalmique ne paraît pas être en cause dans les cas de NOIA au niveau de l'IRM, en désaccord avec le fond d'œil. De même l'épaississement de la paroi des artères intra orbitaires ne paraît pas justifier la clinique présentée. [312]

La sensibilité est située entre 80,6 et 86%, puis diminue à 80,6% si l'examen est réalisé dans les 10 jours suivant le début du traitement. [313]. Après 10j, la sensibilité chute à 33% alors que la spécificité est de 100%.

La corrélation de la sensibilité à l'aspect iconographique est appuyé par une étude qui s'intéresse à l'effet de la corticothérapie sur les données iconographiques de l'IRM. On visualise que le rehaussement décroît avec les paramètres biologiques d'inflammation. La reprise du réhaussement au gado est un signe de rechute unanimement acquis dans l'ensemble des études de suivi, correspondant aux données échographiques [314]

10.5 Comparaison doppler-imagerie par résonance magnétique :

Une seule étude compare les 2 techniques et constate que ces examens ont les mêmes sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative [316]. Les sensibilités varient dans le même sens dans le suivi : à 1 jour de traitement, la sensibilité des imagerie par résonance magnétique et echo-doppler sont de 90 et 92%, entre 2 et 4 jours 78 et 80%, supérieur à 4 jours à une semaine: 56 et 50%.[315]

10.6 Cas de l'angio-scanner :

L'angio-scanner n'a été que peu utilisé dans la maladie de Horton, de part la faible résolution de cette technique. La seule indication reste le bilan des complications aortiques, car elle permet de visualiser les calcifications et les syndromes fissuraires.

10.7 PET-scanner au glucose marqué FDG

Depuis 1999, cet examen fonctionnel a pu mettre en évidence l'atteinte vasculaire [317]. Les gros troncs sont concernés, en particulier, toutes les branches primaires de l'aorte et l'aorte elle-même. Soixante quatorze pour cent des artères sous clavières fixent dans la maladie de Horton, 50% pour l'aorte et 30% pour les artères fémorales. La fixation semble bilatérale et symétrique. [318]. Les artères temporales ne peuvent pas être visualisées (résolution spatiale de l'examen).

L'étude de Meller va jusqu'à classier la SUV au niveau des gros vaisseaux: aucun réhaussement (grade 0), fixation moindre que la fixation hépatique (grade 1), égale à celle du foie (grade 2), supérieure à celle du foie (grade 3). La fixation, notamment comparée avec celle du foie, permet de bien distinguer l'athérosclérose (faible hyperfixation ou dite grade 1), même s'il s'agit d'une lésion histologique. Les lésions actives de grade 2 ou 3 sont en faveur d'une artérite. [319][320]

La sensibilité est estimée à 80%, la spécificité à 89%. [321][322] En corrélation avec l'échographie doppler, les patients ayant une hyperfixation des gros troncs ont des signes échographiques sur ceux-ci. [323]

Dans la stratégie logique des choses [324][325], il apparaît ainsi que cet examen peut être indiqué en deuxième intention lorsque le doppler et la biopsie de l'artère temporale sont négatifs, avec une suspicion forte malgré tout de maladie de Horton. Son coût et sa disponibilité en font un examen difficile à mettre en œuvre.

Dans le suivi: la fixation diminue rapidement jusqu'à 3 mois, puis reste stable à 6 mois, ce qui conforte le fait qu'il faille traiter plus que 6 mois. En cas de rechute, de nombreuses études montrent une hyperfixation vasculaire importante, en corrélation avec la rechute. [317][326]

10.8 Autres explorations :

La scintigraphie au gallium-67 est le premier examen métabolique réalisé dans les fièvres au long cours. On note de nombreux faux positifs et une sensibilité faible. On note de plus 72h de délai entre le début et l'obtention de l'imagerie, ce qui reste préjudiciable potentiellement dans le cadre

d'une maladie à fort risque. Elle a donc été peu utilisée. [327][328]

PET scan couplé au traceur [11C]-PK11195: Il s'agit d'un examen en cours d'élaboration et repose sur le principe que les lymphocytes T activés et les macrophages possèdent à leur surface l'expression d'un récepteur appelé peripheral benzodiazepine receptor (PBR), lequel a comme ligand connu depuis les années 1980's le PK11195. [329]

La téléthermographie: cette technique très précise permet de connaître la moindre variation de flux sanguin, sans être invasif. [330]

11. THERAPEUTIQUE

11.1 les corticoïdes

C'est la clé de voute des traitements de la maladie de Horton. Ce traitement a permis de passer d'un risque de 25% de cécité à 1%[331]. L'amélioration des signes cliniques est spectaculaire, souvent dans les 48 premières heures.

Quelle est la dose initiale ?

De nombreuses études ont concourues à établir que la dose minimale journalière de prednisone en traitement d'attaque était de 0,7mg/kg, avec une dose minimale de 40mg/jour [332], afin de limiter le risque d'atteinte visuelle. En cas de complications ischémiques, l'attitude d'augmenter à 1mg/kg/jour est consensuelle. [333][334][335][336][337][338][339] [361][361][363]

L'essai d'une corticothérapie alternative (un jour sur deux), dans le but de réaliser une épargne cortisonique s'est révélée inefficace pour le bon contrôle de la maladie. [340]

La formulation Intra-veineuse est débattue en induction:

Aucun consensus n'est établi à ce jour. Les études anciennes démontrent

que la forme intra-veineuse initiale a un aussi bon contrôle de la maladie non compliquée[341]. Deux études [342][343] montrent que la réalisation de boli de 500 mg pendant trois jours entraîne une diminution de la dose totale de prednisone. La réalisation de boli intra-veineux à titre d'épargne reste peu étudiée et non probante. [344]

Que faire dans les atteintes visuelles?

Le consensus est de réaliser en urgence un bolus de 500 mg à 1 g pendant 3j, de manière à augmenter les chances de maîtriser rapidement la maladie. [345] Mais aucune étude n'a permis de connaître le meilleur dosage pour prévenir les atteintes visuelles. Cette attitude est d'autant plus permise que l'apparition d'une altération de la vision n'est pas enrayée par la mise en place de la corticothérapie[346][347]. Seuls 29% ont une amélioration de l'acuité visuelle avec les corticoïdes. [348][349]

Le risque de bilatéralisation des atteintes visuelles nécessite d'être agressif initialement et souvent avec une durée de traitement plus longue (>2 ans). [350][351][352][353]

La décroissance:

Elle doit toujours se faire lentement après une période d'attaque de 2 à 4 semaines, en considérant la maîtrise des symptômes cliniques et du syndrome inflammatoire [335][354]. La décroissance rapide se fait selon un schéma adopté communément avec diminution de 10% toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à moitié dose puis de 5mg par mois jusqu'à 15mg puis 1mg par mois.

Quand arrêter ?

Quelques review et études de suivi ont permis d'analyser le fait qu'il faut compter en moyenne un traitement durant plus de deux ans [355], tout en sachant que le risque d'une corticodépendance existe. [356]

La corticorésistance est définie par la nécessité de maintenir des doses >15mg/jour. [357]

11.2 Les traitements d'épargne

Ces traitements sont justifiés par le fait qu'il est nécessaire de limiter la durée de corticothérapie chez les personnes âgées et d'autre part que certains patients ont une cortico-dépendance et de cortico-résistance. L'ensemble de ces traitements n'ont cependant pas prouvé d'efficacité en terme de prévention des complications secondaires de la maladie de Horton.

11.2.1 Méthotrexate

Il s'agit de l'immunosuppresseur le mieux testé dans la maladie de Horton[338][358]. Trois études multicentriques ont permis de montrer que le méthotrexate diminue le risque de première rechute de 35% et de seconde rechute de 51%. Une seul essai était négatif[359]. Cet effet de diminution des rechutes apparaît au delà de la 24^e semaine, principale date des de rechutes. Les effets secondaires de la corticothérapie semblent être identiques dans ces études. [349][360][364]

Le traitement de l'aortite a été codifié par l'EULAR qui indique une corticothérapie à 1mg/kg/j pendant un mois avant de réaliser une décroissance. Dans ce cas, un seul immunosuppresseur a montré une efficacité en terme d'épargne cortisonique et du risque de rechute : le methotrexate. Celui-ci peut être initié rapidement dans le cas d'une atteinte aortique au vu des complications. [365]

11.2.2 Ciclosporine

Un seul essai n'a montré aucune efficacité en terme d'épargne cortisonique[366]. La manipulation, de ce médicament, bien qu'améliorée par les dosages plasmatiques, entraine des effets secondaires qui sont à cet âge difficiles de ne pas prendre en compte (HTA, insuffisance rénale), expliquant l'arrêt des essais. [338]

11.2.3 Azathioprine

Une étude randomisée semblait montrer un léger avantage avec des toxicité non négligeables. [338][367]

11.2.4 Anti TNF

Ces thérapeutiques sont basées sur le fait que la maladie de Horton s'accompagne d'une augmentation de sécrétion du TNF alpha. Ils ne sont pas indiqués à l'heure actuelle. [338]

Infliximab :

Ce traitement a subi le test d'un essai randomisé qui conclue à un échec avec des risques infectieux plus nombreux. [368] Ce traitement est suspensif , comme le démontre une étude qui s'intéressait aux dosages d'interferon et d'il12. Ces derniers ont des taux élevés, montrant une maladie active sous traitement. À l'arrêt du traitement, les rechutes sont systématiques. [369]

Adalimumab: quelques case report font état d'un succès, même si l'épargne cortisonique semble faible en rapport avec des effets secondaires potentiels de ces produits.

Etanercept : une seule étude montre une réduction des rechutes et des reprise évolutive, avec un effet seulement suspensif. [370]

11.2.5 Rituximab

2 case report apparaissent dans la littérature avec une efficacité. [349]

11.2.6 Dapsone :

Des équipes françaises ont depuis des années étudié l'utilité de la dapsone en terme d'épargne. Ce traitement a été défini comme pouvant réduire le nombre de récives et de guérison mais non comme traitement d'épargne. La dose permettant le compromis entre efficacité anti inflammatoire et la part d'hémolyse est de 75-100mg/j. [371]

La iatrogénicité en fait un traitement de manipulation difficile. Les effets secondaires de type méthémoglobinémie sont fréquents, tout comme les rash cutanés, voir des hépatites fulminantes ou des agranulocytoses. [372] [373][374]. La dernière étude était prospective sur l'utilisation de la dapsone, arrêtée en cours d'étude du fait de deux cas d'agranulocytose.

11.2.7 Cyclophosphamide :

Une seule étude permet de montrer une épargne cortisonique modeste avec des effets secondaires majeurs (dans 50% des cas), en particulier un décès par hépatite fulminante [338]. Une étude récente sur 34 patients corticodépendants a montré une efficacité intéressante, en permettant de passer à 12 mois en dessous de 5 mg chez 63% des patients[375]. Les effets secondaires étaient moindres. [376]

11.2.8 Les anti malariques :

Peu d'études [338][377] proposent ce traitement en première intention et les effets secondaires sont une limitation importante au vu de la faible efficacité. Une étude récente réalisée par L. SAILLET avait utilisé l'hydrochloroquine en première intention avec la corticothérapie mais s'est révélée négative.

11.2.9 Les anti IL6 :

S'appuyant sur la physiopathologie de la maladie de Horton, ce traitement paraît avoir un intérêt. Ce sont des études de faible effectif, avec comme objectif ou bien ce sont les résultats la rémission complète obtenue dans 100% des cas obtenue rapidement mais un taux de rechute de 33% à l'arrêt. Cela permet l'arrêt des traitement souvent rapide (7 mois) mais cela reste un traitement suspensif. [378][379][380][381]

Les effets secondaires : hypertension, ischémie aigue des membres, coronaropathie aigue, neutropénie et hépatite.

11.3 Apsirine

L'action de l'anti-agrégant a été démontrée in vitro dans la maladie de Horton avec diminution des sécrétions cytokiniques (IL1 et 6, IFN γ), avec des doses incompatibles avec leur utilisation clinique[382]. Le bénéfice en pathologie humaine a été fortement suggéré par deux études rétrospectives: réduction du nombre de complications neurologiques, chez des patients âgés ayant des facteur de risque cardiovasculaire[383][384]. La dose de 100mg/j est proposée par les experts.[338]

11.4 Anti coagulants :

Il existe très peu de données sur l'utilité des anticoagulants, et tout particulièrement des héparines de bas poids moléculaires, à la phase initiale du traitement de la maladie de Horton. Cependant, la sévérité du syndrome inflammatoire avec augmentation du fibrinogène, le caractère parfois très sténosé des lésions d'artérite à cellules géantes sur des artères de faible calibre comme l'artère ophtalmique et ses branches les artères ciliaires et l'action anti-inflammatoire propre de l'héparine plaident en faveur de leur utilisation à la phase initiale du traitement malgré l'absence d'étude contrôlée [338]. L'amélioration rapide des paramètres rhéologiques sont des arguments en faveur de l'action de l'héparine[385]. De cette manière il existe un consensus actuel pour la prescription de l'héparine de type HBPM durant les 2 premières semaines du traitement en cas d'atteinte ischémique visuelle.

11.5 Les statines?

Les statines ont des propriétés anti-inflammatoires, immunosuppressives, et en particulier par la réduction des cytokines pro-inflammatoires et des adhésions cellulaires in vitro. [386] Ces molécules sont d'autant plus intéressantes que l'activation endothéliale entraîne une perte des propriétés anticoagulantes. [387] Aucune étude n'a été menée sur la morbidité et la mortalité. Les patients sous statines ont souvent une VS plus basse. [388]

11.6 des thérapeutiques d'avenir ?

Des essais de phase pré-clinique ont été menés en utilisant de l'interleukine 2 ou encore des antagonistes du récepteur NOTCH [392][391]

L'imatimib est une alternative basée sur la physiopathologie, sans qu'il n'y ait d'études menée. Il agit sur le platelet growth factor, cytokine importante dans l'altération de la paroi vasculaire, notamment in vitro par l'augmentation de la synthèse de la matrice extra cellulaire. Ce médicament permet d'inhiber fortement sa synthèse et pourrait donc être un médicament d'avenir. [390]

L'angiotensine 2 a des récepteurs au niveau de l'endothélium et de la

média connus depuis longtemps pour l'athérosclérose. Les ARA2 sont des mitogènes puissants au niveau des cellules musculaires lisses, connu dans le cadre de l'athérosclérose, avec des concepts physiopathologiques intéressants pour la maladie de Horton. Aucun essai n'est en cours actuellement. [389]

11.7 traitements mécaniques et de suppléances : les angioplasties

La présence de sténose au niveau des troncs extra crâniens en début de traitement peut être symptomatique. Plusieurs types d'angioplastie sont utilisées: dilatation par ballonnage et mise en place d'un stent. L'option chirurgicale peut aussi être envisagée.

L'angioplastie présente l'avantage de sûreté du geste, efficace dans 90%. Le stent est certainement le plus à même de ne pas présenter une resténose (8% contre 46% si dilatation). Par contre, le pontage est plus efficace à long terme (absence de rechute locale pour 68% des patients). Les interventions doivent d'être réalisées "à froid" pour limiter les complications. [394]

Les artères brachiales ou sous clavières sont le plus souvent touchées, avec une symptomatologie de claudication brachiale. Après traitement médical, ce type de thérapeutique peut être envisagé avec une efficacité immédiate (100% des sténoses et 50% pour les occlusions) [393]. Les effets secondaires sont de type dissections partielles, surtout si l'intervention est réalisée en phase inflammatoire.

En cas de rechute, la particularité est de survenir la plupart du temps au niveau de la zone sténosée initialement (50% des cas). Si l'angioplastie par stent avaient été choisie, s'agissant d'une maladie infiltrative, une nouvelle sténose apparaît généralement de part et d'autre du stent. [395]

Au plan de l'aorte, les phénomènes de régurgitation avec apparition d'anévrysmes de l'aorte sur les segments 1 et 2., en association souvent avec des pathologies valvulaires vont nécessiter de réaliser la pose d'une prothèse de type Benson ou Bentall (dont la mortalité intrinsèque est supérieure à 10%).

L'hypertension par sténose des artères rénales est souvent sous-estimée du fait de l'atteinte vasculaire. Elle est souvent opiniâtre, les sténoses étant peu sensibles à la corticothérapie et nécessite des gestes de revascularisation avec une normalisation dans 85% des cas.

MORBIDITÉ ET MORTALITÉ DANS LA MALADIE DE HORTON

1. MORTALITÉ DE LA MALADIE DE HORTON

1.1 Un excès de mortalité?

L'existence d'une surmortalité (SMR) imputable à la MH est très discutée dans La littérature [338]. La mortalité globale est estimée entre 14,4% (France) et 31,5% (Australie). [397] [398] [399] [400] [401] Le temps de survi par rapport au début de la maladie étudié par chaque équipe: en Espagne [398], Gonzalez-gay montre que 2,7% des patients meurent dans le premier mois et Nordborg en Suède montre que 20% des décès surviennent dans les 4 premiers mois[402]. Enfin en France, Barrier note que 25% des patients meurent dans de la première année et 50% en 2 ans [403][404]. Les études espagnoles et françaises ont permis d'établir des courbes de survie: la survie à 1, 2, 5 et 10 ans est de 89 à 95% à 1 an, 91% à 60% à 2 ans, 81% à 5 ans et de 48 à 62% à 10 ans. Le risque de décès est estimé à 5,3% par an. [398][405]

Le taux de survie le plus élevé est dans le pays où l'espérance de vie est la plus longue au monde, au Japon, avec 81,8% de survie à 10 ans. [9][406]

Les études qui objectivent une surmortalité montrent des différences parfois très importantes : l'étude de CROW montrait une mortalité à 5 ans de 65% contre 33% dans la population norvégienne, cette étude ayant une puissance statistique majeure (1 cas pour 100 témoins) [407]. En Israël, la mortalité à 5 ans est de 44%, avec un standartized mortality ratio (SMR) de 2,12[404]. De même, dans la population danoise, la SMR est calculée à 1,8. [408]

En contradiction, des études plus récentes ne décrivent pas de SMR : les excès de mortalité sont de 4,3% à 35,5% mais lorsqu'on ajuste à l'âge, il n'existe pas de différence[22]. L'espérance de vie de la maladie de Horton est la même sur les études américaines de Matteson [409], suédoise de

Norborg [410], dans le Minnesota [411] ou en France [405].

Le problème des anciennes études est qu'elles ont intégré les pseudopolyarthrite rhizomélique et pour GRAN, on observe une surmortalité de 28% par rapport à la population générale lorsqu'on associe maladie de Horton et PPR mais lorsqu'on sort les maladies de Horton, il n'existe plus de surrisque[412]. Ceci est aussi en accord avec l'étude de CROW, qui malgré une surmortalité à 5 ans, constate que la survie des 2 groupes converge à 11,12 années. La majorité des décès survient dans les 5 premières années. [407]

Le tableau 3 ci dessous synthétise les différentes études, ([397] à [419]).

Tableau 3 : récapitulatif des études de mortalité

études	intervalle	suivi	nombre	BAT+	Survie médiane	A 5 ans	effet
Crow	1991-2005	rétrospectif	44	100	3,71 ans	35%	augment
Ninan	1992-2006	rétrospectif	225				aucun
Salvarini	1950-1999	rétrospectif	173	82	11 ans	72%	aucun
Uddhammar	1973-1995	prospective	136	100			augment
Gran	10 ans	rétrospectif	42	100			aucun
Gonzalez gay	1982-96	rétrospectif	109	100		91%	aucun
Garcia pornia			54	100		augment	aucun
Matteson	1981-93	rétrospectif	205				aucun
Hachulla	1977-1995	rétrospectif	133				
Nesher	3 ans	prospective	43	91			augment
Bisgard	13 ans	rétrospectif	34	100			augment
Nordborg		prospective	284	100		Surmortalité à 4 mois	aucun
Andersson	>9 ans	prospective	90	72			reduct
Bengtsonn	63 mois	prospective	90				augment
Gouet	8 ans		87	100		60,2 %	aucun
Barrier	11 ans	rétrospectif	108	100		80,1%	aucun
Chuang			15	93			aucun
Nueninghoff	1951-1999	rétrospectif	168	100	11,3 ans	76%	aucun
Graham		rétrospectif	90	100			augment
Jonasson	1964-1977	rétrospectif	136	100			Aucun
Huston	25 ans	rétrospectif	42	90			Aucun
Hauser		rétrospectif	19	63			Aucun

1.2 Les causes des décès

Seules quelques études sont précises quant à la distribution des causes. Dans tous les cas, ce sont les causes cardio-vasculaires qui sont prédominantes. [22] [403][405]

Les causes sont[397] [401][406]:

- cardio-vasculaires de 28,5 à 50%, que ce soit par coronaropathie ou cardiopathie dilatée, avec une surmortalité significative par rapport à la population générale[414]; voir 74% en norvege précise fait une phrase cela ne veut rien dire [402] [419].Huit pour cent des patients vont mourir des complications aortiques de la maladie.[400] Douze pour cent des patients ont un accident vasculaire cérébral.

- digestives de 28 ,6% à 36%, notamment par perforation digestive et hémorragies.

- infectieuses dans 6 à 17%, en priorité lors de la première année, liée à la dose de corticothérapie, par les atteintes pulmonaires.

- Les décès par cause carcinologique sont comparables à la population générale, jusqu'à 17%.

1.3 Les facteurs de risque

Les facteur de mauvais pronostic varient suivant les équipes:

- le grand âge [397] est un facteur de mortalité précoce
- la présence d'une cardiopathie ischémique [397] apparaît comme un facteur de mortalité précoce. Pour la mortalité globale, les facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme et préexistence d'une maladie vasculaire athéromateuse) augmentent le risque de décès par cause du vasculaire, non imputable à la maladie de Horton en analyse multivariée[338]. Par contre la présence d'un accident vasculaire cérébral n'a pas d'impact sur la mortalité. [421][422]
- Le pronostic est similaire pour les patients atteints de maladie de Horton à biopsie positive ou négative.
- La dose de corticoïdes semble liée à la mortalité: une dose initiale élevée pour les équipes anglaises [414], à 6 mois >20,4mg/jour [400] ou à 10mg pour l'équipe de Hachulla [406]. La dose plus élevée à 6mois peut être aussi un facteur de mortalité précoce pour LIOZON ([397]). Enfin une équipe constate qu'un facteur de mortalité est une dose journalière de maintenance >10mg/jour [419].
- Il existe une surmortalité précoce chez les patients qui ont une

dissection de l'aorte thoracique (les autres atteintes vasculaires sont des facteurs neutres). [420]

- La VS élevée pour certains [414]
- Le sexe pour les études suédoises où les femmes ont un risque de mortalité augmenté à 1,49 [414][419]. En revanche pour l'équipe de E.Hachulla, ce sont les hommes avec atteintes visuelles initiales qui auront une surmortalité [400].
- L'atteinte visuelle permanente, liée à une surmortalité cérébrale. [406][419]
- Le type de corticoïdes : la prednisone semble entraîner une légère surmortalité, notamment par la présence d'une plus grande fréquence d'effets secondaires. [400]

2. INCIDENCES DES COMPLICATIONS LIÉES À MALADIE DE HORTON

2.1 Problématique des facteurs cardio-vasculaires:

Dans la maladie de Horton, la mortalité cardiovasculaire n'est pas supérieure à celle de la population générale, comme l'a démontré Gonzalez-Gay. Les facteurs de risque cardio-vasculaires sont présents de manière plus fréquente, voire même induits par la thérapeutique, qui est prothrombotique, tout comme les taux élevés de CRP. C'est la seule vascularite à ne pas avoir une accélération de l'athérosclérose de manière rapide, alors que tous les composants ainsi que les traitements utilisés y concourent. Pour appuyer ces données sur une maladie touchant les personnes âgées avec une thérapeutique potentiellement athérogène, l'épaisseur intima média est plus basse que dans les autres maladies inflammatoires et que dans la population générale, ce qui semble être à ce jour un facteur protecteur pour le vieillissement vasculaire. Tout concourt à l'athérogénèse: l'ensemble des cytokines pro inflammatoires de la maladie de Horton ; toutes les cellules qui ont un rôle important dans l'athérogénèse sont présentes, que ce soit les LT Th1, TH17 ou les cellules dendritiques activées [423][424]. Tout se passe comme si la maladie artérielle protégeait des effets néfastes du système inflammatoire ou de la thérapeutique. Pour ajouter à la confusion, au niveau de l'intima, nous

rapelons que les procédés de détoxification comme l'aldose synthase sont diminués dans leur fonction et leur synthèse.

La présence de facteur de risque cardio-vasculaire au diagnostic augmente le risque à 1,73 de développer au moins une complication ischémique.

Des études sur les facteurs de risque cardio-vasculaires et la morbidité en rapport ne mentionnent que le tabagisme comme facteur supplémentaire entraînant une plus forte morbidité dans la maladie de Horton en comparaison avec la population normale avec un odd ratio à 2,3. [425] L'hypertension artérielle est un facteur qui augmente à 1,8 le risque d'accident ischémique cardio-vasculaire . [426]

Les accidents cardio-vasculaires sont plus fréquents dans le suivi que chez les témoins avec un RR=2,15. Cela justifie à ce jour le fait d'introduire l'aspirine. Une étude révèle un surrisque de mortalité à 24 mois non significatif, en cas de présence de facteurs de risque cardio-vasculaires [427]. L'excès de mortalité initiale des maladies de Horton pourrait dans cette même étude être expliqué en grande partie par les facteurs de risque cardio-vasculaires (antécédents personnels de maladie cardiovasculaire ($p = 0,02$), diabète ($p = 0,01$), âge ($p = 0,0001$)) et non pas par la maladie de Horton ($p = 0,078$). Rappelons aussi que les taux d'homocystéines sont légèrement plus élevés que la normale, ce qui en fait un facteur de risque supplémentaire. [167]

Dans une étude plus importante sur 1141 malades en comparaison avec 200000 témoins, les auteurs ont analysés les morbidités cardio-vasculaires. L'hazard ratio ajusté pour la maladie de Horton est de 2,1 par rapport à la population témoin en rapport avec la morbidité cardio-vasculaire. L'aspect étiopathologique peut expliquer cette surmorbidité. La vascularite est focale et les occlusions sont fréquentes au plan vasculaire, ce qui lors de la revascularisation entraine des ectasies notamment au niveau de l'aorte. De plus l'aspect hyper viscosité induit par la maladie de Horton peut augmenter l'athérosclérose. L'IL6 est une cytokine pro-inflammatoire qui induit ce type de réaction. On sait que la polyarthrite rhumatoïde est un surrisque de patho cardio-vasculaire de 1,3 d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques. De façon curieuse la morbidité est diminuée avec l'utilisation dans cette pathologie de méthotrexate, Azathioprine et surtout les corticoïdes. Aucun mécanisme à ce jour permet d'expliquer le paradoxe maladie/traitement et morbidité peu importante. [428]

Une étude démontre que le niveau socio-économique du patient est un facteur de complications ischémiques de la maladie, et ceci de manière indépendante des autres facteurs de risque de la maladie. [429]

2.2 Atteinte visuelle:

La prévalence de l'amaurose permanente de la maladie de horton a diminué depuis l'introduction de la corticothérapie de 19% en 1950 à 6% dans les années 1980. [406]

Une fois le traitement mis en place, la baisse d'acuité visuelle s'améliore dans 15 à 34% des cas, progresse dans 18 à 49% des cas et se stabilise dans 17%. Une amélioration de l'acuité visuelle inférieure à 2/10 n'intervient que entre 13,6 % et 30 % des cas. Le champ visuel ne s'améliore que dans 5% des cas [354]. Dix pour cent des patients ont une détérioration de la fonction visuelle dans les 5 premiers jours du traitement. En fait il existe plus de détérioration visuelle, avec un risque multiplié par 4, sous traitement IV par rapport au traitement per os [430][431]. La récupération quand elle se produit s'opère entre 1 jour et 730 jours. [432]

Les amauroses survenant dans le suivi: Dans les séries prospectives, cette atteinte sous traitement survient dans 0,3 à 38,9% des cas. On observe des récurrences de NOIA dans 3 à 10% des cas, survenant entre 3 et 36 mois après le début du traitement. Dans 83% des cas, il existe des signes cliniques ou biologiques associés pouvant faire suspecter la rechute. [433]

Ces atteintes ont date de survenue : durant les 6 premiers jours et durant la décroissance de la corticothérapie ou la rechute (19% des patients) . On peut même se poser la question de la non maîtrise de la maladie par les corticoïdes pour certaines formes de maladie de Horton.

les facteurs de risque sont variables:

Les *facteurs favorisants* ces atteintes céphaliques :

- manifestation ischémique fugace[434] [435]
- absence de PPR [434]

- fibrinogène bas au diagnostic [434]
- thrombocytose (37% contre 12% en l'absence) [406][434]
- VS plus basse. [434]
- L'atteinte visuelle précessive est bien entendu un facteur de risque d'altération ou de survenue d'un autre incident sous CT. Il existe un risque de bilatéralisation, avec un délai qui est habituellement bref : moins de sept jours pour Hollenhorst [76], cinq jours en moyenne pour Gonzalez-Gay [352].
- Présence d'une claudication de la mâchoire au diagnostic [406]
- Génotype hla DRB1 [406]
- un surrisque de 1,79 s'il existe déjà des facteurs de risque cardio-vasculaires. [406]
- les thromboses sur la biopsie temporale. [435]

Les rechutes des complications visuelles tardives sont associées au sexe féminin, grand âge, état visuel initial atteint, corticothérapie per os initiale élevée et une VS élevée. [435]

L'aspirine est proposée car ayant déjà prouvé son efficacité en terme de prévention d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, permet ainsi d'en réduire le risque. [435]

Les facteurs protecteurs de la mortalité sont la présence de signes généraux, de PPR, d'une CRP élevée. et s'il existe une atteinte hépatique [406][436][437]. L'atteinte vasculaire périphérique est exclusive de l'atteinte visuelle.

En cas d'atteinte visuelle, les patients reçoivent 1g de methylprednisolone pendant 3 jours puis 1mg/kg pour l'équipe de la Mayo-clinic. Une détérioration de la fonction visuelle survient dans 27% des cas malgré ce traitement. La grande majorité se produit dans la première semaine. Quinze pour cent ont une amélioration de l'acuité visuelle mais seuls 5% des patients ont une amélioration du champs visuel[438]. Bien que l'atteinte visuelle n'ait pas d'impact sur la mortalité, il existe une morbidité, en terme d'autonomie notamment. [394]

2.3 Accidents vasculaires cérébraux ischémiques:

Quatorze virgule trois pour cent des patients ayant une positivité de la biopsie de l'artère temporale présentent des accidents vasculaires cérébraux ischémiques initiaux dont 16,5% dans le territoire vertébro-basillaire. Dans le suivi, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques surviennent de manière rare mais précoce comme en témoignent ces chiffres: 2,6% à 3,35% des patients présentent dans les 2 ans cet accident et 2% dans le mois suivant le diagnostic, dont 60% à 85% dans le vertébro basillaire. [421] les délais plaident pour l'imputabilité de la vascularite.

Les patients qui présentent des complications vasculaires céphaliques ont moins de signes systémiques et des taux de VS et de CRP significativement plus bas. Ils ont moins de fièvre, de perte de poids mais ont des phénomènes ischémiques transitoires précessifs (diplopie et amaurose fugace) plus fréquents[439]. Les cardiopathies ischémiques et l'hypertension artérielle (HTA) sont également plus fréquentes. [440]

Les facteurs de risque d'AVC sont la présence d'une HTA (OR 2,67) et d'une dyslipémie (2,37) et pour certains la présence d'une cardiopathie et le tabagisme [441]. Les facteurs favorisant ces atteintes céphaliques sont, pour l'équipe de Limoges, les manifestations ischémiques fugaces, l'absence de PPR, le fibrinogène bas, la thrombocytose et une VS plus basse. [434] De manière associée, une atteinte visuelle peut fréquemment apparaître dans les 7 jours suivant regarde ce que tu écris je ne comprend pas. [437]

Les facteurs protecteurs sont le sexe féminin et l'anémie initiale.

Les patients traités antérieurement par antiagrégants ou anticoagulant ont plus de risque d'avoir des complications ischémiques, simplement par le fait qu'ils sont déjà à haut risque cardio-vasculaire et de même s'ils ont une cardiopathie ischémique. [440] [442]

2.4 Et les cancers ?

Les incidences cumulées de cancer à 1 an, 10 et 20 ans dans la maladie de Horton sont respectivement de 5,9%, 33,6% 50%. Ceci est comparable à la population générale. Il n'y a pas de différence dans la distributions des cancers. La mortalité induite est la même. Il n'y a pas de

surrisque de cancer dans le suivi. [443][444]

Une seule étude rétrospective a étudié l'apparition de lymphomes sur 35 ans. On note un effet protecteur lorsqu'il existe une maladie de Horton et sous corticoïdes, réduisant de 19% le risque. [444]

2.5 Atteinte vasculaire aortique:

L'incidence des maladies cardiovasculaires est plus importante chez les patients atteints de maladie de Horton par rapport aux témoins sains tirés au sort dans la population générale et appariés par âge et par sexe, mais cette augmentation d'incidence est liée aux facteurs de risque cardiovasculaires préexistants, et non à la maladie de Horton elle-même.

Ces complications macro-vasculaires représentent 27% des complications de la maladie. [420]

Les anévrysmes de l'aorte sont la complication la plus caractéristique de la maladie de Horton: 7% des anévrysmes sont dus à la maladie de Horton. L'incidence est de 18%, dont 11% touche l'aorte thoracique. La maladie de Horton réalise un surrisque de 17,3 fois celui de la population générale. Au niveau du segment 5, ce surrisque n'est pas significatif [422]. Les complications aortiques sont plus fréquentes chez les hommes (50% contre 12,5% chez les femmes).

Les facteurs de risque sont des paramètres inflammatoires moins élevés, l'absence de rechute et un temps de traitement plus court. L'impact des facteurs de risque cardio-vasculaires reste débattu, indépendant pour certaines études [101], et partie prenante pour d'autres [420],

Le délai médian de survenue par rapport au diagnostic dans l'étude d'Evans est de 69 mois, mais s'étend entre trois mois et 12 ans, en moyenne autour de 5 années [338]. L'anévrysme évolue dans 83,3% pendant et 14,6% après la fin du traitement. Cette atteinte est asymptomatique dans 77,1%.

Un tiers des patients avec anévrysme de l'aorte thoracique présentait une insuffisance aortique. L'examen anatomopathologique des pièces opératoires ou autopsiques a mis en évidence une aortite à cellules géantes ou des zones de nécrose pariétale. L'anévrysme peut également être sacculaire, à l'origine de rupture intrapleurale et d'hémothorax. Pour les cas d'aortites, seuls 9% vont avoir une résolution ad integrum, 47%

une amélioration, 41% une stabilité et aggravation dans 1% des cas. Entre 40% et 50% des anévrismes aortiques vont nécessiter une chirurgie de remplacement. [446][447]

Il n'y a pas de différence de mortalité entre les patients qui ont des complications aortiques ou vasculaires périphériques. Il n'y a pas de différence de mortalité non plus entre ceux qui ont développé une atteinte aortique de ceux qui n'ont aucune complications. En revanche, on observe une surmortalité précoce chez ceux qui ont une dissection.[420] [448]

La dilatation anévrysmale aortique est retrouvée dans 22,2% des cas, survenant au cours de 5,4 ans à 7 ans de suivi en moyenne, se compliquant dans 50% d'une dissection de type 2[93]. Le taux de décès imputable à l'aortite est estimé entre 3 et 12%. Le délai entre le diagnostic est entre 6 et 7 ans au niveau thoracique et 2,5 ans pour l'aorte abdominale. [91]

Une attitude de suivi est proposée Gonzalez-Gay [77] avec un dépistage systématique tous les deux ans de cette complication avec une radiographie thoracique et une échographie abdominale (± échographie cardiaque).

L'incidence des sténoses des gros vaisseaux dans le suivi au long cours de la cohorte de la Mayo Clinic (168 cas diagnostiqués pendant la période 1950–1999)[420] est de 13,5 par 1000 personnes-années à risque, et ces sténoses sont survenues chez 13 % des patients, en moyenne à 5,1 ans du diagnostic. Il s'agissait de sténoses des artères cervicales chez 9 % des patients, des artères sous-clavières ou axillaires chez 4 % (diagnostiquées souvent dans la première année) et des artères des membres inférieurs chez moins de 1% des cas. Quarante quatre pour cent des patients qui avaient une atteinte des membres vont avoir une résolution des signes cliniques avec le traitement médical +/- interventionnel.

Les facteurs de risque sont une maladie active, une VS élevée initiale et le nombre de rechute. Par contre souvent, les paramètres inflammatoires sont peu élevés lorsque le diagnostic est posé. [394]

Au plan échographique, 30% des patients vont avoir une résolution complète de l'atteinte vasculaire, 10% vont s'aggraver et 25% vont nécessiter une chirurgie et une amputation dans moins de 10% des cas. [447]

La mortalité globale des patients avec complications artérielles au niveau des gros vaisseaux n'était pas différente de celle de la population générale. En revanche, la présence de signes céphaliques préserve de l'atteinte vasculaire, tout comme une VS haute. [448]

2.6 Aspect cardiaque:

Les infarctus du myocarde: il existe 9% de cardiopathie ischémique dans le suivi [422]. Les accidents coronariens en Espagne ne sont cependant pas plus fréquent que dans la population générale. [22] La surmortalité de la maladie de Horton due à un infarctus est estimée à 1,62, risque non significatif. Par contre la mortalité de ceux qui ont une cardiopathie est plus élevée avec un risque de 2,81. Les facteurs de risque sont l'âge, HTA, l'anormalité de l'artère temporale sont prédictifs de la survenue d'un infarctus au cours du suivi [450][452]. Un cas de coronaropathie 36h après la mise en route de la corticothérapie a été signalé, ce qui peut être estimé comme une complication précoce semblable aux atteintes visuelles précoces de la maladie sous traitement. [451]

2.7 Autres :

Exceptionnellement sont signalés des cas d'amylose inflammatoire lorsque la maladie est chronicisée [452][453].

La qualité de vie est un élément peu étudié dans nos maladies systémiques. La question la plus posée est la perte de vision bilatérale Le questionnaire SF12 n'est que peu utile car les questions les plus posées par les patients sont autres. La qualité de vie est directement reliée à l'atteinte visuelle. [453]

3. LES RECHUTES ET REPRISES ÉVOLUTIVES:

Le terme de reprise évolutive est défini par l'apparition sous traitement d'un signe d'évolutivité de la maladie de Horton, que ce soit biologique ou clinique. Le taux de reprise évolutive varie entre 39 et 80% par an [338].

La plus fréquente des reprises évolutives apparaît à 16 mois environs, avec une dose de 5mg/j lors de la décroissance lente, avec des symptômes : céphalées dans 52% des cas, PPR 30% [480]. Les reprise évolutives sont aussi caractérisées par des signes ischémiques dans 8 à 13% des cas, avec une morbidité induite importante. Près de 3% de cécité surviennent dans le suivi, 10 à 13% d'atteinte visuelle, ischémie myocardique dans 1%. Il n'y a pas de différence entre les patients qui avaient initialement la biopsie de l'artère temporale positive ou négative [338] et la prévalence est de 1,57 de reprise évolutive par patient. Il existe une corrélation entre la VS haute au diagnostic et le risque de reprise évolutive. [400]

Les rechutes sont définies par la survenue de signes liés à la maladie après une rémission clinico-biologique à l'arrêt du traitement. Environ soixante pour cent des patients ont eu des rechutes, souvent biologiques. [457]. L'incidence varie pour les rechutes entre 38 et 80% par an. Quarante huit % des patients vont avoir une rechute entre 1 et 25 mois après la première guérison [400]. Quatre vingt seize pour cent des rechutes apparaissent dans l'année qui suit sauf 1 patients qui rechute à 10 ans[399] [400] [481] . La rechute apparaît avec un délai de 23 mois, avec comme facteur prédictif l'anémie, qui peut être un signe d'inflammation chronique. Alors que les anticorps anticardiolipine, présents chez 30 % des patients atteints de maladie de Horton au diagnostic, ne sont pas thrombogènes, leur réélévation en cours de suivi semble être un facteur prédictif de rechute de la maladie[338].

Environ 80% des patients ont des rémissions, avec comme facteurs prédictifs de rémission, une dose de départ et une VS basses. Lors des rechutes 50% vont avoir une nouvelle rémission, 25% vont nécessiter pour cela un traitement associé, et 25 à 40% seront corticodépendants. [394][399] Au temps initial, les CD8 sont moindre et augmentation du récepteur soluble de l'IL2. A 6 mois les paramètres inflammatoires sont moindres ainsi que le taux du récepteur soluble de l'IL2. Les CD8 restent abaissés à 1 an alors que le taux du récepteur soluble reste à la limite supérieure. Le taux de CD8 à 6 mois semble être un facteur prédictif de rechute ou de temps prolongé de corticothérapie. En revanche le taux d'IL2Rs n'intervient pas dans la durée de traitement. [482]

Aucun marqueur ne permet de prédire la guérison mais elle est fonction de la rapidité de décroissance et de la durée du traitement. [338] [364][411]

A chaque visite dans le suivi, il est important de voir l'ensemble des paramètres clinico biologiques. Si la CRP et la VS sont augmentées, en l'absence de facteurs intercurrents, il convient d'envisager la reprise évolutive. En revanche, si un seul des 2 augmente, cela ne suffit pas à définir la reprise ou rechute. Plus de 50% des patients ont une reprise évolutive en cours de décroissance corticoïde. L'auteur conseille de voir le patient toutes les 2 à 3 semaines, tant que la dose est supérieure à 40mg/j puis tous les mois lorsque la décroissance est en phase lente puis tous les 3 mois. [349][406]

4. IATROGÉNIE DES CORTICOÏDES

4.1 Epidémiologie :

Des effets secondaires majeurs surviennent dans 36% à 63% des cas, dont les fractures et les infections. Ils sont plus fréquents lorsque la dose est supérieure à 40mg/j. [405] [455][456][457]

Le risque relatif de survenue, après un suivi de cinq années, de diabète induit, de tassement vertébral, de fracture de hanche ou du col fémoral chez les patients atteints de maladie de Horton est compris dans la cohorte GRACG entre un et deux par rapport à des témoins appariés par âge et par sexe, tirés au sort dans la population générale. Si cette augmentation de risque est statistiquement significative, les valeurs absolues d'incidence sont cependant faibles (le plus souvent inférieures à 2 % ou 3 % par période de six mois). [338]

Les effets secondaires de la corticothérapie sont variables mais on constate une augmentation de la morbi-mortalité imputable si la dose est supérieure à 10mg/j à 6 mois. [22]

L'Age et la dose totale sont directement associés au risque d'avoir des effets secondaires. [458]

4.2 Décès imputables au traitement

9,75% à 21% des décès sont dus au traitement. [400][406]

4.3 Variations en fonction du type de corticoïdes

Forme per os : plus de complications sont présentes avec la prednisone, en comparaison avec la prednisolone, en terme d'apparition de diabète (12,7% contre 8,1%), et de fracture (14,9 contre 11,6%). [400]

Forme IV: mort subite, arythmie cardiaque, nécrose aseptique, sepsis et anaphylaxie sont décrits. [354]

4.4 Osteoporose et fractures

Les complications osseuses se manifestent fréquemment, dans 42,3%, avec un facteur de risque certain : l'âge supérieur à 75 ans multiplie par 4 le risque de complications osseuses. L'osteoporose est présente dans 15,6% à 38% des cas [24][349][448][457][459]

Les complications rhumatologiques apparaissent au premier rang des complications majeures dans la plupart des études dont le suivi dépasse un an. Neshet retrouve une augmentation significative des complications liées à la corticothérapie après 75 ans (75% versus 37 %), pour un suivi moyen de trois ans [455]. Les complications rhumatologiques sont largement majoritaires dans cette étude (44 %) et apparaissent tardivement. La récente étude de Naganathan [459] envisage le fait que les sujets de la tranche d'âge 70-79 ans ont un risque fracturaire vertébral cinq fois plus élevé que ceux de moins de 60 ans. Il existe donc un intérêt majeur à la recherche d'une épargne cortisonique chez le sujet âgé. La place et les modalités d'utilisation des biphosphonates restent à définir chez le sujet âgé [461]. La population atteinte par la maladie de Horton, du fait de sa distribution d'âge et de sexe, est particulièrement exposée au risque d'ostéoporose. La densité osseuse diminue rapidement dans les 6 premiers mois puis se stabilise. Certaines études ne montrent pas à 18 mois de diminution de la densité osseuse mais ces études sont discutables par leur faible effectif et leur protocole de corticothérapie. [462][463]

La perte de masse osseuse est dépendante de la dose totale de corticoïde

à 2 ans. [464] On observe des fractures dans 15 à 38% des cas[406][448] [458]. Les tassements vertébraux surviennent dans 6,5% à 23%. [465]

Les fractures de la tête fémorale et les ostéonécroses surviennent dans moins de 10%des cas [406]. L'incidence annuelle est estimée à 3,6%/an pour les fractures de membres et 1,1%/an pour les nécroses aseptiques de hanche. [465]

Physiopathologie : On observe une diminution de l'absorption du calcium et les corticostéroïdes ont une action sur la PTH. On sait que les corticoïdes permettent une différenciation des ostéoblastes avec augmentation d'ostéocalcine et formation de nodules minéralisés. Il existe un rôle paradoxal des CT, non encore élucidé mais il se pourrait que les cytokines entrent également en jeu, comme l'interleukine 1 qui est promotrice de la résorption osseuse. Certains TNF inhibés augmentent la résorption. Il existe une réduction du recrutement des osteoblastes et de leur synthèse en particulier de collagene 1. on observe une diminution de la synthèse des récepteurs de l'IGF et des proteines transporteuses IGFBP3 à 5. Ce dernier a un impact majeur car elle rend les cellules encore moins sensible à l'IGF1. de même le TGF beta est moins sensible par inhibition directe du facteur de transcription, diminuant ainsi la synthèse de la matrice osseuse. [466]

La prévention :

De manière unanime, le traitement doit associer du calcium et de la vitamine D3. la supplémentation en calcium et vitamine D est recommandée par l'ACR task fore. De plus, la vitamine D est une traitement immunomodulateur car on sait qu'il possède une capacité d'inhibition au niveau de l'Il1, 6 et TNFa, Il12, réduit les capacités de cellules Th1 par inhibition de l'Il12 des monocytes. [468]

L'administration des bisphosphonates: l'administration de clodronate per os et calcium ne semble pas faire mieux à six mois et un an que l'administration de calcium seul, [467] alors que l'administration cyclique d'etidronate en association avec du calcium s'associe, tout particulièrement chez les femmes post-ménopausiques, à un léger gain en densité osseuse par comparaison avec le groupe placebo. La calcitonine de

saumon enfin n'apporte aucun bénéfice par rapport au calcium et à la vitamine D isolés. Cependant, tous ces essais ont été menés sur de petites tailles d'échantillon et une méta-analyse récente suggère que l'alendronate et le risedronate en association avec le calcium et la vitamine D représentent le meilleur traitement préventif de l'ostéoporose cortico-induite (toutes pathologies causales et tous âges confondus). [338][405]

Les recommandations nationales françaises (HAS) sont définies à ce jour dans le rapport de 2006 (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf).

4.5 Infections

Les décès sont liés pour 60% en phase précoce aux complications infectieuses liées à la corticothérapie. [455]

De 23 à 48% des patients vont présenter une infection au cours de leur traitement, en majorité des pneumopathies[406][458]. L'incidence est de à 6,7%/an [349][465] [459]

Les risque sont multipliés par 1,48 pour les infections pulmonaires, 1,55 pour les infections urinaires (basses et hautes) et 1,63 pour les sepsis???. Le risque est plus important dans les 6 premiers mois et si l'âge est supérieur à 70 ans. Des différences en incidence sont observées : 16% d'infections en France, 30,8% aux USA. [469][470]

Pour les infections opportunistes : 0,35% des patients vont développer une pneumocystose en cours de la corticothérapie dont 57% vont requérir une réanimation. [472] pour certains, le risque est trop faible pour indiquer la prophylaxie et pour d'autres, le risque est suffisant pour mériter un traitement préventif. [473]. Les corticoïdes augmentent le risque d'infections opportunistes de 1,6, sauf si la dose de prednisone est inférieure à 10mg/j. [474][475]

Il n'y a pas de surrisque de zona dans le suivi de la maladie de Horton [475]. Les infections fongiques sont des complications survenant dans 6% des cas [349].

Certains auteurs conseillent la vaccination contre le virus haemophilus influenzae et le pneumocoque. [473]

4.6 Effets métaboliques

Le diabète apparaît précocément (9 à 30% des cas), résolutif à la diminution des posologies la plupart du temps mais le diabète demeure mal étudié au cours de la MH. Toutes les études n'ont pas les mêmes critères de diagnostic, ou la même façon d'apprécier l'apparition de cette complication[406][448][456][457][459]. L'incidence de cette complication est de 4,8%/an. [465]

De manière comparative, dans la polyarthrite rhumatoïde, 9% des patients développent un diabète et dans le lupus systémique, 12,6% avec des doses comparables à celles de la maladie de Horton (1mg/kg/j). [476][477]

Soixante quatorze pour cent de dysfonctions gonadiques sont observées chez les femmes pré-ménopausées. Chez l'homme il existe plus de risque de dysfonction gonadique liée à l'âge. [349]

Dix% de syndrome polyurie-polydypsie idioathiques apparaissent, résolutifs à la diminution de la posologie. [349]

4.7 Cutané et morphologie:

On observe un syndrome cushingoïde dans 25 % à 96%, selon les investigateurs[24][349][459]. Le facies lunaire est décrit, sur une seule étude, dans 82% des cas[459].L'hirsutisme et l'acné sont décrits surtout chez les personnes jeunes, allant jusqu'à 72% des cas, de même que l'atrophie cutanée. Les lipodystrophies sont l'effet secondaire le plus fréquent avec 63% des cas, plus fréquentes chez les jeunes et les femmes. [478]

On observe une répartition androïde des graisses à 2 ans. Cette répartition persiste malgré la diminution des doses à l'arrêt du traitement. Il s'agit d'un facteur de risque des pathologies cardio-vasculaires. [479]

Le prise de poids apparaît dans 76% des cas, mais peu d'études s'intéressent à ce critère [335]

4.8 Complications musculaires

La myopathie cortisonique survient de 10 à 64% des cas. On peut voir

apparaître des états de grabatérisation. Elle est source de chutes chez des patients déjà fragilisés au niveau osseux, ce qui accroît la morbidité. Sa recherche doit être systématique, faire diminuer la posologie de corticoïdes et nécessite la prise en charge kinésithérapiques.[349][457][459] [478] On estime l'incidence annuelle de 3,4%. [465]

Les crampes sont des symptomatologies bénignes décrites dans 32,5% des cas, régressives à la diminution des posologies. Elles peuvent être liées à l'hypokaliémie, sans que l'on en connaisse la réelle prévalence. Les patients sont la plupart du temps d'emblée supplémentés par les sels de potassium.

4.9 Neuro-psychiatrique

Les désordres neuropsychiatriques surviennent dans 52% à 58% des cas, [349][478]. L'incidence est estimée à 7,6 %/an et par patient.

Une seule étude a réellement étudié spécifiquement les complications psychiatriques, estimées à 16% de pathologies psychiatriques selon le DSM IV. Le début des troubles apparaît le plus souvent lors du premier mois de traitement. Les pathologies psychiatriques rencontrées sont des troubles de l'humeur avec irritabilité, des troubles du sommeil 40%, des syndromes dépressifs 30%, des états maniaques 15%, des syndrome anxieux (10%), des troubles du comportement . La fréquence de ces complications psychiatriques est trois fois supérieure sous traitement par prednisone en comparaison avec la prednisolone. [459]

4.10 Digestives

Les complications digestives surviennent surtout chez les patients de plus de 75 ans, allant jusqu'à 24% des patients. [459] Les épigastralgies surviennent dans 18,9% des cas, avec ou sans traitement protecteur gastrique. [478]

Les Hémorragies digestives sont présentes dans 4% des cas, [458][406]

4.11 Autres;

l'apparition d'une hypertension artérielle ou de son déséquilibre survient

dans 8 à 53% des cas, suivant les normes prises, en moyenne dans 25% des cas[458][478] [448]

Les oedèmes des membres inférieurs sont moins fréquents et n'apparaissent que lorsque le patient ne remplit pas les règles hygiéno-diététiques conseillées en France. Leur fréquence est estimée à 10% sur une seule étude. [448]

L'atteinte oculaire de la corticothérapie : majoration ou apparition d'une cataracte postérieure, dans environs 40% des cas. [406] [459]

Les complications thrombo-emboliques sont à prendre en compte, survenant chez environ 15% des patients. [457]

METHODE

1. PROBLÉMATIQUE:

La maladie de Horton ou artérite giganto-cellulaire est la vascularite la plus fréquente de la personne âgée. Nous avons dans notre service de médecine interne de Limoges une population importante en effectif, sur laquelle des études épidémiologiques et de mortalité avaient été portées.

Or, cette maladie présente une problématique essentielle, qui en fait toute la difficulté thérapeutique, à savoir qu'elle porte sur la personne âgée. Ceci a pour conséquence d'entraîner à la fois des complications potentiellement graves de la maladie, mais aussi une plus forte iatrogénie de la corticothérapie. Il nous paraissait donc indispensable de mener à bien dans notre population une étude spécifique sur la morbi-mortalité engendrée par la maladie et les traitements. Ceci est corroboré par le fait qu'il existe peu d'études s'intéressant à ces objectifs.

2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Les objectifs retenus dans ce travail sont:

- objectif primaire: déterminer la mortalité de la population et les facteurs associés.

- objectif secondaire: déterminer la morbidité induite par maladie de Horton au cours du suivi et les facteurs associés à l'apparition des complications cardiologiques et cérébrales.

- objectif secondaire: déterminer la morbidité induite par la corticothérapie et évaluer les facteurs associés à l'apparition des complications de type ostéoporose diabète cortico-induit et hypertension artérielle secondaire.

- objectif secondaire: déterminer les éléments caractérisant les rechutes et reprises évolutives et les facteurs associés à l'existence de celles-ci.

3. POPULATION DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude monocentrique d'une population exclusivement recrutée en médecine interne A au CHU de Limoges de 1976 au 31 octobre 2011, répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion définis. Tous les patients répondants à l'ensemble des critères ont été inclus de manière rétrospective pour notre étude. Cette étude est de type cohorte hospitalière historique rétrospective et observationnelle (cohorte Hortolim), avec un versant descriptif et analytique.

Critères d'inclusion :

- maladies de Horton à biopsie positive ou remplissant les critères ACR 1990
- date de diagnostic située entre 1976 et le 31 octobre 2011, date déterminée par la mise en route du traitement corticothérapeutique
- le bilan initial et la mise en route du traitement doit se faire exclusivement dans le service.
- le cahier de recueil de données dédié à la maladie de Horton doit être rempli par un sénior au moment du diagnostic puis dans le suivi au cours des consultations et hospitalisations.

Critères de non-inclusion:

- Toutes les maladies de Horton admises au delà d'un mois après l'initiation du traitement.
- Toutes les maladies suspectées être une artérite géfanto-cellulaire, mais avec moins de 3 critères ACR, sans preuve anatomopathologique, ayant reçu un traitement d'épreuve ayant engendré une réponse compatible ou dont l'évolution sous corticoïdes s'avère incompatible avec le diagnostic.
- Tous les patients dont le cahier de recueil était incomplet, non validé par un sénior.

Les patients sont inclus par aspect dans la cohorte, sans accord préalable. Aucune informative nominative n'est mentionnée dans notre rapport.

4. RECUEIL DE DONNÉES

4.1 le cahier d'observation:

un exemplaire est proposé en annexe 2.

Ce cahier de recueil est rempli pour chaque patient depuis 1976, établi initialement par le Pr F. LIOZON. Ce cahier a été rempli prospectivement au moment du diagnostic, comportant une anamnèse détaillée ainsi que 174 items cliniques et paracliniques, remplis de manière uniforme par l'un des médecins seniors du service. Le suivi réalisé par les différents seniors du service est également uniformisé sur le plan clinique et biologique. Ce cahier a subi simplement une réactualisation, en terme de présentation.

Ce cahier comporte:

- une partie d'anamnèse qui doit être remplie au moment du diagnostic, tout comme la partie clinique, avec notamment la mention du délai estimé des premiers signes.
- Partie clinique des signes de l'examen initial. Les données, anthropométriques sont accompagnées par la recherche de manière systématique des signes cliniques classés par localisation anatomique. Un des atouts de cette partie est la présentation systématique de chaque signe, avec une réponse binaire attendue.
- Examens para-cliniques: au plan biologique mais aussi au niveau de l'imagerie et du fond d'oeil. L'ensemble de ces données doivent être notées avant la mise sous traitement. Le protocole du service permet de réaliser initialement une échographie abdominale (à la recherche d'une étiologie obstructive à la cholestase et de foyers infectieux profonds), le doppler des troncs supra-aortiques et le fond d'oeil, lorsque cela est possible. L'échographie-doppler des troncs supra-aortiques est réalisé en collaboration avec service vasculaire, pouvant guider le geste biopsique ultérieur. Au plan biologique, les principaux éléments sont présentés (le syndrome inflammatoire, bilan hépatique, taux de facteur anti-nucléaire, facteur rhumatoïde, anti-cardiolipine).
- Le résultat de la biopsie de l'artère temporale avec les

caractéristiques histologiques, le grade et les mesures (diamètre et longueur). Cette biopsie est réalisée par nos collègues ophtalmologues et lue par le service d'anatomopathologie.

- La mise sous traitement est notée de manière précise en terme de dose et de la durée des différentes phases (attaque et décroissance rapide)

- Les consultations de suivi, au cours desquelles est consigné l'ensemble des paramètres cliniques et biologiques du patient, dont la recherche des effets secondaires dus au traitement.

- Enfin une dernière partie lie l'ensemble des effets liés à la maladie, notamment en terme complications dans le suivi et le décès, avec l'imputabilité.

Toute la partie d'anamnèse et la partie pré-thérapeutique ont été utilisées dans ce travail, à des fins d'étude statistique préliminaire puis de classement.

4.2 Protocole thérapeutique:

Notre service a élaboré précocément lors de la mise en route de ce recueil un protocole pour la posologie du traitement initial et le suivi par consultation est codifié de façon claire. Le traitement est donc instauré de manière protocolaire.

Ainsi, la posologie par prednisone est indiquée et à adapter suivant l'existence ou non de complications ischémiques. La dose de départ est donnée à 0,7mg/kg/jour en deux prises, en cas d'absence de complications ischémiques. En cas de complication ischémique de type visuelle, cérébrale ou coronarienne, la réalisation d'un bolus de methylprednisolone (Solumedrol®) 100mg/8 heures pendant 3 jours (en l'absence de contre-indication), relayé par la Prednisone à la posologie de 1mg/kg/j, avec adjonction d'une héparinothérapie pendant 7 à 10 jours. Ce traitement d'attaque sera poursuivi jusqu'à disparition du syndrome inflammatoire avec une durée maximale de 1 mois. Dans tous les cas, de l'aspirine, sels de potassium, protecteur gastrique et un traitement par calcium-vitamine D3 (+/- bisphosphonates) doivent être instaurés, avec les mesures hygiéno-diététiques (alimentation peu sodée, peu sucrée et

maintien d'une activité physique).

Puis il est indiqué les différents paramètres pour réaliser à la fois le suivi clinique lors des consultations et la décroissance des corticoïdes, guidé par les résultats de la VS et de la CRP. Le rythme des consultations est bien entendu noté. La décroissance rapide permet d'atteindre 0,35mg/kg/j en 4 semaines, en adaptant au syndrome inflammatoire, lequel doit être recherché à J15 du début de cette phase. Une consultation est prévue à la fin de cette phase avec un bilan biologique, comportant VS (ou fibrinogène), CRP, hémogramme, recherche d'anticorps anti-cardiolipine IgG. La décroissance se poursuit ensuite plus lentement, avec baisse de 2 à 5 mg/mois, puis d'1 mg/mois (à partir du palier de 12-15 mg/j), pour un sevrage envisagé entre le 18^o et le 24^o mois, en l'absence de rechute en cours de décroissance. Les visites d'abord mensuelles, peuvent ensuite être espacées lors de la décroissance lente.

Le protocole thérapeutique peut et doit être ajusté par l'interniste en fonction de la situation de son patient, c'est à dire des rechutes mais aussi de la toxicité de la corticothérapie. Puisque le protocole est explicite vis à vis des reprises évolutives (pendant le traitement) et rechutes (après l'arrêt planifié du traitement), en fonction de leur sévérité : rechute purement biologique, clinique et biologique, avec ou sans manifestation ischémique. Toutes les situations difficiles (rechutes atypiques ou multiples, résistance apparente aux corticoïdes, etc...) font l'objet d'une concertation collégiale interne au service, particulièrement lorsqu'un 2^o traitement, dit d'épargne cortisonique, est envisagé.

Enfin, l'arrêt du traitement est lui aussi codifié, avec la réalisation un test au synacthène sous une dose de prednisone de 5mg/jour.

Un exemplaire est proposé en annexe 3 à la fin de cet ouvrage.

5. VARIABLES RECUEILLIES

5.1 La mortalité

Les données du décès sont recueillies soit de manière directe dans le dossier du patient, en cas de décès dans le service de MIA. Les données

de décès sont également recueillies par les courriers adressés sur notre demande par les praticiens de ville ou hospitaliers. Chez certains patients, ces données ont nécessité l'utilisation d'appel téléphonique vers les confrères médecins généralistes, l'utilisation de données de la sécurité sociale et les appels vers les mairies de naissance. Aucun appel n'a été réalisé par aspect déontologique et de respect auprès des descendants ou autres membres de la famille.

Ces données temporelles ont été associées lorsque cela était possible à l'analyse des étiologies en cause pour le décès. Ces étiologies parfois parcellaires ont été investiguées auprès des mêmes professionnels de manière à compléter ce recueil.

5.2 La morbidité liée à la maladie de Horton

Il s'agit d'étudier l'ensemble des complications ischémiques qui sont attribuables à la maladie de Horton, de manière prouvée ou seulement probables. En effet, certaines complications sont typiquement et historiquement liées à la maladie, comme la survenue d'une atteinte visuelle de type NOIA dans le suivi précoce de la maladie, mais d'autres sont plus ou moins liées comme les cardiopathies ischémiques aiguës, lesquelles surviennent de manière plus fréquente à cet âge.

Nous étudierons donc pour chaque complication cérébrale et cardiaque l'impact des facteurs de risque cardio-vasculaire. Ces facteurs de risque sont: HTA, les antécédents personnels cardio-vasculaires (cardiopathie ou accidents vasculaires cérébraux, sans mention de l'âge ou du caractère familial associé), surpoids, existence d'une atteinte vasculaire préexistante type artériopathie oblitérante des membres inférieurs, homocystéinémie, atherome sur doppler.

Pour les complications de l'artérite ou présumée liées à celles-ci, seules les complications connues de cette maladie ont été recensées dans cette analyse. Ce sont donc :

- la survenue d'une cardiopathie ischémique, avec mesure de l'impact des facteurs de risque associés.
- La survenue d'un accident vasculaire cérébral est notée et sera analysée en terme de type, de délai de survenue (au moment du

diagnostic et au cours du suivi), de localisation et de recherche de facteurs de risque associés.

- Les accidents ophtalmologiques secondaires, existants au moment du diagnostic et du suivi, avec si possible le type d'accident, ainsi que les facteurs de risque.
- L'apparition d'une vasculopathie périphérique est relevée en terme de localisation et de survenue, ou d'aggravation. La prise en charge thérapeutique a été relevée.
- L'existence et le délai de survenue de l'atteinte aortique.

5.3 Morbidité imputable aux traitements:

- Variables relevées: ce travail a, comme décrit dans les objectifs, essayé de mettre en exergue la iatrogénie liée aux corticoïdes.

Les traitements par corticoïdes ont de nombreux effets secondaires (voir chapitre 4 de la 2^o partie).

La iatrogénie de ces traitements comporte plusieurs points relevés spécifiquement au cours du suivi, à l'aide du cahier de recueil ainsi que du dossier clinique usuel du Service et de documents précis émanant d'autres services ayant pu participer à la prise en charge de la complication.

Ces éléments sont:

Osteoporose : cet élément est recensé suivant l'ostéodensitométrie initiale et au cours du suivi, ainsi que l'adjonction de traitement par bisphosphonate lorsqu'il est entrepris.

Diabète : le délai de survenue est étudié ainsi que traitement mis en oeuvre, lorsque cela a été trouvé dans le suivi. Nous n'avons pu réaliser de suivi spécifique de cette complication en terme d'évolution (délai de rémission).

Hypertension artérielle : la survenue est consignée, de même que l'adjonction ou le renforcement d'un traitement anti-hypertenseur (sans rescencement du nom).

Dyslipémie : nous avons colligé l'ensemble des bilans biologiques concernant le cholestérol total, triglycéride, HDL et LDL-cholestérol au moment du diagnostic puis dans l'ensemble du suivi. Pour les derniers

paramètres, la date de mise en service du laboratoire peut intervenir, expliquant une réduction du nombre de patients ayant ces dosages.

Complications neuro-psychiatriques et myopathie cortisonique: l'apparition d'un trouble psychiatrique a été dépisté et mise en forme sous les termes de confusion, état maniaque, trouble dépressif, agressivité majeure/irritabilité. Si d'autres éléments apparaissent et peuvent être imputables à la corticothérapie, ceux-ci seront relevés. La myopathie cortisonique est relevée en terme de délai.

Complications ophtalmiques: l'apparition ou la majoration d'une cataracte au cours du traitement, surtout s'il s'agit d'une cataracte postérieure capsulaire, est notifié, pris à partir des courriers médicaux du dossier.

Complications infectieuses: nous avons recensé l'ensemble des complications infectieuses pour chaque patient dans le suivi, allant jusqu'à 7 complications au total, avec s'il existait de nombreux épisodes (comme les infections urinaires basses) d'infections bénignes, le recueil de la première. Toutes les infections ayant mené à une hospitalisation sont notifiées.

Poids : cette donnée, existante dans la plupart des cahiers de recueil, au moment du diagnostic puis du suivi a été colligée durant l'ensemble du suivi. Le poids de forme est déterminé comme étant le poids chez le médecin traitant avant les premiers signes de la maladie. En l'absence d'amaigrissement, le poids de forme correspond au poids du diagnostic.

Les traitements d'épargne cortisonique et associés : Les traitements ont été recensés, en associant le délai de mise en route par rapport au début de la corticothérapie, la durée de traitement et les effets secondaires liés à ces traitements. Aucune analyse ne sera portée dans ce travail

- Variables calculées: La dose totale de corticoïdes a été recueillie de manière indirecte après calcul de dose. Une collaboration ingénierique (M. B. THOUY) a été demandée afin de pouvoir utiliser une formule de calcul de dose totale, incluant toute les données, notamment en matière de rechute et reprise évolutive. Pour la mise en forme de cette formule, nous avons utilisé un modèle de décroissance linéaire, en calculant les aires sous la courbes.

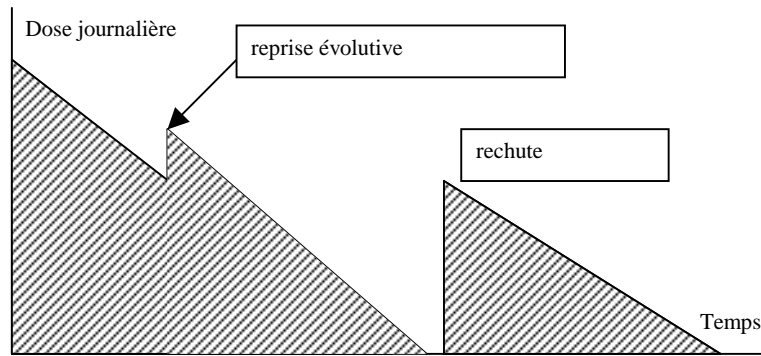


Figure 9. Schéma conceptuel du calcul de dose totale

De plus, nous avons également ajouté les emboles intra-veineux de méthylprednisolone en convertissant à la dose équivalente de prednisone, avec une attitude identique s'il était pris un autre type de corticothérapie. Les premières approximations en comparaison avec les doses calculées manuellement montrent une marge d'erreur de 5%.

5.4 Rechutes, reprises évolutives, guérison et durée de traitement

La reprise évolutive ou reprise évolutive est définie comme une expression de la maladie durant la décroissance de la corticothérapie et nécessitant une augmentation de la corticothérapie. Les renseignements précis concernant les paramètres de reprise évolutive sont repris, avec recueil de la date, de la posologie de corticoïde à ce moment, de la posologie augmentée et des facteurs clinico-biologiques ayant permis de porter le diagnostic. Les facteurs de risque seront évalués.

La rechute est définie comme l'expression de la maladie survenant de manière clinique ou biologique après la fin d'un premier traitement par corticoïdes. Le recueil du délai à partir du début de traitement, de la fin du dernier traitement, ainsi que de l'expression clinique et biologique sont notés, avec de manière adjacente, la prise en charge thérapeutique réalisée. Les facteurs de risque seront évalués.

Le terme de guérison est employé à partir du moment où le patient dans son suivi n'a plus de traitement spécifique, sans expression clinique à la fin de la période de suivi de notre étude, au 31 octobre 2011.

5.5 Saisie des données:

Les données ont été agencées à l'aide du logiciel EXCEL (Microsoft office) pour leur intégration en vue de l'analyse statistique.

Les patients n'ayant pas de date de décès retrouvée par les moyens d'intégration de l'information expliqués ci dessus, ont une date de fin de suivi équivalente à la date de fin d'étude.

Le suivi de chaque variable comporte une première partie liée au service ainsi qu'une deuxième partie qui suit la fin du traitement jusqu'au décès ou la fin d'étude.

6. PLAN D'ANALYSE STATITISTIQUE:

L'analyse statistique a été réalisée par Dr. Tchalla, médecin statisticien et gériatre.

6.1 Analyse descriptive de la population:

Les variables quantitatives, telles que l'âge, poids, la CRP ou la taille de la biopsie de l'artère temporale ont été décrites par la médiane [1° et 3° quartile] ou par la moyenne +/- écart-type.

Les variables qualitatives telles que la présence de la toux, ou le sexe, ou la localisation de fixation du PET-scan sont décrites en terme d'effectif et de pourcentage, exprimés à 2 décimales près, et présentée en groupe ou sous-groupe.

De manière annexe, la variation temporelle des variables telles que le poids et des composants du cholestérol bénéficient d'une analyse spécifique, avec analyse des moyennes à chaque mois supplémentaire de suivi, permettant d'obtenir une courbe d'évolution de chaque paramètre.

6.2 Analyse comparative:

6.2.1 Objectif principal: la mortalité

- la survie: la mortalité de la maladie de Horton a été analysée par la

réalisation de la courbe de survie, en utilisant le modèle de Kaplan-Meyer. Le temps de base était le délai entre la date de début de traitement et la date de censure ou la date de décès.

- un ajustement statistique a été réalisé par standardisation indirecte avec les données issues de la base de l'ORS du Limousin.

- les facteurs associés à un décès survenu pendant la période de suivi ont été analysés par le modèle de régression logistique en univarié puis multivarié. Pour entrer dans le modèle multivarié, les variables devaient présenter en analyse univariée un degré de significativité $\leq 20\%$. Le modèle multivarié a été simplifié en utilisant la méthode pas à pas descendant pour aboutir à un modèle final. Les interactions pertinentes entre variables présentes dans le modèle final ont été recherchées.

6.2.2 Objectif secondaire: morbidités imputables à la maladie

Les facteurs associés aux morbidités telles que la survenue de l'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, une coronaropathie et l'atteinte visuelle secondaire durant le traitement ont été analysés par le modèle de régression logistique en univarié puis multivarié. Pour entrer dans le modèle multivarié, les variables devaient présenter en univarié un degré de significativité $\leq 20\%$. Le modèle multivarié a été simplifié en utilisant la méthode pas à pas descendant pour aboutir à un modèle final. Les interactions pertinentes entre variables présentes dans le modèle final ont été recherchées.

6.2.3 objectif secondaire: morbidité liée aux corticoïdes

Les facteurs associés aux morbidités telles que la survenue de l'ostéoporose, de l'hypertension artérielle et du diabète secondaire ont été analysés par le modèle de régression logistique en univarié puis multivarié. Pour entrer dans le modèle multivarié, les variables devaient présenter en univarié un degré de significativité $\leq 20\%$. Le modèle multivarié a été simplifié en utilisant la méthode pas à pas descendant pour aboutir à un modèle final. Les interactions pertinentes entre variables présentes dans le modèle final ont été recherchées.

6.2.4 Objectifs secondaire: rechute et reprise évolutive

Les facteurs associés aux reprise évolutives et les rechutes ont été analysés par le modèle de régression logistique en univarié puis multivarié. Pour entrer dans le modèle multivarié, les variables devaient présenter en univarié un degré de significativité $\leq 20\%$. Le modèle multivarié a été simplifié en utilisant la méthode pas à pas descendant pour aboutir à un modèle final. Les interactions pertinentes entre variables présentes dans le modèle final ont été recherchées.

6.2.5 Validation des données statistiques

Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses était de 5% (intervalle de confiance de 95%). Les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel SAS 9.3 (SAS institute, CARY NC).

RESULTATS

1. ANALYSE DESCRIPTIVE

1.1 Population incluse:

Au cours du délai, de manière systématique, les patients ont eu la réalisation du cahier de recueil et la liste de ces patients, après vérification des critères de notre étude, a permis d'établir les patients éligibles. Les 387 patients éligibles dans ce travail ont pour 91,2% des patients des critères ACR au nombre ≥ 3 . 72,87% des patients ont une biopsie temporelle positive. Tous les patients répondaient par ailleurs aux critères édités par la CRACG [289].

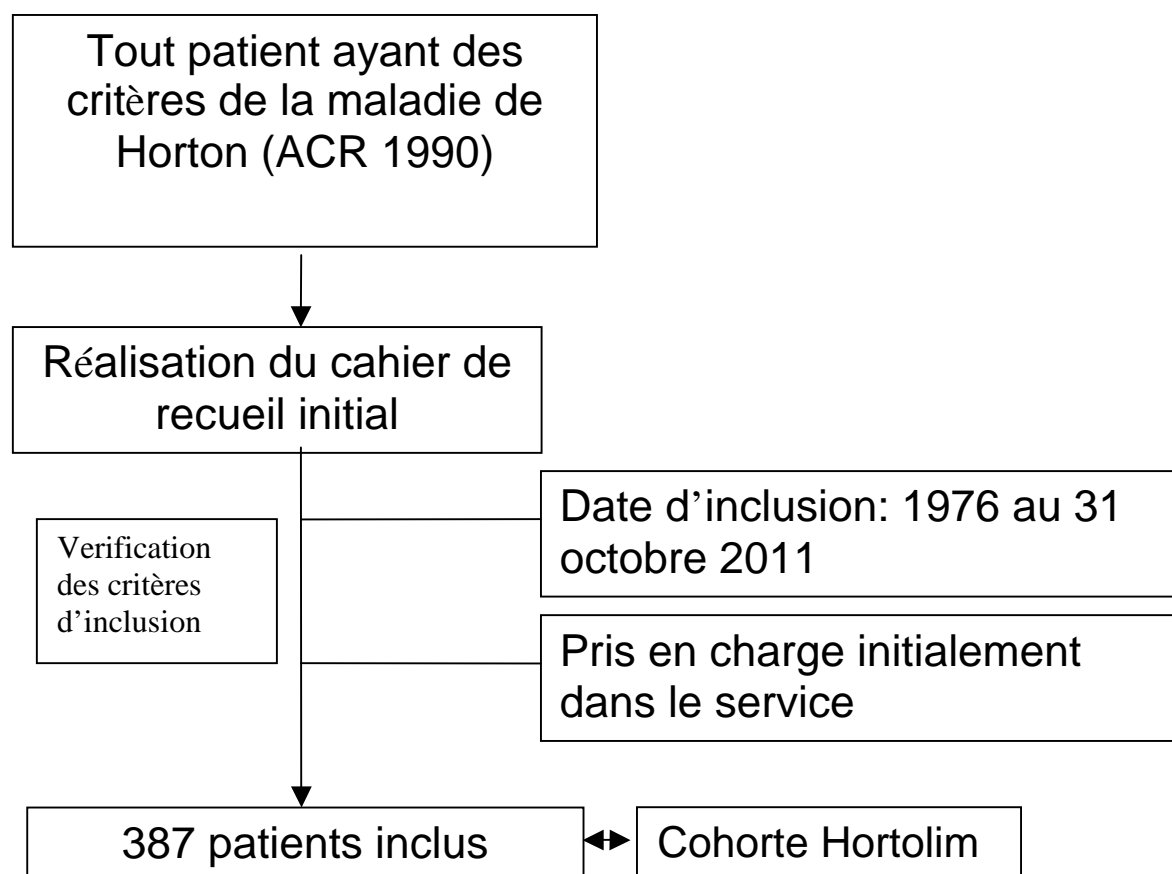


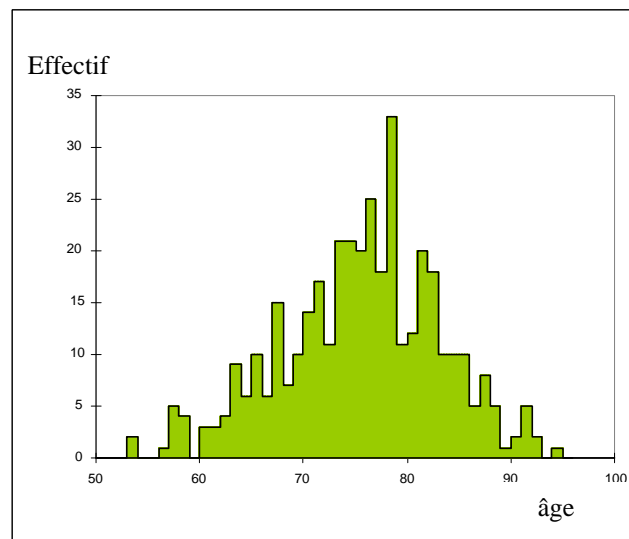
Figure 10 diagramme de sélection de la population d'étude

1.2 La population:

Notre population comporte 387 patients inclus jusqu'en octobre 2011 et débutant pour le dossier le plus ancien à 1976. La distribution s'effectue selon: 96 patients ont été inclus avant 1990, 91 entre 1990 et 1999 et 196 après 2000 jusqu'à la date de fin d'inclusion.

L'analyse retrouve 145 hommes et 242 femmes. Le sex ratio est donc de 1,67 :1 dans notre cohorte.

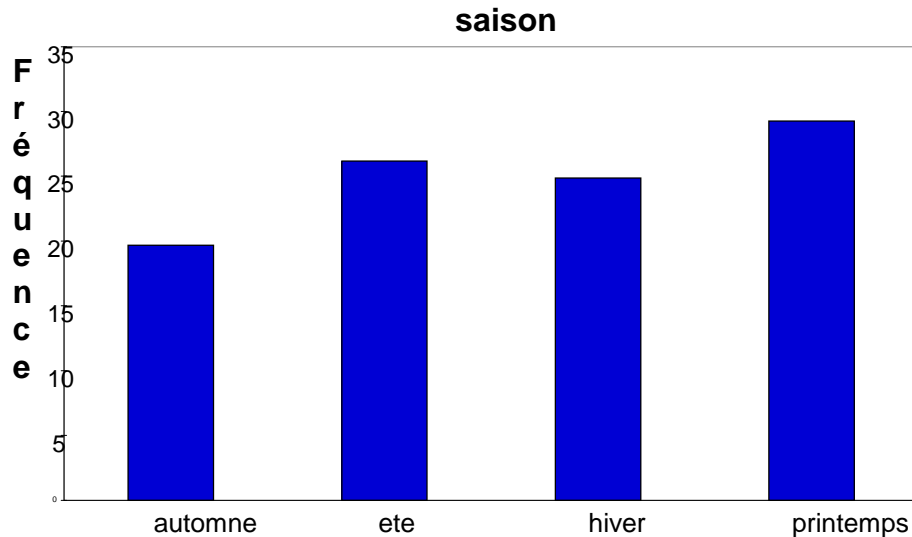
L'âge des patients au diagnostic est situé entre 53 ans et 94 ans, la médiane de 76 ans [70-81] et une moyenne de 75,073 ans +/-7,64. Le graphe 1 ci-dessous illustre la distribution, de l'âge en fonction de l'effectif.



Graphe 1 histogramme des âges au moment du diagnostic

Le recueil des données effectué permet de déterminer le lieu de naissance : 44,93% des patients ont un lieu de naissance en milieu rural, contre 55,06% en milieu urbain. Ces définitions sont issues des données de l'ORS concernant la définition de l'habitat rural et urbain. La distribution de l'habitat au moment du diagnostic est : 36,47% des patients vivent en habitat rural, contre 63,25% en habitat urbain.

Au plan saisonnier, nous avons pris la date du diagnostic et mis en exergue la distribution dans le graphe 1. La diminution automnale et l'augmentation printannière sont significatives ($p=0,02$).



Graphe 2 distribution des patients suivant les saisons

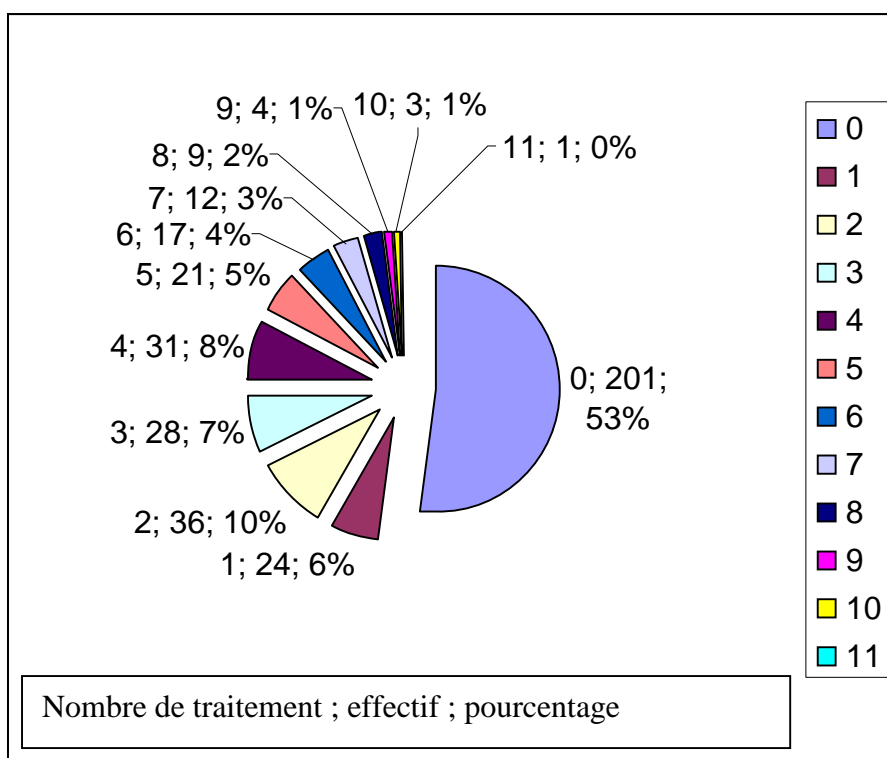
La profession a été relevée de manière annexe pour 104 patients, dont 25% d'agriculteurs.

1.3 Anamnèse:

Facteurs déclenchants : on retrouve chez 113 patients des événements déclenchants, dont le délai est très variable. On retrouve en particulier 76 infections précessives, dont le délai varie entre 12 et 60 jours. La majorité (72%) est des infections virales.

Le délai entre les premières manifestations et le diagnostic est en moyenne de 86 jours \pm 128,23 et une médiane de 45 jours [25-90] avant de pouvoir poser le diagnostic. Dans 147 cas, le début est brutal.

Nombre de traitements initiaux (graphe 3): en relevant les ordonnances au moment du diagnostic, 201 patients n'avaient pas de traitements mentionnés ou présents à l'inclusion).



Graph 3 NOMBRE DE TRAITEMENT PAR PATIENT

Nombre de grossesses : sur les 244 femmes de la série, on retrouve 150 nullipares, 25 primipares et 212 multipares.

Ménopause : seules 68 patientes ont pu être déterminées quant à l'âge de la ménopause. La médiane d'âge est de 50 ans \pm 2. Seules 14 patientes ont reçues des traitements hormonaux substitutifs.

Hérédité : sept patients ont dans leur entourage une autre personne au 1^o degré atteint d'une maladie de Horton. On compte parmi elles, 3 sœurs de patients, une mère et une ensemble familial de 3 patients traités dans le service.

1.4 Les facteurs cardio-vasculaires sont :

Le tabagisme : seize virgule vingt huit pour cent des patients fument ou ont fumé avant la prise en charge. Ces données sont à moduler car les écarts sont de 1 à 65 PA. Seuls 30% fumaient au diagnostic. La majorité des patients sont des hommes: 31,77% des hommes fument contre 7,025% pour les femmes. Cette différence est très significative, avec un $p < 0,00001$.

Hypertension artérielle : cent soixante quatorze patients (44,96%) ont une HTA au moment du diagnostic ou ayant un traitement en cours pour cette indication (46,89% des femmes et 41,8% des hommes). Il n'y a pas de différence significative entre les sexes.

Dyslipémie : soixante neuf patients (17,84%) ont une dyslipémie. Quinze pour cent des hommes (n=29) ont cette comorbidité, et 20,5% (n=47) pour les femmes, sans différence significative entre les sexes, en majorité traitée par fibrates ou statines, et dans les années 1980, sans traitement.

Présence d'une cardiopathie ischémique: 17,4% (n=25) des hommes ont une cardiopathie ischémique dans leur passé et 11,2% (n=27) des femmes. Cette différence n'est pas significative et il n'y a pas non plus de surrisque en terme de sexe.

Présence d'un accidents vasculaires cérébraux ischémiques : dix neuf patients ont présenté un accidents vasculaires cérébraux ischémiques précessif dans leur histoire.

Diabète : l'existence d'un diabète précessif est à prendre en compte. Seul un cas de diabète de type 1 est à mentionner et 10,33 % (n=40) des patients sont diabétiques de type 2, sans différence liée au sexe.

Obésité et surpoids : un surpoids avéré au moment du diagnostic est relevé dans 17,34% des cas, dont 8% d'obèses (n = 31). Il n'y a pas de différence significative entre les sexes. Mais si l'on se réfère au poids antérieur au diagnostic de l'artérite, souvent responsable d'amaigrissement significatif, 22% (n=85) présentaient un surpoids chronique.

LpA : considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire non modulable, elle a été dosée au diagnostic chez cent quarante sept patients dont (n=39) ont un taux élevé (moyenne 0,95UI \pm 0,35 (normale <0,45UI)). Il n'y a pas de différence significative entre les distributions suivant le sexe ou l'âge.

Homocystéine : cent valeurs ont pu être recueillies et 34% (n=34) des patients ont un dosage supérieur à 12,5mM (seuil supérieur de normalité).

Fibrillations atriales: trente huit patients ont cette comorbidité.

Antécédents thrombo-emboliques veineux: sept pour cent (n=27) ont un antécédent de ce type.

Artériopathie des membres inférieurs: deux virgule quatre vingt trois pour

cent (n=11) de la population.

1.5 Associations morbides

Trente cinq patients ont des dysthyroidies, dont 8 patients ont une maladie de Basedow et 2 patients une thyroïdite d'hashimoto.

Cinquante six patients ont des maladies associées dysimmunitaires ou hématologiques

- 1 anémie réfractaire acutisée, 1 leucémie aigue myéloïde secondaire

- 1 sarcoïdose

- 20 syndromes secs dont la moitié ont les critères de sjögren

- 2 polyradiculonevrites chroniques

- 3 spondylarthropathies

- une MGUS

- 2 thrombocytémies essentielles

- 5 hyperparathyroïdies

Les cancers: vingt et un virgule un pour cent de la population (n=82) va présenter un ou plusieurs cancers. Vingt trois cancers sont précessifs avec une médiane de délai de 35,5 mois et une moyenne de 73 mois. On compte 30% (n=7) de néoplasies prostatiques, 14% (n=5) de cancer du sein, 8% (n=3) de cancer colo-rectaux et 12,5% d'hémopathies (n=4).

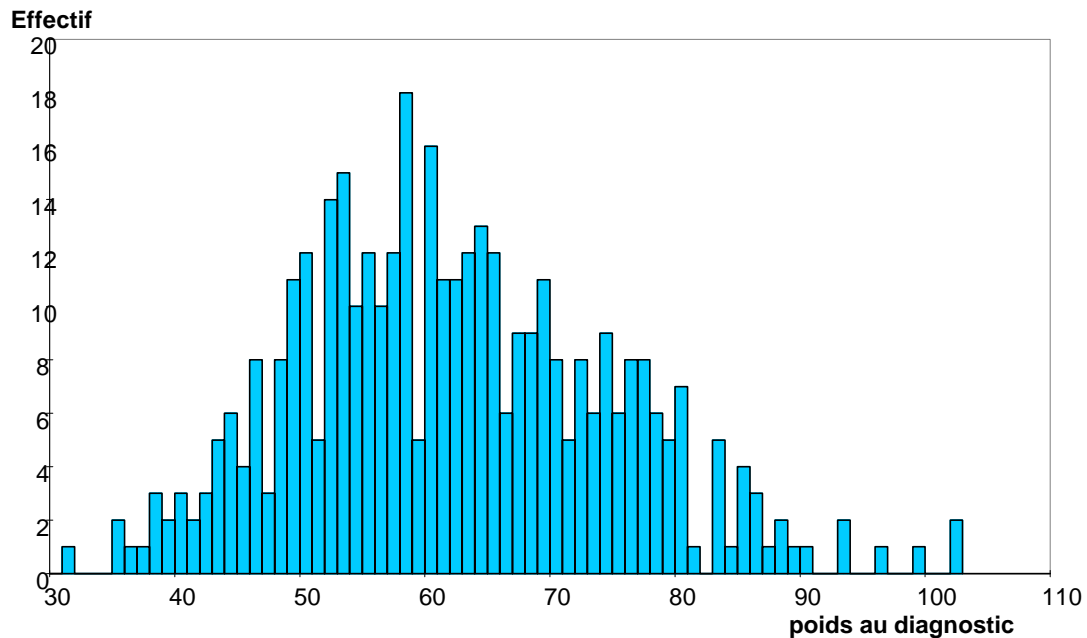
Seize cancers sont concomitants à la survenue de la maladie de Horton. Quinze virgule six pour cent des patients présentent alors une hémopathie, 12,5% de cancer colo-rectaux, 6% de cancer prostatique.

Quarante trois cancers apparaissent dans le suivi, avec une moyenne de 67,2 mois. Vingt huit pour cent (n=12) ont un cancer colo-rectal, 16% (n=7) de cancers prostatiques, 14% (n=6) d'hémopathie.

1.6 Aspects cliniques

1.6.1 Caractéristiques anthropométriques :

Le Poids au diagnostic: la moyenne du poids au diagnostic est de 61, 25kg \pm 12,58kg. La distribution suit une loi normale, illustrée sur le graphe 4.

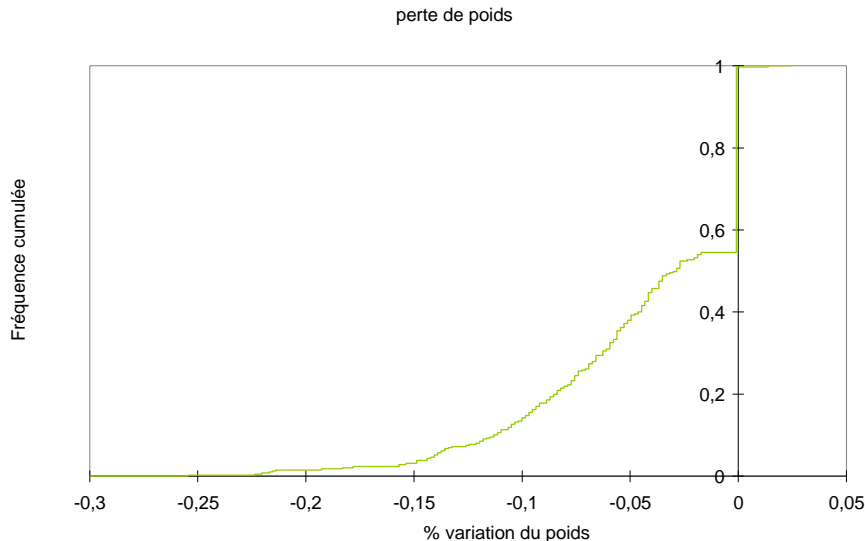


Graphe 4 histogramme des poids au diagnostic

La perte de poids : La moyenne est de -2,71kg \pm 2,00kg, avec une médiane de -4kg [-4,25-0]. Les poids initiaux sont étudiés par rapport aux poids mesurés chez le médecin traitant ou le patient. La perte maximale est de 23 kg.

Le pourcentage de poids perdu reste un critère de dénutrition : la médiane de cette perte est de -2,9% [-7%-0] avec des valeurs moyenne de -4,3% \pm 5%. La valeur extrême est de -25,4%. Quarante huit pour cent (n=186) ont un stade 0 OMS (pas de perte de poids), OMS 1 16,3% (n=63), OMS 2 24,5% (n=86) et OMS 3 13,4% (n=52).

La distribution apparaît ainsi sur le graphique 5:



Graphe 5. Fréquence cumulée de la perte du poids

Avec le calcul de l'indice de masse corporelle (BMI), 16% des patients ont un critère de dénutrition, ayant un BMI<21, seuil défini selon les recommandations HAS actualisée en 2007 adaptées aux personnes âgées.

1.6.2 Signes généraux :

La fièvre : est définie comme une température corporelle supérieure à 38° Celcius et le fébricule définie comme 37,5 à 38° selon les normes en vigueur. Quatre virgule quatre pour cent (n=17) ont un fébricule et 38,5% (n=149) ont une fièvre. La température maximale observée est de 40,1°.

Les frissons : 11,62% (n=45) des patients

Les sueurs : 15,5% (n=60) des patients.

une asthénie: 62,5% (n=242) des patients.

Existe-t-il une relation entre fièvre et sueur et frissons ? Il existe une relation statistique significative entre fièvre et sueur ($p < 0,00001$) et de même pour l'existence de frissons. Dans 15,5% des cas, il existe une dissociation entre fièvre et sueurs. Trente sept pour cent ont une dissociation fièvre et frissons.

1.6.3 Signes d'artérite temporale

Cent soixante six patients (42,9% de la population) ont un signe d'artérite temporale au plan clinique. Parmi ces signes, on considère l'aspect :

- induré : 30% des cas (n=50)
- pouls aboli ou diminué : 25,32% des cas (n=42)
- douleur à la palpation de l'artère temporale : 13,44% (n=22)
- aspect inflammatoire : 7% (n=11)
- aspect nodulaire : 8,52% (n=14)
- oedème de l'artère: 2,32% (n=9) des patients.

1.6.4 manifestations rhumatologiques

Cent trente sept (35,4%) patients ont une symptomatologie de pseudopolyarthrite rhizomélisque. On définit par cette symptomatologie l'atteinte rhizomélisque inflammatoire, comprenant l'atteinte scapulaire uni ou bilatérale, coxale ou pelvienne et les cervicalgies. Vingt huit virgule sept pour cent des patients (N=111) ont une atteinte scapulaire, 17,8% (N=69) ont une atteinte cervicale et 15,25% (N=59) ont une atteinte coxale/pelvienne. Enfin, 19 patients ont les trois sites touchés.

Neuf virgule cinq pour cent des patients (N=37) ont des synovites objectivables à l'examen, dont 3,6% (N=14) d'atteinte des genoux, souvent oedémateuse; 2,3% (N=9) les mains et poignets, 1,3% (N=5) d'atteinte des chevilles ou pieds, 1% (N=4) le coude; 0,8% (N=3) de rachialgies diffuses; 0,5% (N=2) type RS3PE.

Soixante neuf patients (17,8%) ont des myalgies. Deux patients ont un aspect myositique (myalgies avec un caractère inflammatoire exclusif) et un patient a un aspect pseudo-myopathique.

1.6.5 Atteinte cardio-vasculaire :

Cinquante neuf patients (15,24%) présentent des souffles artériels (tableau 1).

Localisation du souffle	Effectif (n)	Fréquence (%)	Localisation du souffle	Effectif (n)	fréquence
sus clavier	3	0,77	carotide	10	2,58
sous clavier	11	2,83	Fémoral	12	3,09
axillaire	30	7,73	iliaque	2	0,51
huméral	33	8,5	aortique	1	0,26

Dans 6 cas, un syndrome de Raynaud récent était présent. Les atteintes cliniquement expressives des membres supérieurs sont remarquées chez 10 patients (2,58%), avec claudication ischémique du membre supérieur dans 1,8% des cas (N=7), asymétrie tensionnelle dans un cas, et souffles vasculaires dans tous les cas.

Dans 2,83% (n=11), on notait une atteinte artérielle des membres inférieurs de type artériopathie oblitérante de novo.

Sept patients parmi ceux qui ont une atteinte des gros troncs ont une hypertension artérielle récente.

Six patients, soit 1,44% de la population, présentent un syndrome coronarien aigu concomitant du diagnostic de la maladie de Horton, compatible avec une atteinte coronarienne de la maladie.

Un seul patient avait un anévrisme du segment 4 de l'aorte.

Chez trois patients un livedo est signalé.

1.6.6 Les signes fonctionnels céphaliques:

Quatre vingt deux virgule un pour cent des patients (N=318) ont des céphalées. Dans 62,8% (n=200) celles, ci sont intenses. Dans 17,31% (n=55) des cas, les céphalées sont diffuses. La distribution topographique est indiquée dans le tableau 2.

	effectif	fréquence
<u>temporale</u>	216	55,81
<u>pariétale</u>	67	17,31
<u>orbitaire</u>	36	9,3
<u>frontale</u>	132	34,11
<u>occipitale</u>	207	53,49

Cent quatre vingt onze patients, soit 49,35%, ont une hyperesthésie du cuir chevelu (signe de l'oreiller ou signe du peigne/ chapeau).

Deux patients ont une alopecie aggravée recente et un seul une necrose du scalp.

1.6.7 Les oedemes cervico-faciaux :

Dix virgule trois pour cent des patients (N=40) a presente des oedemes cervico-cephaliques, dont 40% sont bilateraux. Leur topographie est illustree sur le tableau 3. Ces atteintes etaient dans la plupart des cas precoces, transitoires et reperees par l'anamnese soigneuse.

Tableau 3: localisation des oedemes

localisation	effectif	pourcentage
<u>FACIAL</u>	15	3,88
<u>orbitaire</u>	11	2,84
<u>palpebral</u>	16	4,13
<u>jugal</u>	17	4,39
<u>cervical</u>	8	2,07

1.6.8 Signes buccaux-dentaires et pulmonaires :

Cinquante six virgule trente trois pour cent (n=218) des patients ont des signes ORL, dont : 35,31% (N= 137) ont une claudication maxillaire (CMX), 27,1% (N=105) des douleurs maxillaires, 23,2% (N=90) des patients ont une douleur a l'ouverture buccale, 18,5% (N=71) des odynophagies, 13,66% (N=53) des dysphagies, 13,1% (N=51) ont des otalgies et 8% (N=31) un enrouement.

D'autres signes: glossodynies (12 cas), carotidynies (11 cas), trismus (8 cas), dysphonie (7 cas), douleur dentaire (7 cas), hyperesthésies faciales (6 cas), syndromes secs (6 cas), glossite (2 cas), dysgueusie (2 cas), langue crevassées (1 cas), claudication linguale (1 cas), laryngite (1 cas), douleur nasale (1 cas), claudication pharyngée (1 cas), otalgie (1 cas).

Au plan pulmonaire : 18,56% (N=72) des patients ont une toux seche recente

De manière anecdotique: 1 cas de pleurésie, 10 cas de dyspnée stade 2, 1 douleur des bases, 2 auscultations retrouvant des crépitations fibrotiques. 3 cas révélés par le radiographie pulmonaire montrent des nodules pulmonaires qui régressent sous corticothérapie et dans 2 cas un syndrome interstitiel régressif.

1.6.9 Signes oculaires

Ces sont les atteintes qui font toute la gravité de la maladie. Treize virgule sept pour cent (N=53) des patients présentent des amauroses permanentes.

Les atteintes transitoires sont présentes dans 21,96% (N=85), dont 4 patients qui vont avoir une atteinte permanente. Les signes transitoires sont des phosphènes dans 37% (n=37) des cas et un brouillard dans 18% (n=18) des cas, des hallucinations colorées dans 9% (n=9) et 4% (n=4) de scotomes centraux. Six virgule deux pour cent des patients (N=24) ont une diplopie, dont la plupart touche le III.

Les étiologies des atteintes visuelles sont: 53 cas de NOIA et 6 NORB, 3 TACR, 2 papillites, 1 OACR, 1 OVCR, 1 artère cilio-rétinienne.

De manière *indépendante*, 15% (N=58) des patients ont une cataracte.

1.6.10 Les atteintes neurologiques centrales

On dénombre dans l'année précédente une atteinte cérébrale avec des accidents ischémiques transitoires (n=3) ou définitifs (n=7) au nombre de 10 cas. D'autres signes potentiellement imputables à la maladie sont: syndrome extra pyramidal récent (2 cas), polyradiculonévrite chronique (3 cas), atteintes plexiques C5-C6 (2 cas), 1 syndrome de Charles Bonnet.

Autres manifestations: 2 syndromes méningés. 1 syndrome canal carpien, 4 syncopes et 5 troubles psychiatriques (psychotique et dépression).

1.6.11 Les atteintes auditives

Vingt deux cas d'hypoacousie dont 50%(N=11) sont prouvées par une audiométrie et la réversibilité sous traitement. Huit cas d'acouphènes et 7 cas de vertiges vestibulaires sont à mentionner.

1.6.12 Autres :

Dans 1 cas est notée une orchyépiddidimite et un cas un acanthosis nigricans.

1.7 Paracliniques

1.7.1 La biospsie temporale :

Deux cent quatre vingt deux patients, soit 72,86%, ont une biopsie de l'artère temporale positive.

Le Délai entre le début du traitement et la réalisation de la biopsie de l'artère temporale est en moyenne de +1 jour ($\pm 17,88$ jours).

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes biopsie de l'artère temporale positive et négative en terme d'âge, sexe et localisation géographique de naissance ou d'habitat.

Taille du prélèvement : de manière globale, la taille de la pièce anatomique mesure en moyenne 27mm \pm 11,5mm. Lorsque la biopsie est positive, la taille varie entre 4 et 70mm avec une moyenne de 28mm \pm 11,8, tandis que lorsqu'elle est négative, la moyenne est de 24mm \pm 10,5mm.

Si on compare la taille et le résultat de la biopsie de l'artère temporale avec le test du Wilcoxon : on observe une différence significative sur les distributions des tailles en fonction du résultat ($p=0,022$).

Trois virgule six pour cent de la population ($n= 14$) bénéficient d'une double biopsie initiale, concordante dans 76% des cas.

Vingt neuf patients vont bénéficier dans leur suivi d'une 2^o biopsie de l'artère temporale, laquelle va être positive dans la moitié des cas.

Au plan anatomopathologique :

Pour les biopsies positives, 229 prélèvements objectivent une panartérite

granulomateuse, typiques d'une maladie de Horton, 34 sont d'aspect cicatriciel. 19 prélèvements n'ont pas pu être définis à postériori par manque des caractéristiques anatomopathologiques. Vingt quatre virgule cinq pour cent (n=56) des prélèvements sont porteurs d'une thrombose et 12,67% (n=49) d'une nécrose fibrinoïde.

Cinquante sept virgule sept pour cent (n=146) des prélèvements positifs contiennent des cellules géantes. Neuf sont mentionnées comme des skip lesions et 5 montrent des vasa vasorum infiltrés et dilatés.

1.7.2 Imagerie

1.7.2.1 Doppler des artères

Deux cent cinquante cinq patients (soit 66%) ont pu bénéficier de cet examen, avec une augmentation du nombre dans les dernières années du nombre, correspondant à l'apparition de ce moyen d'investigation validé et d'un matériel plus performant.

Les critères étudiés pour notre recueil comportaient : parois épaissies, amortissement du flux, sténose visualisée, signe du halo, index diastolique négatif correspondant à l'absence de diastolique lors du doppler, dissection visualisée, occlusion et thrombose et Reverse flow.

Tableau 4 résultats de l'écho-doppler

	effectif total	paroi épaissie	flux amorti	sténose	HALO
athérome	56				
TEMPORALE	87	1	28	30	5
OCCIPITALE	7	0	4	1	1
OPHTALMIQUE	47	0	16	16	0
vertébrale	24	0	4	8	0
CAROTIDE	21	9	2	11	0
SOUS CLAV	14	7	3	7	1
AXILLAIRE	8	3	2	5	0
HUMERALE	10	4	5	5	0
AORTE	4	3	1	0	0
ILIAQUE	3	2	1	0	0
FEMORALE	5	3	1	1	0

	index diastolique négatif	dissection	occlusion	reverse flow

TEMPORALE	5	0	32	0
OCCIPITALE	0	0	3	0
OPHTALMIQUE	15	0	6	1
vertébrale	5	0	7	0
CAROTIDE	4	1	0	0
SOUS CLAV	0	0	0	0
AXILLAIRE	0	0	0	0
HUMERALE	0	0	0	0
AORTE	0	0	0	0
ILIAQUE	0	0	0	0
FEMORALE	0	0	0	0

Le tableau 4 met en avant que 34% des examens montrent une artère temporale anormale, 18,5% d'artères ophtalmiques pathologiques et 9% d'artères vertébrales pathologiques.

Par ailleurs, on compte, une occlusion tibiale postérieure, une sténose poplitée, un cas de tronc coeliaque épaissi, 2 artère ulnaire amortie et 1 artère radiale amortie.

L'examen est normal dans 41,6%.

1.7.2.2 Pet SCAN

Trente et un patients ont bénéficié d'un TEP-Scanner au moment du diagnostic, soit en raison d'un point d'appel vasculaire, soit dans l'exploration d'une *syndrome inflammatoire chronique nu* soit dans l'exploration d'une *fièvre chronique (par l'intermédiaire du PHRC FUO-TEP)*. Les SUV n'ont pu être recueillies.

Seuls 11 d'entre eux ont un PET-scan positif. On observe chez ces 11 patients des une aortite, touchant toujours les segment 1 et 2, et dans 70% les segments 4 et 5. les artères sous-clavières fixent dans 72%, les axillaires dans 27,3%, le TABC dans 36,4%, et les humérales dans 45,5%.

Les membres inférieurs sont peu touchés : fixation des artères iliaques dans 27,3%, et fémorales dans 18%

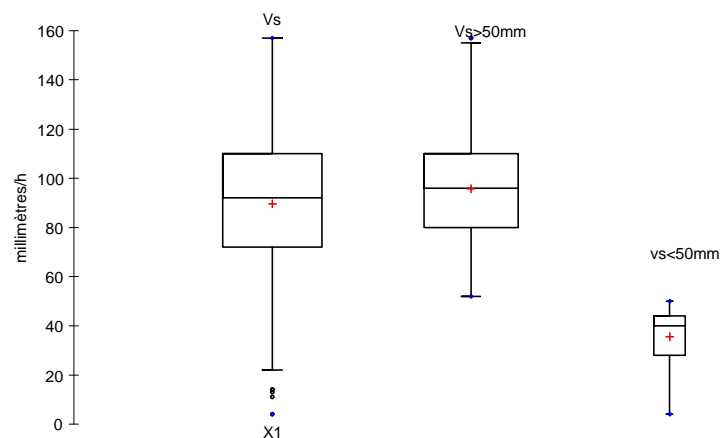
1.7.3 Examens biologiques :

1.7.3.1 La Vitesse de sédimentation

La moyenne de la VS se situe à 90mm à la première heure $\pm 28,36$ mm. Seuls 19 personnes n'ont pas eu de VS. La valeur minimale est de 4mm à la première heure.

Le seuil de 50mm utilisé par les critères ACR montre que seul 15,2% des patients sont en dessous du seuil.

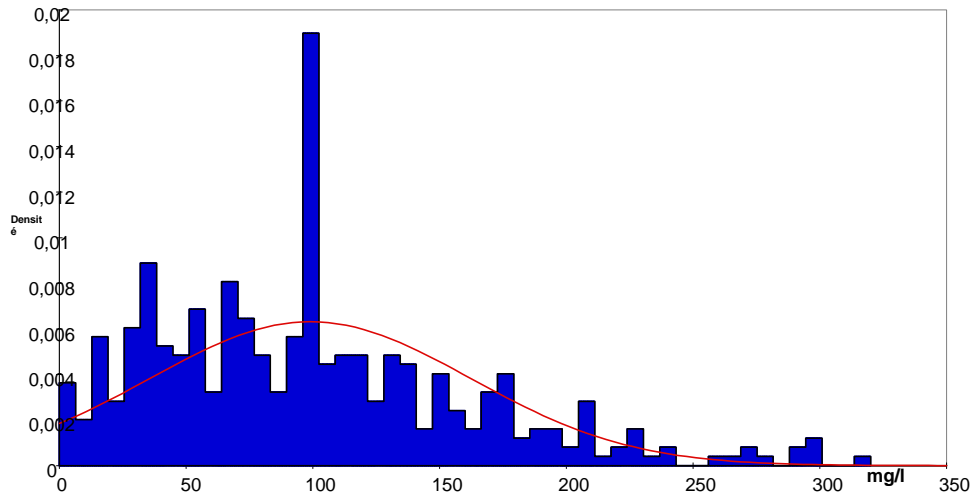
Le graphe 6 permet d'illustrer que les vitesses de sédimentation ne se distribuent pas de manière homogène. Quarante vingt quinze pour cent des patients ayant une $VS > 50$ mm se situent entre 73 et 115mm et que pour les autres, la majorité se situe autour de 40mm.



Graphe 6 distribution des VS

1.7.3.2 La CRP

Les valeurs varient entre le seuil de négativité et 314mg/l. La moyenne est à 99mg/l $\pm 63,14$. Le seuil de 5mg/l est communément adopté. On dénombre 23 valeurs manquantes. La distribution est représentée sur le graphe 7.



Grphe 7 distribution des CRP au diagnostic

L'association entre la VS et la CRP: Le test d'association de Wincoxon permet de conclure à l'existence d'un lien entre les 2 paramètres inflammatoires. En effet le test du χ^2 montre un $p=0,039$, mais non vérifié par les autres tests en particulier de Yates et Wilks qui montrent un p à la limite de la significativité. L'OR est estimé à 2,41 (1,04-5,585). On peut remarquer que seuls 2,2% des patients ont une CRP plate et une VS en dessous du seuil de 50mm. On note une dissociation des 2 paramètres dans 17,1% des cas.

1.7.3.3 La procalcitonine :

Soixante neuf patients ont eu ce dosage. Vingt six pour cent ($n=18$) ont une valeur supérieure à la norme (seuil de positivité à 0,05mg/l), sans infection adjacente retrouvée.

1.7.3.4 Natrémie

Les normes hospitalières sont de 135-145mM. Vingt sept virgule sept pour cent des patient ($n=107$) ont une hyponatrémie initiale (avec un minimum de 121mM). Un virgule deux pour cent ($n=5$) ont une hypernatrémie au diagnostic.

1.7.3.5 Autres marqueurs inflammatoires :

Ferritine : seuls 30% ont une valeur normale (<250). La moyenne est de 554mg/l \pm 743,5 (sur 96 données).

Haptoglobine : le seuil de normalité est de 1500mg/l. Quatre vingt dix neuf pour cent des patients ont des valeurs supérieures au seuil (sur 257 prélèvements). Le taux maximal est de 9000mg/l. La moyenne est de 4416mg/l \pm 1664.

Fibrinogène : la moyenne est de 6,5g/l \pm 1,81. quatre vingt dix pour cent des patients (n=257) ont un fibrinogène augmenté (normes 2 à 4g/l), sur 286 prélèvements.

Orosomucoïde : quatre vingt dix sept pour cent des patients (n=141) ont des valeurs supérieures (Normes :400 à 800 mg/ml), sur 146 dosages.

1.7.3.6 Electrophorèse des protéines sériques

Albumine : la moyenne est à 34,168g/l \pm 5,68, avec 62% (n=186) des patients ayant un dosage inférieur à 36 g/l.

Alpha1-globuline : 76% (n=228) des patients ont un dosage normal.

Alpha2-globulines : 88%(n=264) des patients ont un dosage pathologique

Beta-globuline : 97% (n=293) des dosages sont dans la norme

Gamma-globuline : 92% (n=276) des patients ont un taux normal

La réalisation de l'électrophorèse a été pratiquée chez 300 patients.

1.7.3.6.1.1 Numération formule sanguine :

Quarante neuf pour cent (n=190) des patients présentent une anémie (seuil<120g/l chez la femme et <130g/l chez l'homme).

Cinquante trois pour cent (n=205) ont une thrombocytose (seuil >400000)

Trente neuf virgule cinq pour cent (140) des patients ont moins de 1500 lymphocytes/mm³ et seuls 17,8% ont une lymphopénie modérée(seuil<1000).

Tableau 5 caractéristiques de la NFS

Variable	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
hémoglobine	69	165	115,42	17,129
globules blancs	2970	44500	9691,19	3794,53
plaquettes	126	1080	436,43	154,92
PNN	1430	18370	7059,42	2806,16
lymphocytes	170	11850	1689,02	1019,58

1.7.3.7 Evaluation lipidique :

Toutes les mesures du graphe 6 sont en g/litre. Pour le LDL, les mesures prises sont en priorité les dosages réalisés, et en l'absence le dosage calculé selon la formule de Friedwald. Cent soixante douze mesures ont été retrouvées pour le cholestérol total et les triglycérides et 71 dosages pour le HDL.

Tableau 6 caractéristiques des variables lipidiques

Variable	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
cholestérol	0,81	3,48	1,82	0,45
triglycerides	0,26	2,83	1,01	0,43
HDL	0,19	1,35	0,53	0,18
LDL	0,29	2,62	1,00	0,34

Quatre vingt neuf pour cent des patients (n=79) ont un taux de triglycéride inférieur à 1,5g/l et la médiane est à 0,96g/l [0,7-1,23].

1.7.3.8 Bilan hépatique :

Cytolyse: 15% (n=54) des patients ont des TGO supérieures à la norme du laboratoire, et 6,43% (n=23) un dosage de TGP anormal.

Cholestase: 46,58% (n=168) ont des phosphatases alcalines augmentées, avec une moyenne de 131 UI \pm 106 (maximum 879) et 31,1%(n=100) ont des taux de GGT augmentés, en moyenne 74 \pm 114 (maximum 1028 UI).

Trois cent soixante dosages ont pu être effectués sauf pour les GGT 312

prélèvements. Au total, 44,96% des patients (n=174) ont un bilan hépatique anormal.

1.7.3.9 Les anticorps anti-cardiolipines, Facteur anti-nucléaire, facteurs rhumatoïdes, autres.

Anticorps anti-cardiolipines: 27% (n=76) des patients (280 dosages) ont des dosages positifs avec des igG (>18UI), et 2% ont un dosage positif en igM.

Facteurs anti-nucléaires: 15,7% (n=35) des patients (sur 224 dosages) ont un titre positif et significatif (≥ 320).

facteurs rhumatoïdes : 9,93% (n=20) ont une sérologie positive et parmi ces patients, 50% (n=10) ont un WR négatif (sur 201 dosages).

8 patients ont des anticorps anti-muscles lisses positifs et 5 patients ont des anticorps anti-MPO positifs.

1.7.3.10 TSH et anticorps anti-thyroïdiens

Cent quatre vingt quatorze patients ont eu un dosage de la TSH : 12% (n=23) ont une hyperthyroïdie biologique et 6,1% (n=12) ont une hypothyroïdie (normes: 0,2 et 4UI).

1.7.3.11 Serologies virales :

Le recueil des données des sérologies virales a été effectuée dans le tableau 5.

Tableau 7 sérologies virales et artérite temporale

sérologie	Effectif total	résultat	Effectif	Fréquence
HBV	64	negatif	54	84,38
		ancien	8	12,5
		récent	2	3,13
HCV	61	negatif	61	100
VIH	46	negatif	46	100

FIEVRE Q	29	negatif	27	93,1
		ancien	2	6,9
MYCOPLASME	33	negatif	31	93,94
		ancien	2	6,06
CHLAMYDIAE	40	negatif	34	85
		ancien	5	12,5
		récent	1	2,5
CMV	50	negatif	18	36
		ancien	30	60
		récent	2	4
EBV	43	negatif	11	25,58
		ancien	31	72,09
		récent	1	2,33
PARVO	17	negatif	9	52,94
		ancien	8	47,06
BRUCELLOSE	28	negatif	28	100

1.7.3.12 Autres données

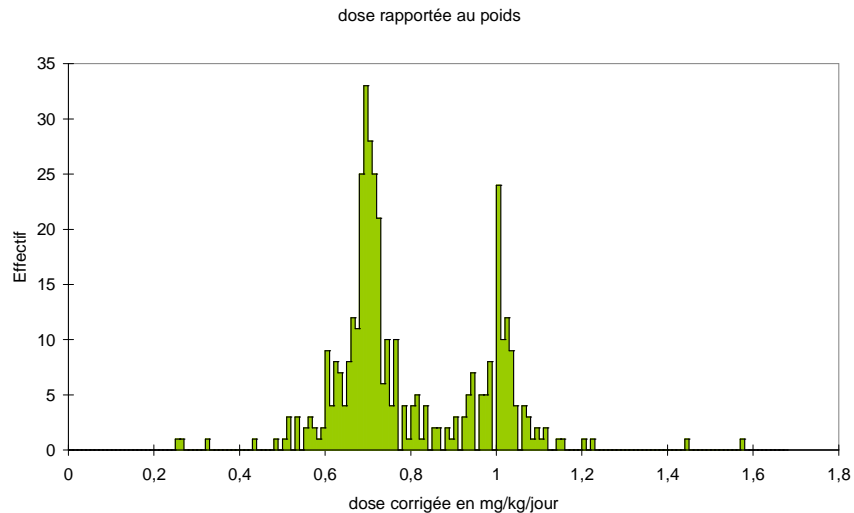
Folates : 1% (n=23) des patients (sur 236 patients) est carencé.

Vitamine B12 : deux patients sont carencés et 20 ont une hypervitaminose B12 sans supplémentation.

1.8 Description de la corticothérapie utilisée:

1.8.1 La dose initiale :

La dose varie suivant le protocole entre des valeurs de 20 et 90mg/jour. Le plus intéressant est la distribution en double pic illustrant les 2 types de doses (graphe 12), suivant s'il existe ou non une atteinte visuelle, comme le stipule le protocole du service.



Graphe 8 répartition des posologies initiales rapportées au poids.

1.8.2 Emboles de methylprednisolone

Cent un patients ont reçu des boli initialement. Ces boli sont associés la plupart du temps à une atteinte visuelle ou centrale, ou encore vasculaire constituée, mais aussi les "menaces" (épisodes d'amaurose fugace, troubles oculomoteurs, accident ischémique transitoire, etc....

Dans **27%** des cas (n=27), le bolus est réalisé avec 100mg de Solumedrol toutes les 8 heures pendant 3 jours.

L'utilisation de méga-dose apparaît dans 13 cas lors des complications initiales agressives (NOIAA bilatérales par exemple), allant de bolus de 500mg pendant 1 jours à 1 gramme par jour pendant 3 jours.

Fait important, aucun effet secondaire notable n'a été remarqué en dehors de 2 cas de fibrillation auriculaire en cours de perfusion.

1.8.3 La période d'attaque :

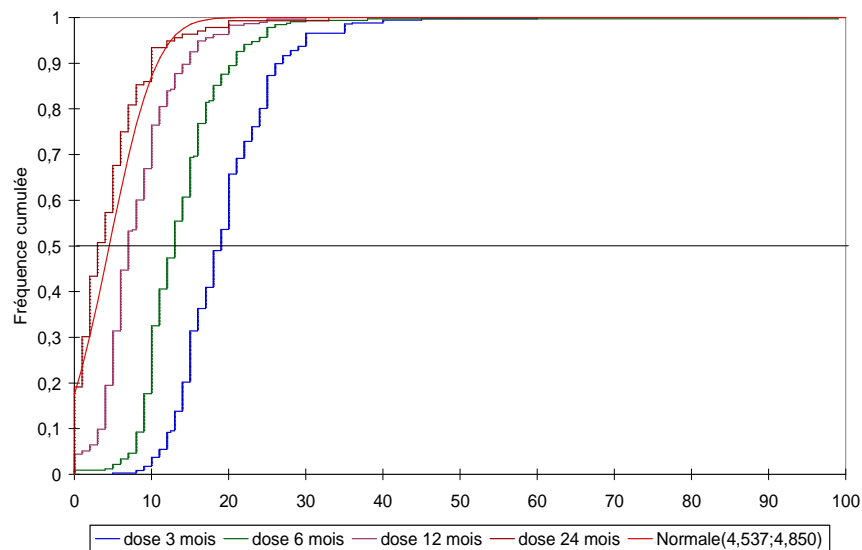
Il s'agit de la période durant laquelle la dose initiale de corticoïde est maintenue. La médiane est de 15 jours [13-21] et 24% des patients (n=93) ont une période située entre 15 et 16 jours.

Cette durée varie notamment en fonction des atteintes initiales et de la réalisation de emboles ou encore de la tolérance globale de la corticothérapie précocément.

1.8.4 La décroissance rapide :

La médiane est calculée à 35 jours [29-46,5]. Le maximum est de 163 jours pour un patient ayant des complications multiples et précoces.

1.8.5 Quelques exemples de distribution des doses suivant le délai



Graph 9 répartition des doses de corticoïdes dans le temps

Les doses à 3, 6, 12 et 24 mois ont été recueillies comme indiqué et nous avons choisi de les illustrer sur le graphe 12. Ce graphe permet d'évaluer la médiane des doses à chaque échéance.

1.8.6 Durée totale de traitement :

Les doses totales de corticoïdes calculées selon la formule précédemment décrite sont en moyenne de 19300 mg (± 28474), avec 50% des patients ayant moins de 9000mg [6444 ; 14501].

1.9 Autres traitements

1.9.1 Traitements d'épargne

1.9.1.1 La disulone :

Cinquante six patients ont reçu de la disulone en temps que traitement

d'épargne. Vingt quatre patients ont été inclus dans deux essais (local et multicentrique) d'utilisation de la disulone en première intention en association avec la corticothérapie.

Pour le reste des patients, le traitement est instauré en 2^o intention, entre le J 21 et le 54^o mois (médiane 8 mois[2-14,5]; moyenne 16,4mois \pm 8,31). Il s'agit dans la majorité des cas de la première ligne d'épargne.

La dose initiale est de façon prédominante 75mg/j. la durée de traitement est en moyenne de 9,2 mois \pm 5,34 (min 3 jours; max 31 mois).

On compte 32 patients (58,2%) ayant eu des effets secondaires de la dapsoné. Ces effets secondaires sont pour 18% une hémolyse (n=10), 7% de méthémoglobnémie (n=4) et 9% de prurit (n=5). Des effets secondaires graves sont présents avec 3 cas de neuropathie, 2 cas d'hépatite aiguës et deux agranulocytoses.

1.9.1.2 Autres traitements :

Sept patients ont eu du méthotrexate en première ligne d'épargne. Le délai d'introduction varie de 4 à 21 mois (3 patients). Un seul cas de lymphopénie est à mentionner. L'arrêt se fait en général sur l'inefficacité, qui est définie par la rechute ou la réévolutivité clinique, en l'absence d'épargne cortisonique significative. La durée de traitement varie elle aussi de 7 à 39 mois.

L'azathioprine (Imurel®) a été essayée dans 3 cas réfractaires, mais a été responsable de cytopénies 2 fois sur 3, ainsi que d'une hépatite et de troubles digestifs (1 patient).

L'etanercept a été utilisé dans notre série une seule fois avec une durée d'utilisation de 22 mois, arrêté par manque d'efficacité.

Treize patients ont utilisé le plaquenil au cours du suivi, dont 5 en première intention dans le protocole de L. SAILLET (équipe de Toulouse), sur 24 mois. Vingt pour cent ont des effets secondaires de type rétinopathie, prurit, troubles digestifs.

En seconde intention, 10 patients vont avoir un deuxième traitement d'épargne cortisonique. 1 seul patient va reprendre de la disulone pendant 6 mois de plus. Trois patients reçoivent du méthotrexate à 10mg/semaine, pendant une dizaine de mois, sans effet secondaire particulier. Quatre patients ont de l'azathioprine, avec dans 50% des

effets secondaires notamment au niveau de l'asthnie et des troubles digestifs. Trois patients ont reçu de l'étanercept et un patient de l'anakinra.

En troisième intention, 4 patients ont nécessité la mise en route d'un autre traitement d'épargne cortisonique, avec dans 50% du méthotrexate. Un patient a reçu de l'étanercept avec des complications infectieuses et un a reçu du plaquenil.

1.9.2 Traitements associés

1.9.2.1 Les statines :

Quarante patients sont sous statines lors du diagnostic, dont 2 après un incident coronarien.

1.9.2.2 L'aspirine et les anti-coagulants :

Cent vingt cinq patients sont mis sous aspirine au moment du diagnostic. 2 patients sont sous plavix et 16 sous kardegic au diagnostic. Soixante trois patients ont soit une héparine de bas poids moléculaire, soit calciparine ou héparine non fractionnée pendant quelques jours, lors des atteintes oculaires ou ischémiques centrales Treize recevaient déjà des AVK de type fluindione (previscan®). On ne compte que 3% d'effets secondaires, avec en particulier 2 accidents hémorragiques et 1 allergie.

1.9.2.3 Les bisphosphonates :

Cent vingt cinq patients ont reçu cette thérapeutique, pour la plus grande majorité au moment du diagnostic ou dans les premiers mois. Les premiers biphosphonates sont apparus vers 1995 en France mais seuls 49% des patients diagnostiqués après 1995 en ont bénéficié.

Les effets secondaires à déplorer sont 1 cas d'allergie, 3 intolérances, 1 cas de myalgies.

2. SUIVI RÉALISÉ ET PERDUS DE VUE

Le suivi réalisé comprend toute la période qui comprend le traitement et se poursuit jusqu'au 31 octobre 2011, ou jusqu'à devenir perdu de vue ou jusqu'au décès du patient.

On compte 55 perdus de vue, dont l'interprétation est difficile et s'arrête à la date de suivi indiqué.

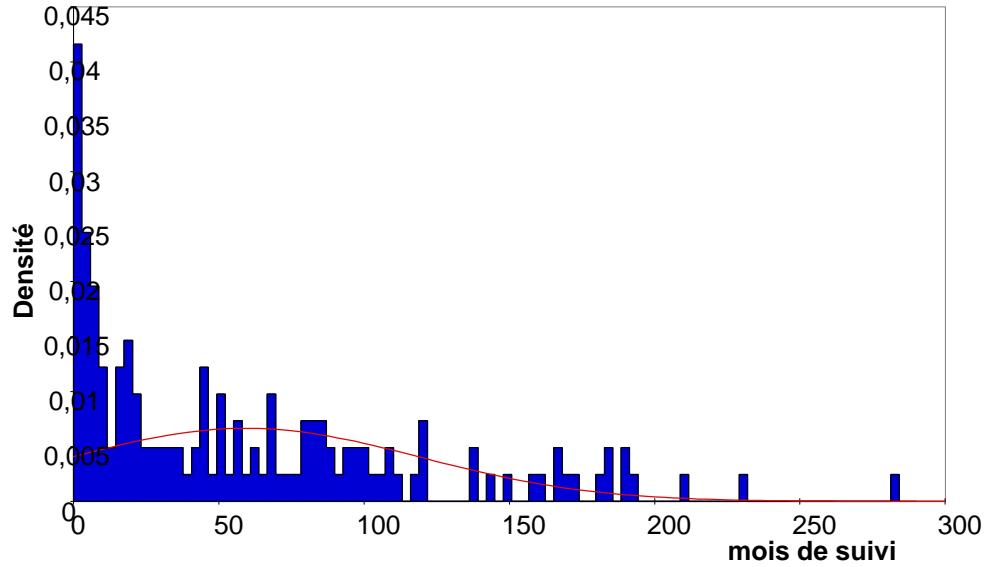
La moyenne du suivi réalisé en médecine interne A est de 83,4 mois \pm 93 et au total de 135 mois \pm 115. Le suivi total comprend la période de suivi en médecine interne avec ajout de la période qui suit et que nous avons investigué par le suivi du dossier dans le temps. Ce suivi s'arrête lorsque le patient meurt bien entendu, mais aussi lorsqu'aucune donnée n'est plus disponible auprès du dossier et des interlocuteurs interrogés. La date de décès clôture seule le dossier et dans les cas litigieux, celle-ci n'a pu être obtenue malgré des délais surprenants.

3. EVALUATION DE L'OBJECTIF PRINCIPAL: LA MORTALITÉ :

La proportion de décès survenus au cours du suivi est estimée à 39,8% (n=154), de causes liées ou non à la maladie de Horton. 19 patients vont avoir un décès dont nous n'avons pas pu préciser ni les circonstances ni le délai. Ces décès sont sortis de l'analyse.

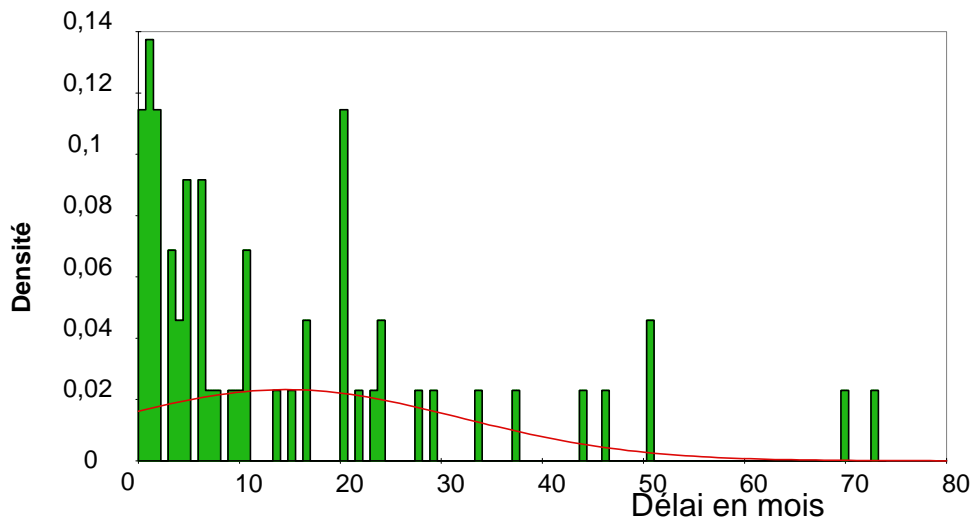
3.1 Au niveau du délai de décès :

Le délai moyen est de 59 mois \pm 59,8, avec un minimum de 1 jour et un maximum de 284 mois. La médiane est de 44 mois [9-87](graphe 10).



Graphe 10 distribution du délai de décès

Quarante pour cent des décès (n=60) sont survenus au cours du traitement. L'analyse de ce sous groupe révèle que la moyenne est de 14,5 mois±17,1; avec une médiane de 6,5 mois [3-20](graphe 11).



Graphe 11 délai de décès sous traitement

3.2 Les causes :

Les causes des 135 décès correctement répertoriés sont:

- Origine cardiaque dans 23,7% (n=32), dont 45% (n=15) de coronaropathie aigue, 17% (n=6) d'insuffisance cardiaque réfractaire, 31% de mort subite et arrêt cardiaque et 3% (n=1) d'une endocardite.

- Carcinologiques : 23,7% (n=32) Le démembrement se fera dans une partie ultérieure de ce travail.

- Infectieuses dans 15,5% (n=21), dont 50% (n=11) de pneumopathie, 40% (n=8) de choc septique, 5% de pyélonéphrite (n=1) et 5% par une colite à clostridium.

- Syndrome de glissement et grabatérisation dans 24,5% (n=33), dont 24% lié aux complication d'un état démentiel.

- Origine vasculaire : 12,6% (n=17 cas), dont 23,5% (n=4) de complications liées à l'artériopathie oblitérante, 23,5% d'une embolie pulmonaire, 23,5% (n=4) d'une rupture d'anévrisme, 17,6% d'une colite ischémique et 11,7% (n=2) d'une dissection aortique.

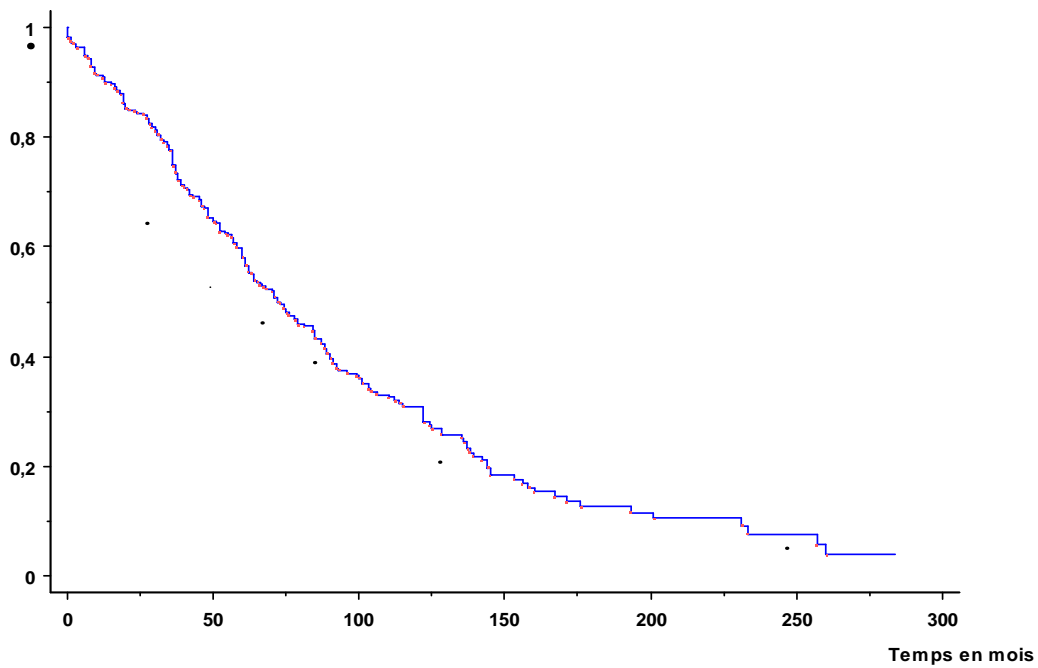
- Accidents vasculaires cérébraux ischémiques ischémique ou hémorragique: 9% (n=12) dont 17% (n=2) de cause hémorragique

- Hémorragies aiguës dans 5,2% des cas (7 patients), dont 71% d'origine digestive (n=5).

3.3 Courbe de survie :

La médiane de survie est estimée à 72 mois soit 6 ans. La survie à 96 mois (8 ans) est de 37%. Ceci est illustré sur le graphe 12.

Probabilité de Survie Cumulée.



Graph 12 courbe de survie selon méthode de Kaplan-Meier

3.4 Comparaison avec les données de l'ORS :

Il s'agit d'un critère principal de l'étude, comparant l'espérance de vie de la maladie de Horton avec celle de la population régionale du Limousin. Le standardized mortality ratio (SMR) est de 1,12 (1,09-1,16).

3.5 Étude des facteurs de mortalité:

En analyse univariée, les critères et le résultat de cette analyse sont représentés dans le tableau 8.

Tableau 8 Analyse univariée des facteurs de risque de décès

variable	p	odd ratio	intervalle de confiance
âge	<0,0001	1,11	[1,08-1,15]
Sexe masculin	0,49	1,16	[0,76-1,76]
tabagisme	0,64	0,88	[0,5-1,53]
HTA précessive	0,03	0,6	[0,38-0,95]
polymédication	0,2	1,42	[0,83-2,41]
dyslipémie	0,0019	0,39	[0,21-0,7]
antécédent fibrillation auriculaire	0,22	1,52	[0,78-2,97]
poids au diagnostic	0,45	0,99	[0,98-1,01]
surpoids	0,29	0,76	[0,46-1,26]
toux	0,94	0,63	[0,37-1,08]
signes généraux	0,36	0,8	[0,5-1,28]

Pseudopolyarthrite rhizomélique	0,86	0,96	[0,63-1,47]
artérite temporale clinique	0,18	0,46	[0,24-0,88]
Claudications des mâchoires	0,66	1,1	[0,72-1,68]
amaurose permanente	0,31	1,35	[0,75-2,42]
céphalées	0,77	1,09	[0,64-1,85]
anticardiolipines positifs	0,37	0,79	[0,47-1,33]
Bilan hépatique anormal	0,43	1,2	[0,77-1,88]
LpA anormale	0,14	0,6	[0,3-1,19]
VS >50	0,761	1,986	[0,93-4,24]
CRP >5mg	0,0009	0,313	[0,12-0,62]
dose initiale de corticoïdes	0,94	1,05	[0,32-3,5]
période attaque	0,84	0,998	[0,98-1,02]
dose à 3mois	0,35	1,02	[0,98-1,05]

En analyse multivariée, quatre variables sont positives en terme de facteurs de risque et protecteur. Ceci est représenté dans le tableau final 9, tableau issu du modèle final par régression logistique des facteurs de mortalité. Ceci permet de voir qu'il existe deux facteurs de risque (l'âge élevé et la dose de corticoïdes élevée à 3 mois) et deux facteurs protecteurs (la crp élevée et l'artérite temporale clinique).

Tableau 9 tableau du modèle final de l'analyse multivariée par régression logistique des facteurs de mortalité :

variable	p	odd ratio	intervalle de confiance
âge	<0,0001	1,15	[1,1-1,2]
artérite temporale clinique	0,0134	0,52	[0,31-0,87]
CRP anormale	0,0018	0,29	[0,13-0,63]
dose corticoïdes à 3 mois	0,0086	1,06	[1,01-1,1]

4. OBJECTIF SECONDAIRE: MORBIDITÉS IMPUTABLES À LA MALADIE DE HORTON

Ces complications surviennent dans le suivi uniquement. L'objectif se doit d'évaluer les causes et délais mais aussi les facteurs de risque. Nous terminerons en répertoriant d'autres complications qui n'ont fait l'objet d'aucune analyse.

4.1 Complications cardiologiques

4.1.1 Épidémiologie:

Ces complications sont grévées d'une forte morbidité. On dénombre ainsi les infarctus et les angors. Les infarctus du myocarde : 25 patients (6,5%) vont présenter un infarctus du myocarde. En moyenne 44 mois \pm 52 (min:2 jours; max 187) après le diagnostic. Quarante huit pour cent des patients (n=12) font l'infarctus dans les 2 premières années. Vingt deux patients vont présenter un infarctus lors du traitement. L'analyse faite ne portera que sur ces cas per-traitement.

L'angor :3 épisodes, dont un survenant à 2 mois, l'autre à 10 mois et à 15 mois. Un angor instable est apparu à 80 mois. Un épisode de coronarite prouvée à la coronarographie (sténose multiples et segmentaires) est apparue à 82 mois. Un seul patient a vu des sensation angoreuses disparaître à 2 mois.

4.1.2 Analyse des facteurs de risque:

En analyse univariée, les critères et le résultat de cette analyse sont représentés dans le tableau 10.

Tableau 10 analyse univariée des facteurs de risque de coronaropathie

variable	p	odd ratio	intervalle de confiance
âge	0,2	1,04	[0,98-1,11]
Sexe masculin	0,6	1,27	[0,52-3,09]
tabagisme	0,7994	0,85	[0,24-2,98]
HTA precessive	0,086	2,17	[0,9-5,26]
Pseudopolyarthrite rhizomélisque	0,8191	0,9	[0,35-2,28]
surpoids	0,4015	0,59	[0,17-2,04]
athérome sur doppler	0,54	1,42	[0,46-4,39]
LpA anormale	0,64	1,36	[0,38-4,82]
VS >50	0,9938	1,07	[0,24-4,77]
CRP >5mg	0,2647	0,52	[0,17-1,64]
période d'attaque	0,0756	1,03	[1-1,06]
dose à 3mois	0,8213	1	[0,93-1,09]
diabète secondaire	0,8406	0,86	[0,19-3,82]

En analyse multivariée, une seule variable est positive en terme de facteurs de risque. Ceci est représenté dans le tableau final 11, tableau issu du modèle final par régression logistique des facteurs de cardiopathie. ceci permet de voir qu'il existe un facteur de risque cardio-vasculaire (l'hypertension artérielle).

Tableau 11 tableau du modèle final de l'analyse multivariée par régression logistique des facteurs de coronaropathie

variable	p	odd ratio	intervalle de confiance
Période d'attaque	0,305	1,03	[1-1,07]
HTA précessive	0,0453	2,64	[1,02-6,82]
âge	0,1078	1,054	[0,99-1,12]
CRP	0,865	0,346	[0,1-1,17]

4.2 Complications neurologiques :

4.2.1 Analyse descriptive:

Les accidents vasculaires ischémiques transitoires: seuls 5 cas sont à mentionner apparaissant , sans répartition temporelle spécifique.

Les accidents vasculaires cérébraux (accidents vasculaires cérébraux ischémiques) ischémiques: 5,7% des patients (n=22) présentent cet incident au décours du traitement et 3 patients seulement après la fin du traitement. Le délai moyen est de 39,5 mois \pm 46,7 avec un minimum de 1 jour. 50% des patients vont faire cet accidents dans les 22 premiers mois [1,4-71,8]. Dans 27% (n=6) ce sont des accidents vasculaires cérébraux ischémiques du tronc, 18% d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques occipitaux ou cérébelleux. 9% font des accidents ischémiques antérieurs et 9% de syndrome lacunaire. Seuls les accidents survenant au cours du traitement seront analysés.

D'autres complications sont à mentionner car survenant dans le suivi, sans pour autant savoir si elles sont liées à la maladie de Horton, la corticothérapie ou à l'évolution naturelle du patient. Des syndromes canaux sont révélés par la décroissance avec 4 canaux carpiens, 1 canal de Guyon et 1 canal fibulaire. Huit cas de polyradiculonévrite chronique apparaissent dans les 3 premières années et un cas de syndrome de Parsonnage Turner. Deux accidents vasculaires cérébraux hémorragiques sans composante ischémique initiale et un cas de névralgie du V.

Enfin trente deux syndromes démentiels vont apparaître, ce qui représente 8,3% de la population. Or la prévalence de la démence toute

catégorie confondue en 2009 en limousin est de 8,9% pour les plus de 65 ans. La comparaison avec la population régionale ne montre pas de différence significative (OR=0,832 (0,586-1,202)).

4.2.2 Étude des facteurs de risque:

En analyse univariée, les critères et le résultat de cette analyse sont représentés dans le tableau 12.

Tableau 12 analyse univariée des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

variable	p	odd ratio	intervalle de confiance
âge	0,551	1,018	[0,96-1,08]
Sexe masculin	0,2158	1,72	[0,73-4,08]
tabagisme	0,0122	3,22	[1,29-8,04]
HTA précessive	0,7359	0,85	[0,32-2,22]
dyslipémie	0,5382	1,383	[0,49-3,89]
signes généraux	0,4255	0,69	[0,27-1,73]
PPR	0,1995	0,513	[0,19-1,42]
céphalées	0,0244	0,35	[0,14-0,87]
amaurose permanente	0,2479	1,85	[0,65-5,23]
LpA anormale	0,6986	1,28	[0,36-4,53]
résultat de la BAT	0,9741	0	-
athérome sur doppler	0,6115	1,34	[0,44-4,11]
Fibrillation auriculaire de novo	0,5938	1,41	[0,4-4,98]
diabète de novo	0,0157	3,43	[1,26-9,31]

En analyse multivariée, deux variables sont positives en terme de facteurs de risque et une variable devient un facteur protecteur. Ceci est représenté dans le tableau final 13, tableau issu du modèle final par régression logistique des facteurs de survenue d'un accident vasculaire cérébral. Ceci permet de voir qu'il existe deux facteurs de risque de survenue (diabète de novo et l'antécédent de tabagisme). Les céphalées au diagnostic sont un facteur qui semble protecteur vis à vis de la survenue de cette complication.

Tableau 13 tableau du modèle final de l'analyse multivariée par régression logistique des facteurs d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques

variable	p	odd ratio	intervalle de confiance
céphalées	0,0227	0,33	[0,13-0,86]
Diabète de novo	0,0225	3,35	[1,19-9,44]
tabagisme	0,0091	3,52	[1,37-9,08]

4.3 Les complications visuelles :

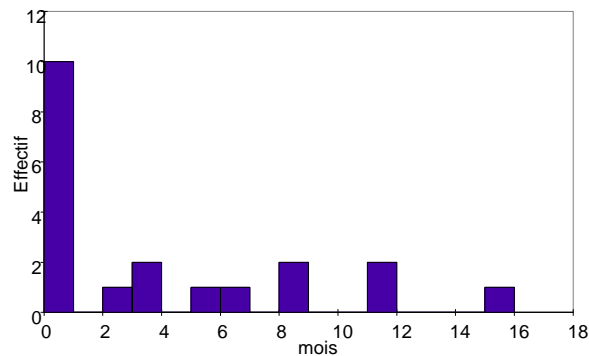
4.3.1 Analyse descriptive:

4.3.1.1 Les accidents transitoires

Six cas de cécités transitoires sont survenues, dont 80% dans les 15 premiers jours.

4.3.1.2 Accidents oculaires permanents :

Vingt cas sont apparus dans le suivi, ce qui représente 5% des patients, tous au décours du traitement. La moyenne de survenue d'un accident ischémique est de 4 mois $\pm 4,55$ et la médiane de 1 mois et 17 jours [0,38-6,5]. On compte 8 cas d'amauroses controlatérales parmi ces accidents. La répartition temporelle est représentée dans le graphe 13.



Graphe 13 répartition de la survenue des amauroses permanentes

On compte 5 cas (25%) de neuropathie optique ischémique aiguë, un cas de neuropathie rétro-bulbaire. Les autres lésions sont des baisses d'acuité visuelle partielles ou totales sans caractérisation ophtalmologique.

4.3.1.3 Peut-il y avoir une récupération visuelle ?

Quarante quatre patients ont pu avoir une évaluation précise de leur récupération. 36,6% (n=16) n'ont aucune récupération, 35% (n=15) ont une récupération partielle et 29,5% (n=13) ont une récupération complète

4.3.2 Etude des facteurs de risque:

En analyse univariée, les critères et le résultat de cette analyse sont représentés dans le tableau 14.

Tableau 14 analyse univariée des facteurs de risque d'atteinte visuelle secondaire

variable	p	odd ratio	intervalle de confiance
pseudopolyarthrite rhizomélique	0,327	0,62	[0,24-1,61]
céphalées	0,9549	1,03	[0,34-3,14]
amaurose permanente	0,006	3,59	[1,44-8,92]
claudication des mâchoires	0,7	1,19	[0,5-2,81]
anomalie du bilan hépatique	0,3674	0,61	[0,21-1,79]
résultat BAT	1	1	-
athérome sr doppler	0,682	1,26	[0,41-3,86]
anticardiolipines positifs	0,4497	1,45	[0,55-3,82]
vs >50mm	0,5097	0,665	[0,18-2,33]
CRP anormale	0,9788	∞	-
diabète de novo	0,3215	0,36	[0,05-2,73]

En analyse multivariée, aucune variable n'est apparue sur le tableau final par régression logistique des facteurs d'atteinte visuelle.

4.4 Autres complications (hors objectifs)

4.4.1 Complications vasculaires des membres supérieurs

Huit virgule huit pour cent (n=34) des patients présentent ce type de complication.

Vingt trois patients vont présenter des souffles apparaissant dans le suivi, dont 45% (n=11) sont bilatéraux. La localisation topographique est en priorité axillaire dans 48% (n=11), avec une moyenne d'apparition de 7,5 mois±7,75, puis 35% d'atteinte humérale (n=8), avec un délai moyen de 11 mois±15,54. De manière moins fréquents, les atteintes sous-clavières surviennent chez 17% (n=4) avec un délai de 11 mois et sus-clavières dans deux cas, radiales dans un cas.

Dans le cadre de cette vasculopathie, 3 patients sont symptomatiques avec une claudication apparue entre 1 et 21mois. Une seule ischémie aigue est apparue à 4 mois.

Dix huit patients ont pu bénéficier d'une exploration par doppler et/ou PET-scanner, touchant le plus souvent les artères axillaires (63%), avec une moyenne de réalisation de l'examen à 18,4mois.

Trois cas d'anisotension sont apparues et suivies, révélant l'atteinte

vascularitique des membres supérieurs. Cette symptomatologie est le plus souvent précoce dans les 2 premiers mois. Le syndrome de Raynaud a révélé dans 2 cas la complication vasculaire, à 24 mois du traitement.

4.4.2 Complications vasculaires des membres inférieurs :

Cinq virgule un pour cent (n=19) des patients ont une atteinte des membres inférieurs.

Apparition d'un souffle: 5 cas, dont 2 iliaques et 3 fémoraux. Le délai pour la survenue du souffle varie entre 6 et 67 mois.

Ischémie aiguë /chronique : 8 événements de type AOMI stade 4 apparaissent, 5 de stade 3 et 4 de stade 2. Les événements de type AOMI 4 semblent être plus tardifs, avec un temps moyen d'apparition de 88 mois ± 34 (contre 32mois ± 19) comme le témoigne le tableau 10.

Le traitement a comporté 3 poses de stents et 4 pontages.

4.4.3 Les complications aortiques :

Ces complications surviennent dans 20 cas (5%). Dans 2 cas, un souffle aortique apparaît à 46 et 23 mois. Un cas de dissection est apparu à J19.

Quatre cas d'insuffisance valvulaire aortique apparaissent dans le suivi avec 2 cas d'insuffisance aortique à 43 et 24 mois et 1 cas d'insuffisance sévère nécessitant une prise en charge immédiate à 88 mois.

Les anévrismes : 9 patients dont 55% des cas (n=5) ont une lésion au niveau du segment 5 de l'aorte. Un cas chirurgical a permis de démontrer l'aortite en cause. Deux anévrismes de l'aorte ascendante apparaissent tardivement vers 200 mois environs. Les autres lésions apparaissent précocément, dans les 5 premières années.

Les aortites : 7 cas sont prouvées par la TEP, auquel il convient d'ajouter le cas révélé par l'anévrisme aortique opéré. Le délai moyen est de 27 mois $\pm 27,31$, et 50% des aortites surviennent dans les 16 premiers mois [12,5-24,5]. L'expression est le plus souvent un syndrome inflammatoire persistant. Un seul cas d'aortite inaugurale s'est révélé par

une dissection, d'évolution mortelle.

4.4.4 Autres:

De manière brève, on peut démembrer des éléments significatifs en rapport avec la vasculopathie. Ainsi 3 patients présentent une ischémie mésentérique (délai 5-26 mois) et un patient a une péritonite avec mise en évidence de la maladie de Horton. Un patient a présenté une surdité transitoire, 4 patients la survenue d'accouphènes dans les 3 premières années. Six patients ont eu une récupération de la fonction auditive dans leur suivi

5. OBJECTIFS SECONDAIRE: IATROGÉNIE DES CORTICOÏDES

5.1 La iatrogénie des corticoïdes:

5.1.1 Complications osseuses :

5.1.1.1 Analyse descriptive:

Les densités osseuses sont recueillies dans le suivi et seuls 19 patients ont eu ce contrôle avec un délai variable. Le traitement par bisphosphonates ou analogues plus anciens permet d'augmenter en médiane de 0 DS [-0,1-0,3] et en moyenne une *diminution* de 0,03 DS \pm 0,58. Les variations sont importantes, allant d'un gain de 0,7 à une perte de -1,3 DS au niveau fémoral. Au niveau lombaire, les variations sont semblables. Les patients qui n'ont pas reçu de bisphosphonates, avec ou sans DMO initiale, mais 2 DMO de suivi (N=10), voient dans 80% une stabilité ou une augmentation de la DMO. Pour ceux qui ont pris le traitement (N=9), 85% ont une stabilisation ou une augmentation de la DMO. La différence entre les 2 populations n'est pas significative, possiblement en raison du faible effectif.

Quatre vingt onze patients (23,5%) vont avoir des complications osseuses soit par une fracture spontanée engendrée par l'ostéoporose soit indirectement par les chutes rendues plus fréquentes par l'amyotrophie. Au total, on dénombre 119 événements, différents temporellement. En

effet, certains patients malheureusement fracturent en de multiples localisations en une seule fois (comptant pour un seul événement). Le délai de survenue médian du premier incident est de 12 mois [6-29].

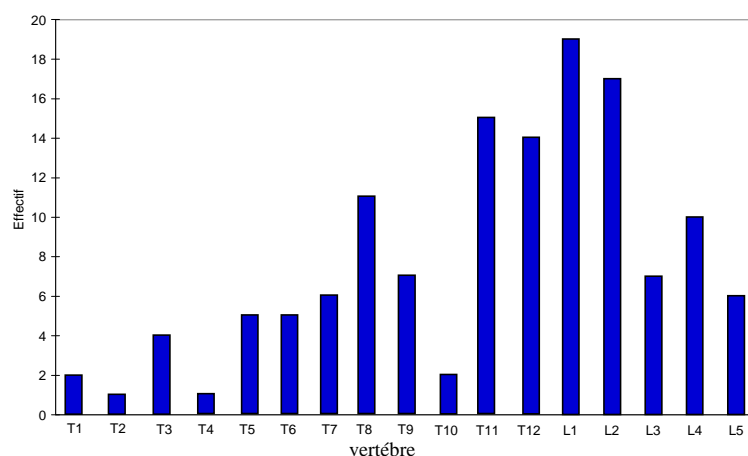
On peut distinguer 3 types de complications : fractures des os périphériques, fracture-tassement vertébral et ostéonécrose.

L'ostéonécrose touche 1,5% des patients (n=6), dont un de façon bilatérale, au niveau de la tête fémorale. Le délai est variable allant de 10 à 129 mois. Un septième cas touche le sacrum de manière atypique.

Quarante trois pour cent (n=52) des événements osseux sont des fractures périphériques. Le délai moyen de survenue est de 32 mois \pm 51,9, avec une médiane de 18 mois[7-54]. Dans 38% (n=20), la fracture touche le col fémoral, 13,4% (n=7) le bassin, 10% (n=5) le radius et l'humérus, 7,7% (n=4) pour la cheville et les fractures costales. D'autres localisations sont exceptionnellement mentionnées (sacrum, ulnaire, tibiale, coccyx).

Les fractures-tassements vertébraux: 16% (n=62) des patients, ont au moins un tassement vertébral. Cette complication représente 52% des événements osseux. La médiane de survenue est de 15 mois [7,25-35]. La moyenne du nombre de tassement vertébral par patient touché est de 2,17 \pm 1,55. Soixante quinze pour cent des patients ont un TV avant la troisième année de suivi.

Nous avons pu analyser les vertèbres touchées par effectifs, dans le graphe 16 :



Graphe 14 répartition des localisation des tassements vertébraux

5.1.1.2 Analyse des facteurs de risque:

Soixante quatorze patients ont pu avoir une ostéodensitométrie au moment du diagnostic. Il existe une association significative entre ostéoporose mesurée en ostéodensitométrie initiale et événements fracturaires ultérieurs (test de Wilcoxon, OR 2,892 [1,318-6,347] ; $p=0,007$).

En analyse univariée, les critères et le résultat de cette analyse sont représentés dans le tableau 15.

Tableau 15 analyse univariée des facteurs de risque d'ostéoporose

variable	p	odd ratio	intervalle de confiance
âge	0,4894	1,02	[0,97-1,07]
Sexe masculin	0,0423	0,36	[0,13-0,96]
HTA précessive	0,0049	3,12	[1,41-6,89]
polymédication	0,4863	1,4	[0,54-3,62]
nombre de grossesse	0,5377	1,35	[0,52-3,47]
tabagisme	0,8309	0,89	[0,3-2,66]
pseudopolyarthrite rhizomélisque	0,0034	3,36	[1,49-7,56]
surpoids	0,0456	0,13	[0,02-0,96]
Claudication des mâchoires	0,1554	1,77	[0,81-3,88]
anticardiolipines positifs	0,4225	1,45	[0,59-3,55]
dyslipémie	0,0339	2,5	[1,07-5,83]
LpA anormale	0,0645	2,49	[0,95-6,57]
VS >50	0,6364	1,43	[0,33-6,3]
période attaque	0,65	0,99	[0,95-1,03]
dose à 3mois	0,163	0,95	[0,88-1,02]
fractures	0,0092	2,98	[1,3-6,43]

En analyse multivariée, trois variables sont des facteurs de risque et une variable devient un facteur protecteur. Ceci est représenté dans le tableau final 16, tableau issu du modèle final par régression logistique des facteurs de survenue d'une ostéoporose. Ainsi une fracture est un facteur de risque d'ostéoporose. La polyarthrite rhizomélisque et une hypertension artérielle des facteurs de risque de développer une ostéoporose secondaire. En revanche l'existence du surpoids est un facteur protecteur.

Tableau 16 tableau du modèle final de l'analyse multivariée par régression logistique des facteurs d'ostéoporose

variable	p	odd ratio	intervalle de confiance
Apparition d'une fracture	0,018	2,76	[1,19-6,4]
pseudopolyarthrite rhizomélisque	0,0055	3,29	[1,42-7,63]
HTA précessive	0,0043	3,39	[1,46-7,67]
surpoids	0,0253	0,1	[0,01-0,75]

5.1.2 Complications vasculaires et cardiaques :

5.1.2.1 Analyse descriptive:

Les corticoïdes étant bien connus pour induire ou aggraver rapidement une HTA, nous avons évalué l'apparition d'une HTA sous corticoïdes en terme de délai et surtout la nécessité d'introduire un traitement spécifique. Trente virgule cinq pour cent (n=118) des patients développent ou aggravent une HTA en cours du suivi. L'intervention d'une HTA préexistante n'est pas significative en terme d'apparition ou d'aggravation secondaire. Trente huit pour cent (n=45) de ces HTA ont nécessité l'ajout d'un traitement anti-hypertenseur, en particulier les inhibiteurs calciques (45%) et les ARA2 (16%).

La fibrillation auriculaire est une complication survenant dans 5,41% (n=21), avec une médiane de survenue de 3 mois [1-8]. En revanche les complications tardives sont plus difficiles à rapporter au traitement, bien que la plupart des FA survenant après 60 mois accompagnent des rechutes ou des reprises évolutives. Le délai maximum est de 176 mois.

5.1.2.2 Analyse des facteurs de l'hypertension artérielle:

En analyse univariée, les critères et le résultat de cette analyse sont représentés dans le tableau 17.

Tableau 17 analyse univariée des facteurs de survenue de l'hypertension artérielle secondaire

variable	p	odd ratio	intervalle de confiance
âge	0,9799	1	[0,97-1,03]
Sexe masculin	0,6139	0,89	[0,57-1,4]
poids diagnostic	0,6632	1	[0,99-1,02]
athérome sr doppler	0,5461	1,2	[0,66-2,2]
dyslipémie	0,0046	2,17	[1,27-3,7]
vs >50mm	0,3582	1,45	[0,66-3,17]
dose à 3mois	0,8211	1	[0,96-1,03]
période d'attaque	0,1452	0,98	[0,96-1,01]

En analyse multivariée, l'existence d'une dyslipémie dans les facteurs de risque cardio-vasculaire est un facteur de risque. Ceci est représenté dans le tableau final 18, tableau issu du modèle final par régression logistique des facteurs de survenue d'une hypertension artérielle.

Tableau 18 tableau du modèle final de l'analyse multivariée par régression logistique des facteurs de survenue d'une hypertension artérielle secondaire

variable	p	odd ratio	intervalle de confiance
dyslipémie	0,0046	2,17	[1,27-3,7]

5.1.3 Diabète cortico-induit:

5.1.3.1 Analyse descriptive

Le diabète et intolérance au glucose : il survient chez 87 patients (29%) dans un délai très court, dans les 6 premiers jours [1-14] dans 50% des cas. Dans 38% des cas (n=33) l'hyperglycémie a nécessité l'introduction d'insuline et dans 13% (n=11), l'introduction d'anti-diabétiques oraux. Le délai de disparition n'a pu être évalué correctement car le recueil manquait de fiabilité.

5.1.3.2 Analyse des facteurs de risque:

En analyse univariée, les critères et le résultat de cette analyse sont représentés dans le tableau 19.

Tableau 19 analyse univariée des facteurs pour la survenue du diabète cortico-induit

variable	p	odd ratio	intervalle de confiance
âge	0,0598	0,961	0,92-1
Sexe masculin	0,9291	1,03	0,53-1,99
HTA précessive	0,4371	1,31	0,67-2,56
nombre de grossesse	0,5264	0,75	0,3-1,85
Poids au diagnostic	0,0078	2,51	1,27-4,93
LpA anormale	0,3913	0,59	0,17-1,99
dyslipémie	0,5196	1,3	0,59-2,85
CRP	0,493	0,772	0,28-1,83
VS >50	0,9435	1,038	0,35-3,01
période attaque	0,2875	1,01	0,99-1,04
dose à 3mois	0,038	1,05	1-1,1

En analyse multivariée, l'existence d'une dyslipémie préalable est un facteur de risque. Ceci est représenté dans le tableau final 18, tableau issu du modèle final par régression logistique des facteurs de survenue d'un diabète cortico-induit.

Tableau 20 tableau du modèle final de l'analyse multivariée par régression logistique des facteurs de survenue d'un diabète cortico-induit

variable	p	odd ratio	intervalle de confiance
surpoids	0,0078	2,51	1,27-4,93

5.1.4 Autres effets secondaires (hors objectif):

5.1.4.1 Le poids

Nous avons recueilli l'ensemble des poids des patients tout au long du traitement à l'aide des observations médicales et les avons rapportés au poids de forme de chacun. Ceci permet de mesurer la variation en terme de pourcentage, ce qui semblait être le plus adéquat pour suivre une population. Si nous faisons la moyenne de toutes les modifications du poids, en comparaison avec le poids de forme, il n'existe pas d'augmentation du poids global. (graphe 15).

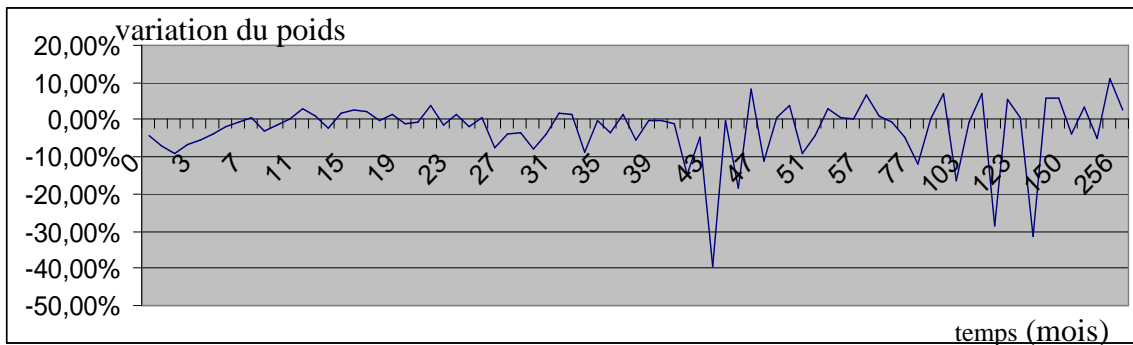


Gráfico 15 variação do peso

L'étude des 24 premiers mois permet d'observer une normalisation du poids rapidement par rapport au poids dit de forme. Dans les 2 premiers mois, un amaigrissement est observé, de 3 kg en moyenne par rapport au poids diagnostique. Les variations sont illustrées sur le graphique 16.

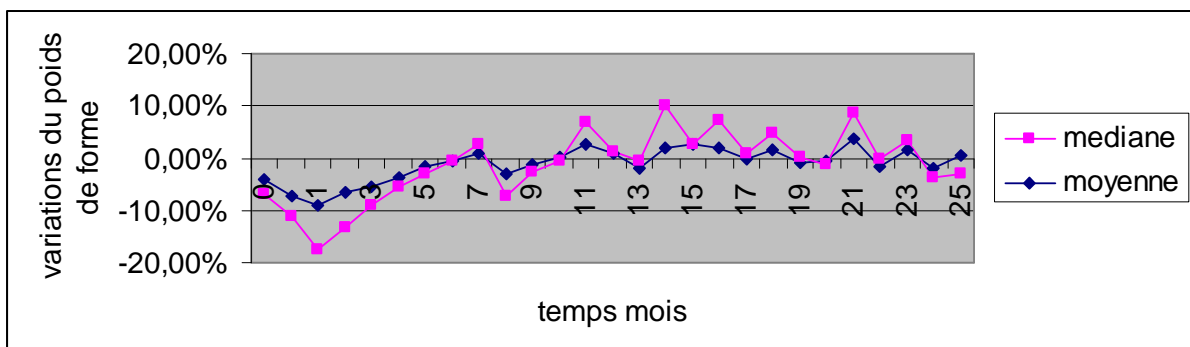


Gráfico 16 variação do peso nos primeiros 24 meses

5.1.4.2 Les dyslipémies :

Soixante seize patients ont eu un suivi des anomalies lipidiques, sans indications spécifiques et hors problèmes aigus, connus pour modifier profondément le profil lipidique.

Au plan du cholestérol, la variation totale va dans le sens d'une discrète augmentation de 0,28g/l au cours du suivi (79 patients). L'analyse sur les six premiers mois montre que cette augmentation apparaît dès le premier mois puis reste stable dans le temps ensuite.

Les triglycérides: sur 77 patients la variation globale au cours de suivi montre une augmentation de 0,37g/l. Dans les 2 premiers mois, on peut observer une plus forte augmentation de 0,54g/l, avec cependant peu d'effectifs (n=13).

Le HDL-cholestérol: seuls 22 patients ont pu avoir un suivi (uniquement à partir de 1990). La moyenne initiale au moment du diagnostic est de 0,55g/l \pm 0,25 pour ceux qui vont avoir un suivi. On note une augmentation de 0,14g/l de manière globale du troisième mois jusqu'à la fin de ce suivi.

Le LDL cholestérol: sur 19 patients qui ont pu avoir au moins deux dosages dans leur suivi, la variation globale s'effectue avec une faible augmentation de 0,04g/l.

5.1.4.3 L'insuffisance surrénalienne :

Il a été réalisé 165 tests au synacthène faible dans le cadre de l'arrêt de la corticothérapie. 50% des tests sont pathologiques en première intention. La prévalence de l'insuffisance surrénalienne six mois après le premier test est de 21,45% (n=35). Il n'y a pas de différence statistique significative entre les distributions des doses initiales rapportées au poids et l'apparition de cette complication (p=0,87).

5.1.4.4 Les complications infectieuses :

Quarante cinq virgule cinq pour cent (n=176) des patients vont développer au moins un événement infectieux dans leur suivi. Zero à sept événements significatifs en terme de gravité pour le patient, c'est-à-dire

en prenant les complications les plus graves dans l'ensemble des infections pour chaque patient, sont notés. Au total, 373 infections sont notées. Le tableau 16 résume les effectifs et pourcentages des patients qui développent ces complications.

Tableau 21 distribution des infections
1°

	événement	2°	3°	4°	5°	6°	7°
effectifs	176	93	51	26	15	11	1
Pourcentages de patients	100%	53%	29%	15%	9%	6%	1%

Les infections urinaires sont les plus prévalentes avec 35% (n=132). Les cystites comptent pour 60% (n=79) de ces infections (n=79), dont la médiane d'apparition est de 8 mois [3,5-23,5] ; les pyélonéphrites pour 37% (n=49), dans un délai moyen de 30 mois \pm 35,6 ; les prostatites, pour 3% (n=4).

Ensuite, 5,4% (n=20) des infections sont au niveau ORL, comprenant pharyngites, angines, et laryngites et un cas d'épiglotite, dans un délai moyen de 13 mois \pm 12,5.

Au niveau digestif, 2% (n=7) des infections sont des diverticulites, apparaissant dans 50% dans les 3 premiers mois et 1% sont des cholecystites (n=4).

Au niveau pulmonaire: 14% (n=53) des infections sont des pneumopathies, avec une médiane d'apparition de 14 mois[4-42]. Ensuite ce sont les bronchites : 11,5% (n=43), avec un délai court (médiane 6 mois[3-12,5]).

Dans les infections opportunistes, on dénombre 6 infections herpétiques, dont 3 herpes oculaires et 14 éruptions zostériennes (3,7% des infections). Les infections herpétiques se développent toutes dans les 14 premiers mois de traitement. Deux pour cent (n=8) des infections sont des aspergilloses, avec un délai moyen de 28 mois. Deux virgule cinq pour cent (n=3) des patients auront une candidose systémique, avec une sensibilité à la dose des corticoïdes puisque 50% se font dans les 3 premiers mois. Deux tuberculoses sont apparues.

Dans les autres infections, 3% (n=11) des infections sont des abcès dentaires, ce qui représente 3% de la population, puis 17 cas d'abcès cutanés, 6 cas d'érysipèle, 5 cas d'arthrite et 3 cas d'endocardite.

En réalisant une comparaison entre les 2 échantillons, à l'aide d'un test de Kolmogorov, avec et sans infections en terme de dose de départ rapportée au poids, il existe une différence significative entre les 2 populations (avec et sans infections) ($p=0,005$). il n'y a pas cependant d'effet dose retrouvé.

5.1.4.5 Myopathie cortisonique :

Elle survient dans 36% (n=137) des cas, avec parfois des grabatisations induites.

Existe-t-il un lien entre la perte de poids initiale constatée chez une partie des patients et l'existence d'une myopathie ? La comparaison des distributions avec les patients ayant ou non la myopathie en fonction de la perte de poids dans les 3 premiers mois montre qu'il existe un lien statistique entre la perte de poids et la myopathie ($p=0,018$; OR=1,676 [1,094 -2,568]).

5.1.4.6 Les complications articulaires :

Le problème des douleurs articulaires est avant tout étiologique à cet âge avancé. En effet, de nombreuses pathologies, avec une composante inflammatoire peuvent mimer les pseudopolyarthrite rhizomélisque, comme les chondrocalcinoses. L'évolution postérieure permet ensuite de les déclasser de l'analyse faite ci-dessous. La décroissance de la corticothérapie s'accompagne souvent d'une recrudescence des douleurs, non liées dans ce cadre à une complication de la maladie de Horton ou du traitement.

Vingt sept événements rhumatologiques (6,97% des patients) émaillent le suivi des patients. On décompte ainsi 11 ruptures de la coiffe et 2 ruptures du tendon achilléen à 4 et 26 mois. Pour ces dernières, le délai varie entre le 3^e et 136^e mois de suivi. L'âge n'est pas un facteur de risque de rupture de la coiffe($p=0,23$).

Les autres complications : 6 cas de chondrocalcinoses , 4 cas de PASH, une arthrite non infectieuse de l'articulation temporo-mandibulaire, une polyarthrose inflammatoire.

5.1.4.7 Les complications thrombotiques et les OMI :

Soixante neuf patients (17,8%) ont une complication entrant dans ce cadre. Nous avons spécifiquement étudié cette complication car il existe un effet pro-thrombotique connu de la corticothérapie et un effet positif sur la rétention hydrosodée. Aucune analyse n'a été faite sur les facteurs de risque. Vingt-quatre patients ont une phlébite, dont une au membre supérieur et une phlébite récidivante ayant nécessité la pose d'un filtre cave. Le délai de survenue varie entre 1 mois et 152 mois, dans les 4 premiers mois chez 25% des patient (médiane : 7 mois [4-23]. Dix huit patients (4,65% de l'effectif total) développent une embolie pulmonaire associée dans 50% (n=9) à une phlébite.

Pour l'ensemble des phénomènes thrombotiques, une recherche d'un lien entre cancer et thrombose est réalisée un test du khi² et de Fisher. L'Odd ratio est de 1,94 [0,961-3,916]. Il n'existe pas de lien significatif entre cancer et thrombose dans le cas présent.

Vingt (4,9%) patients présentent au cours du suivi des oedèmes des membres inférieurs. Dans 70% des cas, les patients ne respentent pas le régime peu sodé instauré et 5 patient voient leurs oedèmes disparaître après mise en place du régime.

5.1.4.8 Complications digestives :

Vingt trois pour cent (n=90) des patients ont des complications digestives et 8% ont de multiples complications.

Les 2 complications les plus fréquentes sont la gastrite (30%; n=27), et l'ulcère gastro-duodéal (28%; n=25), qui surviennent dans 50% dans les 3 premiers mois. Pour ces deux complications la dose initiale n'est pas un facteur de risque (p=0,09).

Ensuite, on compte 14% (n=12) de syndrome hémorragique chronique ou aigu digestif, 6% (n=7) de diverticulite sigmoïdienne, 4% de perforation digestive et.

Les autres lésions sont 3 cas d'occlusion sur bride, 1 cas d'oesophagite, 1 cas d'ischémie mésentérique, 1 cas de pancréatite.

5.1.4.9 Complications neurologiques et psychiatriques

Trente deux pour cent des patients (n=125) expérimentent des complications neuropsychiatriques.

Dix huit pour cent de ces patients (n=22) ont des tremblements fins, avec un délai médian d'apparition de 1,5 mois [1-3], régressif sous décroissance.

D'autre part les troubles psychiatriques peuvent être répartis en syndrome déficitaire et en syndrome surajouté.

Les syndromes surajoutés surviennent chez 53% (n=66) des patients. Dans la majorité des cas, il s'agit d'insomnie dans 40% (n=26) et d'irritabilité (21%, n=14). 14% des cas psychiatriques concernent un épisode maniaque (n=9), 8 cas d'excitabilité, 5 cas de nervosité pathologique et 5 dysphories. Dans 50% des cas, l'ensemble de ces complications survient dans le premier mois. Les syndromes déficitaires existent dans 30% (n=37), avec 70% (n=26) de dépression, 14% d'asthénie, 8% de somnolence et confusion. Dans 50% des cas, les dépressions surviennent dans les 4 premiers mois.

5.1.4.10 Les complications oculaires :

Quarante cinq (10,3%) patients développent dans leur suivi une cataracte potentiellement liée à la corticothérapie, puisqu'étant capsulaire postérieure, de stade chirurgical. Le délai de survenue est de 3 mois jusqu'à 208 mois (médiane 24 mois [13-36]). Ce type de cataracte ne paraît pas lié à la dose initiale de corticoïdes (dose brute ou dose rapportée au poids) (test de kolmogorov-smirnov: respectivement $p=0,26$ et $p=0,45$) ou celle à trois mois (test de kolmogorov-smirnov $p=0,49$).

Le glaucome chronique est une complication classique de la corticothérapie, survenant chez 13 patients dans les 7 premiers mois, (dont cinq au 4^e mois). Un seul cas de glaucome aigu est à retrouver.

Les autres atteintes sont 4 cas de dégénérescence maculaire liée à l'âge, 2 cas de kératite ponctuée, 2 décollements de rétine, 1 cas d'hémorragie du

vitré.

5.1.4.11 Les signes d'imprégnations cortisoniques :

Nous avons recueilli dans le suivi les signes de lipodystrophie (facies lunaire, aspect cushingoïde périphérique, fragilité cutanée avec hématomes, ecchymoses superficielles, purpura pétéchial) et l'existence de crampes.

Vingt sept pour cent (n=104) des patients ont un facies cushingoïde. La moitié des patients sont signalés dans les 3 premiers mois. La comparaison entre les échantillons qui ont ou non cet aspect, par un test de corrélation non paramétrique ne montre pas de différence en terme de dose initiale rapportée au poids (test de Kolmogorov $p=0,16$).

Vingt virgule sept pour cent (n=80) des patients présentent un aspect de fragilité cutanée. La médiane de constatation est de 3 mois [2-6]. La dose initiale n'est pas un élément prédictif ($p=0,54$ et odd ratio 1,05 non significatif).

L'aspect cushingoïde est signalé dans 19,37% des cas (n=75). Cet aspect doit être pondéré par le moment du premier signalement, qui correspond à la première consultation à laquelle cet aspect est mentionné sur le cahier de suivi et l'observation médicale. Les test de comparaison entre 2 échantillons ne montrent pas d'impact de la corticothérapie initiale (dose rapportée au poids).

Quatre pour cent des patients (n=15) se plaignent de crampes, cédant à la décroissance de la corticothérapie. Douze patients présentent cette symptomatologie dans les 2 premiers mois, de préférence vers les premiers quinze jours.

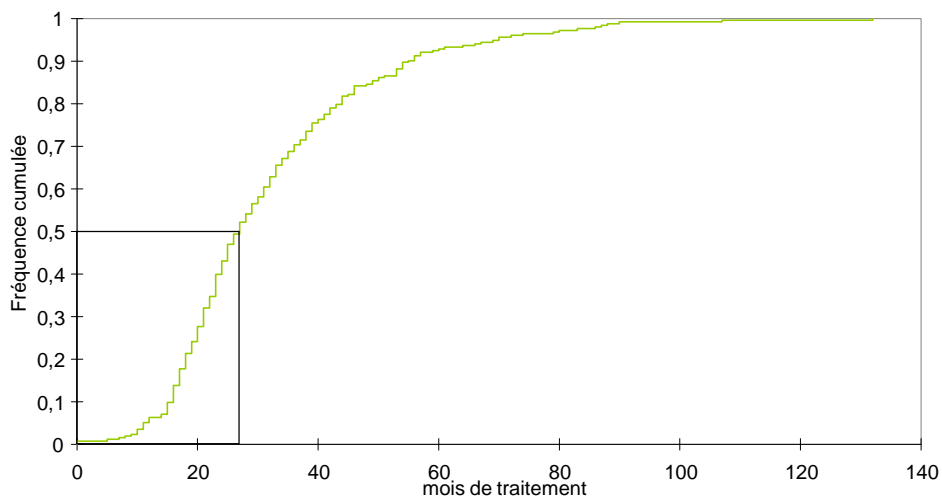
Pour les autres complications cutanées, on retrouve 2 cas de sueurs profuses, regressives à la diminution de la posologie, 2 cas d'acné et d'alopécie et 1 cas d'hypertrichose.

6. OBJECTIF SECONDAIRE: REPRISE ÉVOLUTIVE, RECHUTE ET GUÉRISON:

6.1 Taux de guérison :

Deux cent cinquante sept (66,4%) patients vont obtenir à l'échéance du 31/10/2012 une guérison de leur maladie, c'est-à-dire ne nécessitant plus de traitement.

La durée de traitement varie, fonction essentiellement du risque de rechute et de reprise évolutive. Elle est en moyenne de 32 mois $\pm 17,1$, avec une médiane de 27 mois [19-37]. Le graphe 17 illustre ceci. Il n'existe pas de différence significative entre les décennies de la date du diagnostic ($p=0,55$).



Graph 17 fréquence cumulée du taux de guérison en fonction de la durée de traitement

6.2 Le reprise évolutive

6.2.1 Analyse descriptive:

Quarante pour cent ($n=155$) des patients vont expérimenter au moins une reprise évolutive dans leur traitement.

Le maximum du nombre de reprise évolutive par patient est de 7 que nous avons pu recenser. Nous avons exclu les reprises minimales, lorsque notamment le syndrome inflammatoire seul réaugmente de manière peu

significative ou lorsque le patient a une symptomatologie douteuse, à postériori non en liaison avec une reprise de la maladie. En effectif cumulé, on observe 285 événements. Tout ceci est illustré dans le tableau 22.

Tableau 22 reprises évolutives, répartition dans la population

	1°reprise évolutive	2° reprise évolutive	3°reprise évolutive	4°reprise évolutive	5°reprise évolutive	6°reprise évolutive	7°reprise évolutive
effectif	155	67	33	18	11	5	3
% de la pop générale	40,05%	17,31%	8,53%	4,65%	2,84%	1,29%	0,78%
% des reprise évolutive	100,00%	43,23%	21,29%	11,61%	7,10%	3,23%	1,94%

Soixante seize virgule sept pour cent (n=119) des reprises évolutives présentant un syndrome inflammatoire. Si une analyse en sous groupe est réalisée en fonction de chaque rang de reprise évolutive, on constate qu'initialement, à la première reprise évolutive, on observe 81,9%, à la 2° 77,6%, à la 3° 57,6%, la 4° 61,1%, 5° 63,6% et 6° et 7° 100% de syndrome inflammatoire biologique associé.

6.2.1.1 quand surviennent les premières reprises évolutives ?

Le délai minimal se situe à 6 jours, en particulier lorsqu'il existe une reprise évolutive précoce, les causes sont multiples, soit une complication ischémique de la maladie de Horton secondaire soit et surtout une inobservance avec parfois des complications désastreuses. On observe un pic précoce entre le 1° et 5° mois et ensuite un 2° pic aux alentours du 24° mois. La moyenne de la première reprise évolutive est de 12 mois et la médiane de 8 mois.

6.2.1.2 Expression de la reprise évolutive :

Il existe des signes généraux dans 10% des reprises évolutives (n=28), des myalgies dans 4,5% (n=13), et des oedèmes dans 1,4% (n=4).

L'expression rhumatologique est marqué par 23,8% (n=68) de pseudopolyarthrite rhizomélique et 3,15% (n=9) de monoarthrite.

Au plan céphalique: 29,37% (n=84) des reprises évolutives présentent des céphalées, 1,75% (n=5) ont un accident vasculaire cérébral. 1,4% (n=4) des incidents sont des confusion et 1,4% une algie faciale. Un pour cent (n=3) auront une hyperesthésie céphalique.

L'expression cardiologique d'infarctus survient dans 0,7% des reprises (n=2) , avec une même proportion d'angor (n=2).

Au plan biologique, dans 21% (n=81) des cas, il n'est observée qu'un syndrome inflammatoire isolé. Par ailleurs, 1,4% (n=4) ont un bilan hépatique perturbé et 4,2% (n=12) vont avoir une augmentation ou apparition des facteurs anti-cardiolipine.

Au plan vasculaire, 2,1% (n=6) des reprises se présentent comme une artérite temporale, 3% (n=9) par une atteinte vasculaire des membres supérieurs, 1% (n=3) par une aortite, et 0,7% (n=2) par une artérite des membres inférieurs.

Au plan oculaire, 3,85% (n=11) des reprises se manifestent par des signes visuels transitoires et 2,45% (n=7) par une amaurose permanente.

Enfin, les signes ORL (douleur à l'ouverture de la bouche, dysphagie, claudication de la bouche) sont présents dans 10,5% (n=30)

6.2.1.3 la dose de corticothérapie lors de la 1^o reprise:

La dose lors de la première reprise évolutive est en moyenne de 12 mg par jour \pm 8,44 mg/jour et 50% des patients ont plus de 9mg/jour.

6.2.1.4 Quelle est la dose de corticoïdes mise en place ?

Elle est en moyenne de 15,8mg/jour \pm 12mg et 50% des patients ont une dose inférieure à 11mg/jour. La dose maximale est de 80mg/jour.

Si le calcul du pourcentage d'augmentation est réalisé, la moyenne à 134% \pm 112.

Il convient d'ajouter à cette dose dans 43% des boli intra-veineux et dans 13% la mise en place d'un traitement d'épargne cortisonique.

6.2.2 Analyse des facteurs de risque

En analyse univariée, les critères et le résultat de cette analyse sont représentés dans le tableau 23

Tableau 23 analyse univariée des facteurs impliqués dans la survenue des reprises évolutives

variable	p	odd ratio	intervalle de confiance
âge	0,0385	0,97	[0,95-0,99]
Sexe masculin	0,13	0,72	[0,47-1,1]
CRP	0,3353	1,4	[0,71-2,75]
dose à 3 mois	0,0453	1,04	[1,01-1,07]
diabète de novo	0,0015	3,21	[1,56-6,59]
Ostéoporose induite	0,0149	2,74	[1,22-6,15]

En analyse multivariée, l'existence d'une diabète de novo est un facteur de risque alors que le sexe masculin et le grand âge semblent protecteurs. Ceci est représenté dans le tableau final 18, tableau issu du modèle final par régression logistique des facteurs de survenue des reprises évolutives.

Tableau 24 tableau du modèle final de l'analyse multivariée par régression logistique des facteurs de reprises évolutives

variable	p	odd ratio	intervalle de confiance
âge	0,0095	0,94	[0,9-0,99]
diabète de novo	0,0031	3,12	[1,47-6,63]
Sexe masculin	0,0019	0,35	[0,18-0,68]

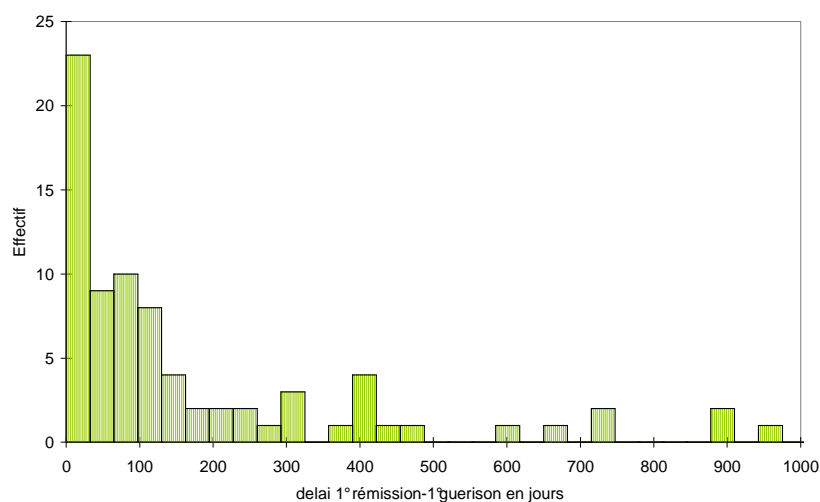
6.3 Les rechutes :

6.3.1 Analyse descriptive:

Vingt et un virgule sept pour cent (n=84) des patients vont connaître une rechute durant leur vie. Cette rechute survient après un traitement premier qui dure en moyenne 25,4 mois avec une médiane à 23 mois et un minimum de 5 mois. Il n'y a pas de différence significative entre les patients non rechuteurs et rechuteurs en terme d'âge, sexe. 13 patients vont présenter une 2^o rechute, et un seul patient va présenter une 3^o et 4^o rechute. Au total, on dénombre 100 événements.

6.3.1.1 Délai de survenue pour la première rechute:

Cette rechute survient en moyenne 348,67 jours \pm 829 après la première guérison, ce qui représente quasiment un an. Avec un maximum de 6425 jours et un minimum de 3 jours, la médiane est de 100 jours [30-312]. Tout ceci est illustré dans le graphe 18.



Graphe 18 délai de rechute après la 1^o guérison

Les rechutes ultérieures surviennent dans les 5 jours minimum à 2913 jours au maximum. La médiane est de 138 jours. Il n'y a pas de différence significative entre la première rechute et les suivantes en terme de délai ($p=0,72$).

6.3.1.2 Expression clinique et biologique:

Dans 11% ($n=11$), les patients présentent des signes généraux.

Au niveau céphalique, 21% ($n=21$) des cas présentent des céphalées et 7% des signes cliniques d'artérite temporale.

Au plan biologique, 10% ($n=10$) des patients ont des modifications du taux des anti-cardiolipines et 52% ($n=52$) ont un syndrome inflammatoire. En revanche 21% ($n=21$) des patients ont un syndrome inflammatoire isolé.

Au plan rhumatologique, 44% ($n=44$) des rechutes expriment une PPR, 4% ($n=4$) une arthrite, 10% ($n=10$) de myalgies et 1% de syndrome canalaire carpien.

Six pour cent (n=6) des cas présentent des signes ORL (claudication, douleur à l'ouverture buccale, dysphagie) et 3% ont des algies faciales.

Au niveau visuel, 5% (n=5) ont des signes visuels transitoires, 3% (n=3) des douleurs oculaires et 2% (n=2) une diplopie, mais aucun une maurose permanente.

Au plan vasculaire et cardiologique, 1% (n=1) présente une coronarite aigue, 1 cas (=1%) un anévrysme aortique. La rechute se manifeste dans 6% (n=6) par une artérite du membre supérieurs et dans 3% (n=3) par une artériopathie des membres inférieurs.

6.3.1.3 Dose de corticoïde lors de la première rechute:

Le dose de la rechute est en majorité de 10mg et la deuxième dose la plus fréquente est de 20mg. Quatre patients bénéficient d'une association à un traitement d'épargne cortisonique (deux cas embrel, un cas disulone) et un seul d'un bolus de corticoïdes constatant qu'il existait une rechute prouvée histologiquement.

La dose minimale est de 1mg et au maximum de 60mg/jour, sans lien avec le poids.

6.3.1.4 Durée de traitement après la première rechute:

La durée du traitement après rechute varie entre un mois avec un décès, jusqu'à 117mois, avec une médiane à 14mois [9-22]. Pour les rechutes ultérieures, la durée de traitement est augmentée, avec une médiane de 23 mois mais sans significativité (p=0,57).

Seuls 15,47% des patients vont présenter une rechute ultérieure, avec donc 84,5% des patients obtenant une guérison.

6.3.2 Analyse des facteurs de risque de rechute:

En analyse univariée, les critères et le résultat de cette analyse sont représentés dans le tableau 24.

Tableau 25 analyse univariée des facteurs de risque de rechute

variable	p	odd ratio	intervalle
----------	---	-----------	------------

			de confiance
âge	0,0077	0,96	0,93-0,99
sexe	0,44284	0,81	0,49-1,36
CRP anormale	0,1165	2,17	0,82-5,73
période attaque	0,3695	0,99	0,96-1,01
dose à 3mois	0,5556	1,01	0,97-1,05
durée du 1 ^o traitement	0,0008	0,98	0,97-0,99
dose à 12 mois	0,1377	0,96	0,9-1,01
dose à 6 mois	0,9755	1	0,96-1,03
diabète de novo	0,6885	0,85	0,38-1,91
ostéoporose	0,5576	1,31	0,53-3,21
cardiopathie per traitement	0,894	0,17	0,02-1,31
atteinte visuelle du suivi accidents vasculaires cérébraux ischémiques per traitement	0,5772	1,32	0,5-3,45
	0,4948	1,4	0,53-3,71

En analyse multivariée, aucun facteur n'est apparu comme significatif.

DISCUSSION

1. SCHÉMA D'ÉTUDE

1.1 analyse de la méthode:

Tout d'abord, rappelons qu'il s'agit d'une des plus grandes études monocentriques de la littérature française et mondiale par extension de part l'effectif et l'ensemble des paramètres recensés. En effet, la majorité des études sont aujourd'hui en terme de morbi-mortalité des études multi-centriques comme en Norvège. En revanche, à Lugo, [398] notamment, ce sont des recueils monocentriques avec des effectifs comparables.

Actuellement peu d'études peuvent à ce titre en terme d'effectifs monocentriques montrer un tel suivi sur 34 années au maximum. Ce suivi est peu comparable bien entendu aux études suédoises et norvégiennes qui possèdent des suivis qui vont jusqu'à 50 ans avec des recueils facilités dans les données. L'équipe de Limoges possède depuis longtemps des effectifs notables avec des cohortes retrospectives toujours extensives qui en font un travail rétrospectif ou de cohorte historique intéressant. Ceci ajoute une dimension de sérieux au suivi.

Le cahier de recueil est un outil qui pose plusieurs avantages et problèmes : il s'agit d'un outil facilement maniable pour le diagnostic, permettant d'entrer de grandes quantités de données épidémiologiques. A ce sujet, la conception rigoureuse au plan clinique et biologique, permet lorsque le diagnostic est évoqué de n'oublier aucune atteinte, limitant ainsi les biais liés à l'interrogatoire. Ceci peut ainsi expliquer que certains signes apparaissent de manière plus fréquente (par exemple la toux). La partie du suivi permet d'augmenter la puissance de cet outil en le transformant en outil prospectif. Le problème majeur est l'observance des différents interlocuteurs médicaux face à ce recueil parfois long des patients et cahotique. Quelques résultats, comme les signes cutanés de la corticothérapies ne sont pas recueillis spécifiquement.

Nous avons en conséquence dû reprendre l'intégrale des données et dossiers médicaux de la cohorte Hortolim afin de parfaire le suivi de

chaque patient à l'intérieur du service. L'ensemble des paramètres que nous avons recueilli et avons fait part dans cet ouvrage ont été sélectionnés et mis en forme dans le tableur.

La deuxième partie du suivi est émaillée de différents problèmes qui rendent l'interprétation des résultats plus fragile. En effet, lorsque le suivi entre 1 et 5 ans après obtention de la guérison s'arrête dans le service, le relai de la surveillance s'effectue par les médecins généralistes. Ceci est un élément majeur de biais d'information, car tous les médecins généralistes ne sont pas vivants eux-mêmes et d'autre part, ne peuvent pas eu égard à leurs systèmes d'informations médicales donner des informations fiables et durables dans le temps de suivi. Ainsi certains patients ont plus de 20 ans de suivi encore vivants et rassembler tout le suivi médical s'avère précaire et ardu, avec nombreux liens téléphoniques nécessaires pour vérifier les informations. L'utilisation de systèmes internes au CHU a permis de faire le lien parfois tenu, comptant sur le fait d'un suivi correct par le patient dans le CHU d'origine. Les 55 perdus de vue sont ainsi obtenus par le fait qu'il n'y ait pas de données de décès de façon administrative, et que nous ne pouvions pas donner d'information médicale.

1.2 La population étudiée :

La cohorte Hortolim est typique des maladies de Horton avec un sex ratio de 1,67 :1 et une moyenne d'âge de 75 ans. Ceci permet de voir que le sex ratio n'est pas identique à ceux de la majorité des études américaines, étant plus bas, en s'approchant plutôt de celui du Japon. [9][20][22][23]. L'âge moyen ou médian de survenue de la maladie de Horton est en accord avec celui de la population nord américaine et européenne du nord, confirmant la différence de recrutement avec les populations italiennes. Ce résultat peut néanmoins faire se poser la question face à une population limousine de façon historique plus âgée que la population française. Ceci explique qu'il ne peut y avoir d'extrapolation fiable des résultats obtenus en terme de mortalité à la population générale.

Notre étude est basée sur le fait d'un recrutement non sélectionné initial prospectif, en suivant la probabilité de maladie de Horton face à la clinique présentée par chaque patient. Il n'y a donc pas de biais de sélection sur le résultat de la BAT, comme de nombreuses études de morbi-mortalité. [398][401][407][415]

En revanche notre hôpital est un centre de soins tertiaire ce qui constitue un biais de sélection car nombre de patients se font suivre dans différents services, que ce soit des services d'hôpitaux périphériques (dits structures secondaires) de médecine interne mais aussi des professionnels tels que des rhumatologues ou des gériatres. Ceci contribue au fait que nous n'avons pas calculé d'incidence annuelle de cette maladie. On estime dans notre région que seuls 30 à 40% des patients sont diagnostiqués dans notre service. De cette manière nous ne pouvons en aucun cas dire que cet effectif est représentatif de l'ensemble des maladies de Horton de la région Haute-vienne. Dans l'appréciation de cette population sélectionnée, plusieurs éléments viennent ajouter de l'intérêt à cette étude : la population vient de plusieurs territoires géographiques limitrophes au Limousin, en particulier le département de l'Allier. Ceci apporte un biais de confusion face au caractère spécifique de la population limousine. D'autre part, le caractère de centre tertiaire de soins amène des patients qui sont soit en difficultés thérapeutiques par nos confrères, ces derniers n'étant pas inclus ici, soit des patients initialement plus graves. Il existe aussi des patients directement adressés par nos confrères médecins généralistes. Enfin, nous rappelons que les patients ne sont inclus initialement que s'ils sont traités dans le service durant le premier mois au maximum de traitement.

Comme nous l'ont montré au travers de ce travail les données épidémiologiques en terme d'âge ou de sex ratio, il existe néanmoins une certaine cohésion avec les résultats épidémiologiques de la littérature.

Les critères d'inclusion des patients sont un faisceau des caractéristiques clinico-biologiques et anatomo-pathologiques. Ainsi lors de l'inclusion, sont exclus systématiquement tous les patients ayant un ensemble syndromique peu fiable, ceci pouvant être un biais. Nous remarquons par ailleurs les critères ACR : 91,2% ont plus de 3 critères ACR. Cependant l'ensemble des patients un nombre de critères ACR ont des arguments clinico-biologique ou anatomopathologiques suffisants pour conclure à une maladie de Horton. L'évolution est ensuite un argument majeur.

L'aspect de ruralité/urbanisme a un intérêt car les données ressortant de cette étude démontrent qu'il existe comme dans l'étude de Reinhold Keller [41] une prédominance urbaine de cette maladie au moment du diagnostic avec un rapport ville/ruralité de 1,74 dans notre cohorte.

L'autre aspect épidémiologique est l'étude de l'habitat de naissance car on retrouve 3 familles de maladie de Horton, pouvant avoir un lien avec l'habitat de naissance, en particulier l'aspect frère -soeur ou l'aspect de mère-père et fille. Le rapport ruralité/ urbanisme n'est plus aussi souligné. Il n'y a aucune explications ressortant de nos études et recherches, notamment nous n'avions pas accès au génotypages pour ces familles.

Enfin l'aspect saisonnier ressort de manière spécifique avec une augmentation printannière et une diminution automnale. Ceci corrobore les plus fortes prévalences dans nos pays d'Europe du Sud au printemps, contrairement aux pays nordiques. Comme remarqué, cette variation est intéressante mais difficile à analyser car certains patients ont des symptômes typiques évolutifs depuis des mois, avec parfois des rémissions spontanées, ce qui peut limiter la considération saisonnière. Nous n'avons pas pris ici le parti de réaliser une analyse sur le début des symptômes, comme certains auteurs l'avaient fait [26][30], auparavant, car bien que ces données aient été recueillies, la fiabilité de celles-ci est faible. Certains patients évoquent des dates variant suivant le professionnel rencontré auparavant et au cours de l'hospitalisation. Nous avons donc choisi de nous en abstenir.

Comme nous l'avons fait remarqué, le taux de cancers est de 21,1% dans notre population sur les 30 années de suivi, sachant que les dates des cancers s'échelonnent sur 31 ans. La comparaison avec les statistiques présentées sur le site de l'ORS limousin montrait une même incidence.

D'autres éléments ont tendance à être en faveur d'une population tirée de la population générale. D'une part, le sex ratio est plus faible que dans les études précédentes générales et multicentriques, s'approchant de celui de la population générale limousine (1,42 avec le recensement de 2004 sur la population de plus de 65 ans). L'étude de la profession initiale apporte un argument supplémentaire non négligeable car le pourcentage d'agriculteurs est semblable à celui de la population limousine.

Tous ces éléments d'anamnèse apportent plus de crédibilité aux résultats, sur la représentativité de la cohorte par rapport à la population générale.

Sur les facteurs de risque cardio-vasculaires, des différences importantes en terme de prévalence des facteurs de risque apparaissent. A ce niveau le diabète est plus fréquent au moment du diagnostic que dans la population générale du limousin (10,3% contre 4,7%). Cette

différence paraît significative et de même on note une faible prévalence de l'obésité et du surpoids. Pour le tabac, cela reste semblable hormis le fait d'une très faible prévalence des cancers tabaco-induits.

1.3 Les caractéristiques cliniques :

Les résultats concernant les signes généraux sont intéressants car nous constatons dans notre série une moindre prévalence des signes généraux que dans les séries classiques [43]. En revanche peu d'études comparent à ce jour la perte de poids de manière précise et il convient d'observer que 50% des patients perdent plus de 3% du poids du corps. Treize virgule quatre pour cent des patients perdent plus de 10% du poids du corps, ce qui s'approche de ce qui est observé par P.Duhaut [43], tout en restant significativement inférieur.

Pour le reste des observations, les prévalences sont moindres, notamment pour les signes temporeux. Ceci peut être interprété comme le fait d'un recrutement large sans biais de sélection initial.

En contrepartie, les myalgies sont ici isolées de manière spécifique, avec une fréquence de 17,4%, en raison de la présence de ce critère dans notre cahier de recueil. Cette symptomatologie est mal connue et décrite dans une seule étude [48]. Cette manifestation fréquente dans notre série doit être un signe important sur lequel il conviendrait à l'avenir d'investiguer au mieux la cause.

Les atteintes vasculaires méritent une attention particulière : mis à part le fait d'un biais de recrutement de l'ensemble des études courantes concernant les atteintes vasculaires [107][108], les fréquences sont en accord sur l'ensemble des symptômes et signes présentés. On peut remarquer, avec une modération compte tenu des effectifs faibles, mais significatifs de 33 patients, de la plus forte prévalence des atteintes humérales dans 8,5%. Un signe vient s'ajouter à tous les autres non décrit jusqu'alors, l'existence d'un livedo. Ce signe fait poser de nombreuses questions car il est le signe de l'atteinte de la micro-circulation, qui n'est normalement pas atteinte ou bien d'un versant ischémique chronique des membres. D'autre part, le livedo n'était pas associé lorsqu'il existe à une atteinte ischémique aiguë. L'atteinte des artérioles est illustrée par l'atteinte choroidienne ou de l'artère ciliaire-

rétinienne, dont nous avons présenté un cas, atteinte déjà remarquée par Hayreh[74]. Les investigations réalisées observent des sténoses des artères mésentériques et du tronc coeliaque, qui sont des lésions exceptionnelles, entrant dans le cadre de l'aortite.

Les oedèmes cervico-faciaux sont une caractéristique depuis longtemps exprimés dans la littérature par notre équipe de Limoges [53]. Ces signes paraissent surprenants et ne sont pas associés systématiquement à une atteinte carotidienne ou des branches. En revanche ce travail met en valeur que ce signe est plus fréquent que cité dans la bibliographie avec une prévalence montant à 10,3%. L'explication est difficile à élaborer car il n'y a pas d'atteinte des vaisseaux lymphatiques ou veineux dans cette maladie. Peut-il néanmoins y avoir une atteinte indirecte de ces vaisseaux par l'artère inflammée, par compression ? L'examen par écho-doppler n'apporte pas les réponses ici notamment en terme de thrombose par exemple.

1.4 Aspects para-cliniques :

Tout d'abord la biospie de l'artère temporale est l'acte fondateur de la maladie de Horton. Dans notre série, 72,9% des patients ont une biopsie de l'artère temporale positive, ce qui est cohésif par rapport aux études classiques [411][413]. Je dirais que notre étude prend en compte la probabilité clinique et comme les recommandations le souhaitent, la réalisation de la biopsie de l'artère temporale reste un argument supplémentaire de poids lorsqu'elle est positive pour le diagnostic. Les biopsies temporales négatives sont un sujet de discussion. Comme nous l'avons déjà souligné dans la description des échantillons, la taille de la biopsie de l'artère temporale paraît capitale plus que le délai de réalisation et on s'aperçoit que les tailles sont souvent plus faibles dans le groupe des biopsies négatives. De plus, de nombreuses observations mettent en évidence des skip lésions, ce qui complexifie le résultat, prouvant qu'un résultat négatif n'exclue en aucun cas la maladie de Horton.

L'analyse des tailles du prélèvement permet de voir plusieurs aspects : la taille était très importante dans les années 1980, ce qui est justifié par le chirurgien ophtalmologiste collaborateur du service, qui souhaitait prendre des prélèvements de taille importantes, à tel point que la taille maximale

est de 60mm environs. Actuellement au vu des données de la littérature, le prélèvement est proche de ce que recommandent les experts (taille 20mm). Cinq patients ont une atteinte comme décrite dans la partie bibliographique des vasa -vasorum avec en relief des photos qui sont prises sur un des patients inclus dans notre cohorte. Les biopsies de l'artère temporale positives présentent dans 52,9% des cellules géantes, ce qui reste une forte prévalence [278].

Deuxièmement, l'imagerie est un élément important d'exploration, qui est parfois difficile à avoir en première intention, avant la mise sous corticoïde. Le faible taux de positivité peut ainsi s'expliquer. La faible prévalence du signe du halo doit faire poser la question de la réelle prévalence ou encore de la réalisation de cet examen par l'opérateur. Cet examen est opérateur dépendant. Il est concevable que ce signe soit difficile à dépister, ceci étant soumis également à l'instrument. Nous n'avons pas la même positivité que dans les équipes allemandes [295], mais nous avons choisi de répertorier plusieurs critères comme la disparition de la diastolique qui est un facteur ischémique. En comparaison avec la vascularisation foétale, la disparition de la diastolique est un facteur important de souffrance tissulaire. Dans notre série aucun cas d'amaurose n'est associé de manière significative à un critère spécifique en doppler. Nombre d'examens sont considérés comme normaux, alors que la biopsie de l'artère temporale est positive par exemple et en conséquence nous ne pouvons être aussi optimiste que les équipes du Pr SMITH [297], quant au remplacement de la biopsie par l'imagerie. Nous avons voulu savoir s'il existait une aussi bonne corrélation entre les examens. Il existe un lien entre les résultats de la biopsie et de l'échodoppler car l'odd ratio est calculé à 3,212 [1,858-5,552], avec un $p < 0,00001$. Dans 46%, on observe une concordance entre les 2 examens. Il ne semble pas sage dans l'état actuel de nos résultats de réaliser l'un ou l'autre de ces examens car dans 19,1% les 2 examens sont négatifs alors que le diagnostic est probable.

Pour le PET-scanner, il me semble être utile de refaire le point sur l'utilisation de cet examen, irradiant et dont le cout est nettement plus élevé que les autres examens, mais dont le potentiel informatif est unique à ce jour, permettant d'étudier l'hypermétabolisme vasculaire. Le mode de recrutement des patients ayant un PET-scanner concerne quasi-exclusivement des formes systémiques de la maladie de Horton. Pour le

reste des indications, il existait un point d'appel vasculaire comme les souffles. Cet examen apporte une dimension intéressante à l'exploration de la maladie de Horton car il existe comme chacun le sait des aortites silencieuses, avec un pronostic parfois gravissime. Il n'est pas indiqué de réaliser des PET-scan à tous les patients nouvellement diagnostiqués mais dans des formes systémiques sévères, cela peut permettre de redresser le bilan lésionnel de la maladie, avec mise en place d'un traitement plus intensif initial.

1.5 Aspects para-cliniques : biologie

Tout d'abord, les paramètres inflammatoires sont incontournables dans notre analyse. La vitesse de sédimentation est inférieure au seuil fixé par les critères ACR dans 15,2%. La VS est inférieure à 20mm pour seulement 5 patients. Enfin, la dissociation entre les 2 paramètres inflammatoires est présente dans 17,1% des cas, ce qui semble plus important que dans les études précédentes [141][142][143].

Les résultats de la NFS amènent à questions. La faible proportion de la lymphopénie dans la cohorte est un sujet de curiosité. En effet, la personne âgée est souvent dénutrie avec une lymphopénie CD4+ et d'autre part, on observe dans les granulomatoses une diminution fréquente des CD8 et une augmentation des CD4+ tissulaires, contrastant avec une diminution des CD4+ sanguin. Dans ce contexte hyper-inflammatoire, associée à une dénutrition, sans carences en folates et vitamine B12, nous devrions observer une lymphopénie en plus forte fréquence. Nous constatons seulement 40% des patients qui ont un taux inférieur à 1500/mm³ et ceci à ce jour n'est pas expliqué. L'hypothèse des cytokines en particulier est possible car on observe une réponse Th1 qui augmente la prolifération des lymphocytes. Toutefois des investigations spécifiques pourraient être utiles afin de vérifier les sous-types exacts qui se modifient en comparaison avec des personnes âgées [483].

Le bilan lipidique est l'autre aspect biologique qui nous a surpris chez les personnes âgées avec notamment une triglycéridémie dans les limites basses de la normale. Peu d'explications hormis le fait d'une dénutrition et d'un hypermétabolisme sont apportées. Cet élément est intéressant car non décrit dans la littérature précédente. Ce facteur est peut-être un marqueur qui pourrait montrer ultérieurement un risque particulier en terme de sévérité de la maladie ou d'un risque particulier,

mais que n'avons pas pu étudier spécifiquement pour des raisons d'effectifs dans l'ensemble des complications.

2. OBJECTIF PRIMAIRE : LA MORTALITÉ

2.1 Evaluation du recueil:

Nous avons un effectif plus large que les études précédentes avec un suivi s'étalant jusqu'à 30 ans pour certains. Nous avons pu calculer la survie mais cela est à pondérer avec d'une part un risque de surestimation de la survie, compte tenu des perdus de vue et d'autre part, la comparaison avec la population générale ne s'effectue que sur la base des données fournies par l'ORS.

Les informations liées au décès sont criticables mais nous avons essayé d'optimiser ces données. En effet, ces données sont extraites pour la plupart des registres de mairie de naissance ou du système informatique hospitalier, dans lequel ces informations sont présentes, de même que sur les lettres et courriers reçus ou envoyés. Nous avons pu rencontrer de nombreuses difficultés car certaines mairies n'avaient pas accès rapidement aux données de décès, notamment dans les petits villages et parfois nous avons du recourir aux indications de la sécurité sociale pour avoir certaines données. Les médecins traitants ont pu jouer un rôle déterminants dans de rares cas. Les patients dont nous n'avons pas eu la preuve ne sont pas considérés comme décédés, malgré l'âge parfois pittoresque actuel.

2.2 En terme d'étiologies des décès:

Le fait marquant de l'étude des étiologies de décès reste que les causes carcinologiques sont au même rang que les causes cardio-vasculaires. Notre étude démontre aussi qu'il existe une faible prévalence des causes cérébrales (9% seulement). Ceci va à l'encontre des études de Crow ou de Uddhammar [407][414] lesquels avaient une forte prévalence des causes cardio-vasculaires et cérébrales mais dans le même sens que l'étude de Matesson [409] et de Jonasson [418]. Le surrisque de décès lié aux néoplasies illustré dans notre étude est concordant avec Matesson.

D'autre part, deux causes ressortent avec les pathologies infectieuses (dans 15,5%) et surtout les syndromes de glissement et de grabatisation (dans 24,5%). Ceci apporte à notre avis une lumière sur ces causes curables mais spécifiques de part leur gravité chez la personne âgée. Les différences d'étiologie en terme de démence et syndrome de glissement peut s'expliquer par des différences de recrutement de notre région, qui est une des plus vieille région de France. Contrairement à l'étude de Gonzalez-Gay [398] notamment, les proportions d'âge différent sensiblement avec présence dans notre cohorte de patients grandement âgés. Ceci expose à un plus fort risque de démence dégénérative. De plus la présence d'une démence expose à ne pas être inclus dans certaines études, où il est nécessaire d'avoir un suivi rigoureux et un consentement compris. Ceci peut expliquer que cette cause soit plus représentée.

Seul treize virgule deux pour cent des patients n'ont pas de causes bien identifiées. Ceci est proche de ce que retrouve Matesson avec ses 8,2% de causes inconnues [409].

D'autre part, la part imputable au traitement est de 21,1% des cas, ce qui est important malgré tout et peu décrit dans l'ensemble des études de manière précise.

2.3 En terme de médiane de survie,

Notre cohorte Hortolim se situe à 6 ans. Nous atteignons le seuil de 32% à 10 ans.

Ces seuils sont plus bas que dans l'étude de Neshar [404] ou de Salvarani [411] mais, avec comme problème principal la faible durée de suivi (maximal à 15 ans avec une médiane de 3 ans) ou au contraire supérieurs à l'étude de Ninan [401], ces deux études ayant peu d'effectifs. Les résultats sont avoisinants de ce que retrouve Crow [407]. Il convient également de constater que nombre d'études anciennes dont celle de Bengtsson [399] peuvent avoir des biais, comportant les pseudo-polyarthrites rhizoméliques dans leur effectif.

Les analyses propectives sont peu nombreuses mais apportent plus de légitimité au travail, ce que nous n'avons pas pu faire dans notre cohorte. Ainsi, Matesson [409] dans son étude observe une mortalité de 20% à 5 ans, avec comme seul problème de ce genre d'étude la durée de suivi, qui ne peut excéder pour des problèmes de cout et de logistique quelques

années.

2.4 En terme de surmortalité:

Notre étude observe une SMR de 1,12 de manière significative [1,09;1,16]. Ceci signifie donc qu'il existe une très faible augmentation de la mortalité dans notre population par rapport à la population du Limousin. Ce résultat a été obtenu par standardisation indirecte par rapport aux données fournies par l'ORS Limousin.

En rapport avec la littérature, notre cohorte correspond aux études les plus récentes, ne mettant pas en évidence une forte surmortalité, comme celle de Jonasson [418] ou de Nordborg[402]. Dans l'ensemble des études ne donant pas de surmortalité, la comparaison se fait par rapport à une population appariée, ce qui amène une plus grande puissance aux résultats [401][407]. En rétrospectif, ces 2 dernières études utilisent des rapports d'effectifs de 1/100.

Nous n'avons pas pu réaliser une comparaison avec la population limousine par manque de temps et d'effectifs adéquats. Cela pourrait à l'avenir devenir une extension de ce travail.

2.5 Analyse des facteurs de risque:

Cette analyse en univarié ne fait apparaître que les facteurs d'intérêt avec suffisamment de pertinence statistique pour que les variables puissent faire l'objet ensuite d'une analyse multivariée. L'ensemble des critères cliniques et biologiques ont ainsi été testés, en éliminant les critères ayant peu d'effectifs ou d'emblée aucune significativité. N'apparaissent donc pas dans le premier tableau 8 certains critères comme la thrombocytose ou l'anémie, ou encore la présence d'une amaurose permanente au diagnostic. Ces variables ont été testées mais n'ont pu être utilisées ensuite pour ces raisons.

Toutes les variables connues ou supposées par les précédentes études entrer comme facteur de risque ou protecteur ont été testées.

Dans l'analyse univariée, les facteurs apparaissant protecteurs d'une mortalité sont les antécédents d'hypertension artérielle, les dyslipémies,

les signes physiques d'artérite temporale et la CRP élevée au diagnostic. Le facteur aggravant serait l'âge.

Dans l'analyse multivariée, les facteurs retenus comme significatifs, et ayant éliminés toute association entre les facteurs sont:

- Facteur de risque : le grand âge. L'association est étroite et très significative, avec un $p < 0,0001$. Ce facteur n'a pourtant pas un impact majeur comme en témoigne l'odd ratio à 1,15. Ce facteur est expliqué car la population étant déjà âgée va avoir une mortalité plus importante si les patients sont plus âgés. Ceci rejoint l'étude de LIOZON [397].

- Facteur de risque : la dose de corticoïde à 3 mois. Ce facteur de risque a une significativité $p = 0,0086$ et le lien avec la mortalité semble modéré (OR 1,06). Cela signifie qu'une dose élevée à 3 mois est protectrice. Par là, on peut expliquer qu'une dose de corticoïdes plus élevée entraîne une durée de traitement nécessairement plus importante. Paradoxalement, alors que cela pourrait entraîner une morbidité plus importante [406] [419], cela pourrait s'expliquer par le fait d'une meilleure prévention des complications ischémiques liées à l'artérite. Cela peut vouloir dire qu'une décroissance trop rapide augmente la mortalité. Cela incite donc à diminuer plus lentement la corticothérapie. C'est la seule étude de la littérature à apporter ce lien.

- Facteur protecteur : la CRP élevée. Ce facteur est protecteur de manière très significative avec un odd ratio à 0,29. Ceci rejoint en fait l'existence d'un syndrome inflammatoire au diagnostic, la CRP et la VS étant liée. Ce facteur est déjà constaté par Uddhammar [414]. L'explication paraît difficile à concevoir mis à part que le syndrome inflammatoire est un argument diagnostic majeur et donc que les patients sont aussi vite diagnostiqués qu'ils ont un syndrome inflammatoire, permettant d'avoir d'une part une prise en charge rapide, éliminant donc les complications initiales mais aussi limiter par ce biais l'apparition des morbidités liées aux plus fortes doses de corticoïdes lorsqu'il existe ces complications. Il n'y a aucune explication physiopathologique, en particulier cytokinique pour expliquer cela.

- Facteur protecteur : la présence de signes de l'artérite temporale physiques est un de ces facteurs avec un odd ratio de 0,52 significatif. Là encore ce facteur ne paraît pas lié à ce qui est communément admis mais peut être expliqué par le fait d'un diagnostic plus facile et plus précoce.

- Tous les autres facteurs de risque étudiés auparavant comme la cardiopathie ischémique comme antécédents sont négatifs, mais il existait dans notre cohorte un plus faible effectif. Il s'agit donc d'une manière rigoureuse d'étudier notre cohorte en terme de facteur de risque

que nous avons choisie.

3. OBJECTIF SECONDAIRE: COMPLICATIONS IMPUTABLES À LA MALADIE DE HORTON :

3.1 choix des variables étudiés:

Tout d'abord, il convient de remarquer que nous avons intégré dans ce chapitre l'ensemble des complications supposées être liées à la maladie de Horton. Cette supposition est fondée sur l'aspect d'observation dans les études de morbi-mortalité de ces complications, parfois précoces, pouvant alors faire suspecter une localisation de la maladie. Ainsi, les accidents vasculaires cérébraux sont inclus dans ce chapitre, autant que les coronaropathies, complications pourtant en liaison prédominante avec les facteurs de risque cardio-vasculaires. Ceci est un choix de notre travail pour simplifier les explications, sans pour autant avoir les preuves de ce que nous avançons.

A contrario, la plupart des complications ont fait l'objet de modifications thérapeutiques, ce qui explique aussi le fait que l'on ait pu les considérer comme des manifestations de la maladie. De ce fait toutes les analyses statistiques ont porté que sur les complications survenant pendant le traitement.

La question ne se pose en aucun cas pour les manifestations visuelles ou vasculaires pour lesquelles la littérature permet d'évaluer qu'il s'agit de la seule cause possible, en liaison ou non avec le traitement[431].

Enfin, seules trois types de complications ont fait l'objet d'une analyse statistique des facteurs impliqués dans la survenue de ces complications. C'est le sujet de l'objectif secondaire de ce travail. Ces trois éléments sont les accidents coronariens, vasculaires cérébraux ischémiques et les atteintes visuelles. Les autres complications n'ont pu faire l'objet de ce type d'analyse compte tenu de trop faibles effectifs dans notre cohorte Hortolim. Les analyses auraient donc été sujettes à controverse avec un manque de significativité.

3.2 Les complications cardiologiques:

3.2.1 Analyse épidémiologique

Vingt deux patients, soit 5,68%, présentent dans le suivi une complication ischémique.

Les complications ischémiques cardiaques sont un type de complications dans le suivi sur laquelle il existe une littérature concise mais qui démontre que ce type de complications sont liées parfois à la maladie. La difficulté est la faible proportion des autopsies permettant d'appuyer le fait d'une coronarite. Notre cohorte retrouve une proportion sans différence significative avec celle d'Andersson [413]. La différence avec la population générale n'a pu être évaluée ici compte tenu du faible effectif, mais les dernières études, comme celle de Gonzalez-Gay [398] ne montrent pas de surrisque de cette complication, qui pourrait impliquer un mécanisme plutôt non lié à la maladie de Horton. Tout comme dans les cas report, deux d'infarctus précoces sont présents dans notre cohorte, ce qui implique potentiellement la maladie mais aussi la corticothérapie. Pour cette dernière, la question de l'hyperagrégabilité induite par les corticoïdes peut être envisagée comme pour les autres complications mais on peut voir aussi chez ces personnes âgées un risque athéromatose plus important et un travail cardiaque augmenté par cette thérapeutique.

En terme de traitement, les patients reçoivent une augmentation de la corticothérapie ou la réalisation d'une intensification du traitement mais nécessite comme chacun le sait un traitement mécanique, la sténose ne disparaissant pas dans le temps. Les gestes endovasculaires sont moins fréquents dans notre série par rapport aux gestes chirurgicaux de pontages (61% environ).

3.2.2 Analyse des facteurs liés à cette complication:

De la même manière que l'analyse des facteurs de mortalité, nous avons testé l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaires, mais également de nombreuses variables de l'anamnèse et clinico-biologiques. Seules les variables d'intérêt apparaissent sur le tableau mais nous voyons qu'en analyse univariée, aucun élément n'est significatif en première analyse. Les autres facteurs n'apparaissant pas sont par exemple la thrombocytose, les antécédents de coronaropathie ou la dose de corticoïdes.

L'analyse multivariée par régression logistique permet de conforter ce résultat. Seule l'hypertension artérielle comme antécédent démontre qu'il s'agit d'un facteur aggravant avec un odd ratio à 2,64. En comparaison, avec l'étude de Gonzalez-Gay [450], nous ne retrouvant plus les facteurs comme l'âge, le sexe. L'impact des facteurs cardio-vasculaires est donc toujours présent.

3.3 Complications ischémiques cérébrales:

3.3.1 Aspect descriptif:

Tout d'abord, notre cohorte fait état de 22 patients, soit 5,7%, ayant eu ce type de complications lors du traitement. Je rappelle également que la moitié des accidents survient dans les 22 premiers mois. Ces résultats sont concordants avec ceux déjà observés dans la littérature. La distribution des atteintes à prédominance vertébro-basillaire vient conforter également l'étude de Pego-Reigosa [421].

Tout le problème est de connaître réellement s'il existe ou non un impact de la maladie de Horton fait en sorte que cette complication est similaire à la survenue de la cardiopathie ischémique. Les complications neurologiques sont des événements déjà bien connus dans une population âgée.

3.3.2 Aspect analytique:

L'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaires a été étudié mais également les mêmes facteurs que ceux utilisés dans la cardiopathie. Nous n'avons pu tester l'évolution des paramètres inflammatoires, comme le suggérer l'étude de Gonzalez-Gay [441], par manque de fiabilité de ces données, même si elles ont été recueillies dans le suivi.

En analyse multivariée, 3 variables intéressantes ressortent de cette étude, apportant des éléments supplémentaires:

- Facteur de risque : le tabagisme avec un odd ratio de 3,52 très significatif. Ce facteur cardio-vasculaire est essentiel et déjà connu par l'étude de Gonzalez-Gay [441]. C'est une variable déjà reconnue par les études de Framingham dans la population générale. Dans ces conditions, la part de la maladie de Horton paraît affaiblie.

- Facteur de risque : la présence d'un diabète cortico-induit. C'est la seule étude à retrouver l'impact de cette variable. L'imputabilité est possiblement expliquée par une probable plus grande sédentarité de ces personnes déjà âgées, ajoutant un facteur de risque supplémentaire

cardio-vasculaire. On observe l'absence de présence d'un antécédent de diabète mais ces deux variables sont liées de manière indirecte car ces personnes pouvaient avoir des intolérances au glucose préexistantes non dépistées ou un diabète, qui se révèlent à la mise en place de la corticothérapie. D'autre part, la présence de cette donnée fait supposer un impact supérieur de la corticothérapie au niveau de l'athéromatose. aucune étude n'a fait le lien de la survenue de cette complication avec le diabète cortico-induit dans les autres vascularites. On sait que la polyarthrite rhumatoïde apporte un surrisque d'accident cérébral par athéromatose accélérée mais sans que le diabète cortico-induit ne paraisse comme facteurs de risque [484].

- Facteur protecteur : les céphalées au diagnostic avec un odd ratio de 0,33. Ce facteur semble avoir une forte liaison au vu de l'intervalle de confiance. Ce signe rapporté dans notre cohorte trouve une explication difficile car nous pourrions nous attendre à ce que ce soit un facteur de risque par exemple, sachant les sténoses persistantes dans le suivi.

Tous les autres facteurs connus déjà étudiés par les équipes de Liozon préexistantes sur une partie uniquement de cette cohorte ne sont plus retrouvés mais ont été testés bien entendu [434]. Enfin, de manière surprenante même les manifestations transitoires visuelles n'interviennent pas dans le surrisque d'accident vasculaire cérébral. J'ajouterais que la lipoprotéine A avec un taux anormal a été testée mais n'apparaît pas car liée au risque cardio-vasculaire.

3.4 Les complications visuelles:

3.4.1 Explications descriptives:

Les complications ophtalmologiques sont les complications du suivi les plus décrites dans la littérature et qui font l'objet d'une attention toute particulière. Comme dans notre cohorte, l'amélioration visuelle se situe vers 30% au maximum des effectifs, ce qui est notre cas. Avec en ajout, de manière surprenante 30% de récupération partielle, datant jusqu'à 3 mois, avec dans tous les cas la réalisation de bolus initialement de corticoïdes IV, ce qui reste actuellement débattu par certaines équipes. [354].

Le caractère des études non prospectif rend l'affaire difficile et ce d'autant que ce sont des complications avec un fort risque d'atteinte définitive. Comme les données littéraires le disaient, les complications ischémiques permanentes surviennent dans notre cohorte, avec environ 5% des patients ayant une complication secondaire [434]. La bilatéralisation

s'effectue rapidement en général mais on a pu voir sur quelques cas qu'il existait une atteinte ultérieure de l'autre œil, comme une nouvelle poussée de la maladie.

Comme le soulignait l'étude de Chan [434], le délai paraît précoce dans notre étude avec plus de 50% survenant dans les deux premiers mois. L'imputabilité de cette complication ne se discute plus actuellement et lorsqu'elle survient nécessite la mise en place d'un traitement intensif.

3.4.2 Analyse des facteurs de risque:

Notre analyse apporte des constats surprenants par le fait qu'aucun facteur de risque n'est retrouvé lorsqu'on procède à l'analyse multivariée. En analyse univariée, la seule variable qui présentait une significativité était la présence de l'amaurose permanente au diagnostic. Ceci peut s'expliquer bien entendu par le fait déjà connu d'une bilatéralisation secondaire, ce qui se passe dans notre cohorte chez huit patients.

Par ailleurs ce facteur est retrouvé par les études de Hollenhorst [76] et de Gonzalez-Gay [352] mais ce facteur n'apparaît plus dans l'analyse multivariée. Tous les facteurs déjà connus dans les études précédentes comme celle de LIOZON [434], ont été testés mais n'apparaissent pas comme des facteurs de risque dans la présente étude. Par ailleurs, la présence d'une atteinte vasculaire périphérique est testée mais n'apparaît pas non plus, en raison de trop faibles effectifs précédents et donc d'un manque de fiabilité.

3.5 Discussion des autres atteintes:

Les atteintes vasculaires périphériques et aortiques ont été décrites dans ce travail mais n'ont pas bénéficié d'une analyse des facteurs de risque en raison du faible effectif et donc du risque de mauvaise interprétation des facteurs de risque.

Toutefois en simple discussion, 8,8% des patients ont une atteinte vasculaire périphérique des membres supérieurs qui va survenir dans le suivi. Ceci a déjà été décrit par Nuenninghoff [420], avec une prévalence identique. La différence apparue dans notre travail se situe au niveau du délai d'apparition de cette complication, à 7,5 mois de moyenne contre 5 ans pour ce même auteur. L'interprétation peut aller dans le sens d'un

suivi long dans notre cohorte, mais avec un suivi iconographique non systématique, le doppler n'étant réalisé que lorsque le patient devient symptomatique. Toutefois vu la faible prévalence de cette atteinte il semble difficile de proposer des examens systématiques dans le suivi. En revanche, l'atteinte des membres inférieurs paraît plus adaptée à l'étude de Nuenninghoff en terme de prévalence et de délai.

Au plan de l'atteinte aortique, notre cohorte comporte une moindre incidence de cette complication avec seulement 5% de complications dans le suivi. Cette incidence est moindre en comparaison avec les études de Andersson et Duhaut [338][422]. Aucune explication n'est à ce jour sortie de l'étude épidémiologique de ces patients, peu nombreux. Malgré tout il peut s'agir aussi d'un biais d'information en raison de la non recherche systématique de cette complication, dès que le patient sort du suivi organisé par le service. Une recommandation, comme indiquée par Butler [449], est faite systématiquement au médecin traitant de réaliser le dépistage comme recommandé, mais peu de réponses sont apparues. Le délai est variable, tout comme l'atteinte sans significativité face à la topographie.

4. OBJECTIF SECONDAIRE: MORBIDITÉ IMPUTABLE AU TRAITEMENT

4.1 critique des données:

Le traitement par corticoïdes a été standardisé dans le service comme nous l'avons indiqué dans le protocole de traitement. Ceci apporte une uniformisation des conduites thérapeutiques. Les complications sont courantes comme en témoignent les fortes prévalences des infections et des complications osseuses. Dans ce cadre, il nous paraissait légitime d'étudier spécifiquement certaines complications et d'envoyer les facteurs de risque, sachant le peu d'études réalisées à ce sujet. Le fait d'un protocole unique ajoute une certaine puissance à l'analyse faite sur les paramètres choisis.

Nous avons choisi les complications osseuses en raison de la forte prévalence et du fort risque de morbidité induite chez des personnes

agées ayant déjà pour certains une diminution de l'autonomie. Les complications infectieuses n'ont pas pu faire l'objet d'une analyse des facteurs de risque en raison du manque de temps mais pourra bien entendu être dans un travail ultérieur. Les choix du diabète et de l'hypertension cortico-induits sont deux choix stratégiques car amenant des prises en charge simples avec un surveillance simple. Les autres complications n'ont pu avoir une analyse des facteurs de risque en raison du manque d'effectifs pour certains (thrombose par exemple) ou du manque de pertinence dans ce travail.

4.2 Complications osseuses:

4.2.1 Analyse des fractures et de l'ostéoporose:

Tous nos patients sont mis systématiquement depuis le début de l'inclusion sous apports vitamino-calciques adaptés. Cette application respecte les recommandations de l'ACR task force. De manière plus récente, nous avons pu apporter également les bisphosphonates oraux après contrôle de l'ostéodensitométrie.

Tout d'abord, la prévalence des incidents osseux se situe à 23,5% des patients, ce qui est en dessous de ce qui est observé avec au maximum 44% pour l'équipe de Nesher [455], malgré la même conduite à tenir vis à vis de la supplémentation. Les autres études[406][458] sont dans le mêmes sens que notre travail avec un risque fracturaires augmenté durant le traitement. Les tassements vertébraux ont la même prévalence que la review de Niederkohr [465]. L'ensemble conduit à mener une étude sur l'ostéoporose, laquelle est objectivable, même si l'ostéodensitométrie reste l'examen criticable de la situation.

Je rappelle à ce propos que la densité osseuse lombaire est souvent surestimée, comme nous l'avons à maintes reprises vu dans le recueil des données, rendant parfois impossible l'utilisation de cette donnée vu l'abération.

L'analyse de la densité osseuse est donc un élément majeur qui nous paraissait utile pour le suivi de nos patients. Le recueil est source de biais concernant le fait que peu de patients ont eu cet examen. Comme nous l'avons montré, la variation de la densité osseuse est peu probante avec et sans bisphosphonates, avec cependant un effectif moyen ne permettant pas de conclure définitivement à l'efficacité de ces traitements. Une étude

prospective serait utile sur les patients Horton à mener car il peut exister des spécificités cytokiniques dans cette maladie contrairement aux autres vascularites. Il est possible que les augmentations des sécrétions du TNF soient en cause initialement, mais ne peuvent pas expliquer après l'évolution car les taux diminuent avec le traitement. Une cohorte de plus grande envergure serait donc souhaitable. Ces résultats vont dans le même sens que l'étude de Nordborg [462].

4.2.2 Analyse des facteurs de risque:

Le tableau final obtenu a permis d'envisager des facteurs protecteurs et de risque de survenue de l'ostéoporose dans le suivi. L'ensemble des facteurs étudiés par les études de Nordborg [462] ont été repris afin de parfaire l'étude des facteurs de risque. Nous avons souhaité insérer également l'ensemble des facteurs clinico-biologiques concernant l'anamnèse et surtout le traitement. Le choix d'utiliser la dose à 3 mois est justifiée par l'existence des premières fractures au delà de ce terme mais avant 6 mois, ce qui explique la non utilisation des données concernant la corticothérapie, comme la dose totale.

Les facteurs d'ostéoporose retrouvés sont 3 facteurs de risque:

- Facteur de risque : l'existence d'une fracture apparue dans le suivi. L'odds ratio est de 2,76 avec un lien fort, mais ceci est logique car les fractures sont facilitées par la diminution de la densité osseuse.

- Facteur de risque : l'hypertension préexistante au diagnostic. Ce facteur a une forte significativité avec un risque multiplié par 3,39. L'explication trouvée est celle d'une plus forte sédentarité chez les patients hypertendus. Or la sédentarité est liée à une plus faible densité osseuse, ce qui amène donc à un risque ostéoporotique plus élevé.

- Facteur de risque : la pseudo-polyarthrite rhizomélique au diagnostic. Ce facteur qui augmente le risque de 3,29 est significatif mais l'explication est probablement cytokinique, sans que l'on ne comprenne exactement la liaison.

- Facteur protecteur : le surpoids et obésité. Ce facteur a déjà démontré dans la littérature une liaison forte comme diminuant l'ostéoporose chez la femme âgée, en raison de la plus forte sollicitation des contraintes osseuses. Ceci confirme donc ce qui était attendu.

Le commentaire sur les autres facteurs comme l'âge n'apparaissant pas comme favorisant reste étrange, tout comme le sexe et il est possible que l'explication soit un biais de recrutement car peu d'hommes ont eu une ostéodensitométrie dans le suivi et les recommandations faisaient jusqu'à récemment état d'une plus grande prévalence chez la femme, sans que l'homme ait pu bénéficier d'études particulières surtout au grand âge.

4.3 L'hypertension artérielle secondaire:

4.3.1 Éléments d'observation:

L'hypertension artérielle sous corticoïde est une complication classique, dépendante des seuils utilisés. Cette donnée a été retenue à partir du cahier de recueil en appliquant les normes actuelles dictées par l'HAS. Ceci peut apporter bien entendu un biais et certains patients n'ont pas été catalogué comme hypertendu de novo lorsque les investigations ont permis de démontrer une autre cause (effet blouse blanche en particulier).

La prévalence de 30,5% des patients reste corrélée à ce qui était observé dans l'étude de Proven [458] et de Fardet [478].

4.3.2 Analyse des facteurs de risque:

Le seul facteur de risque retrouvé de manière significative lors du suivi est la dyslipémie. Le risque est mesuré à 2,17 de manière significative, ce qui peut être interprété comme le fait que les personnes avec facteurs cardio-vasculaires ont plus de chance de faire cette complication. Ceci est corroboré par le fait que la dyslipémie est source d'athéromatose et de rigidité artérielle par ce lien. Ce lien dans la maladie de Horton n'est jamais apparu dans la littérature.

Une prise en charge spécifique doit absolument permettre de maîtriser les facteurs de risque cardio-vasculaires avant la mise en place de la corticothérapie, afin de limiter les complications, puisque ces facteurs sont impliqués dans la morbidité cardio-vasculaire traditionnelle.

4.4 Le diabète cortico-induit:

4.4.1 Analyse de cette complication

Cette complication méritait une analyse spécifique tant elle est fréquente et observée, afin d'amener le praticien à modifier ses habitudes. La prévalence dans notre cohorte est de 29%, ce qui se situe à la limite supérieure des différentes études, allant jusqu'à 30% pour Schmith [448].

L'ensemble des études déjà citées dans la littérature font état d'une prévalence en moyenne de 25%. Toutefois et c'est là le biais de notre étude, les définitions changent suivant d'une part les états et durant les époques. Ainsi dans notre étude, j'ai volontairement pris en compte tous les diabètes selon les définitions actuelles, avec le fait d'une glycémie supérieure à 2g/l à n'importe quel moment de la journée. J'ai pu constater également que les traitements varient et souvent le sujet âgé est moins traité agressivement que la personne jeune, peu d'insulinothérapie, en raison du risque de morbidité liée aux hypoglycémies.

Enfin, notre travail n'a pu déterminer l'évolution de ce diabète car les données étaient trop parcellaires et ne permettaient pas d'envisager une période fiable, ni d'investiguer la non rémission du diabète à la diminution de la corticothérapie.

4.4.2 Analyse des facteurs de risque:

Toute notre analyse reposait sur l'ensemble des facteurs anamnestiques et surtout thérapeutiques du patient. Nous avons exclu d'emblée les doses de corticoïdes dans le suivi, puisque cette complication survient très précocément.

Sans véritable surprise, les patients qui ont une dyslipémie ont un risque multiplié par 2,51 significatif de développer un diabète cortico-induit. Ceci peut venir de plusieurs choses, comme en témoigne l'analyse univariée. En effet, dans cette dernière, le poids au diagnostic était un facteur significatif dans la survenue ($p < 0,005$). Or il n'apparaît plus dans le tableau final car la liaison avec la sédentarité est prouvée par l'intermédiaire de la dyslipémie. De cette manière, c'est l'ensemble des facteurs induits par la sédentarité qui sont visés et responsables, en extrapolant, de cette complication.

4.5 Autres complications:

Cette étude m'a également permis de mettre en lumière plusieurs faits sur la iatrogénie des corticoïdes.

Tout d'abord, au plan infectieux, la prévalence de 45,5% reste standard par rapport à ce qui est observé dans l'étude de Pipitone [406]. Cette complication n'a pu bénéficier comme nous l'avons dit d'une analyse spécifique des facteurs de risque, hormis le fait de la dose de départ en corticoïdes, et comme attendu, plus la dose est élevée en terme de dose rapportée au poids, plus le risque augmente. Ceci doit impacter sur le fait qu'il convient absolument de réaliser un sevrage en corticoïde aussi rapidement que possible, mis en balance avec le risque de reprise évolutive et de rechute plus important.

Comme observé par Pipitone, les infections pulmonaires sont de loin les plus fréquentes, témoignant d'une fragilité particulière de la personne âgée. Le peu de documentation bactériologique de nos recueils amènent toutefois comme le souhaitait Warrington [473], à se poser la question d'une vaccination systématique contre le pneumocoque. Les infections opportunistes sont rares mais présentes dans notre cohorte et à mon sens ne doivent pas amener à des prises en charge systématiques.

D'autre part, nous avons voulu au cours de ce travail étudié l'effet de la corticothérapie sur le poids et les dyslipémie. Aucune étude à ce jour n'a spécifiquement fait l'état des lieux concernant l'impact de la corticothérapie sur ces variables, à notre époque contemporaine, chez des patients ayant souvent des traitements multiples. Comme nous l'avons montré, avec une méthode contestable d'analyse des poids, la corticothérapie ne fait pas prendre de poids de manière générale. Pour se justifier, il est nécessaire de critiquer en premier lieu l'analyse faite. Les poids ont été retrouvés à partir du suivi en consultation notamment et par les courriers ou données par le médecin traitant. Nous avons ensuite analysé la variation par rapport au poids dit de forme. Ce poids a été défini pour cette cohorte comme le dernier poids avant que tout symptôme de la maladie n'apparaisse. La moyenne des variations a été calculée pour tous les patients ayant ces données dans le suivi à tous les mois, ce qui explique les grandes variations de la médiane sur le graphique obtenu. Néanmoins, on peut constater que le poids revient rapidement au poids dit de forme pour y rester, coïncidant avec la phase de décroissance lente de la corticothérapie. D'autre part, il existe dans les

trois premiers mois une aggravation de la perte de poids significative, pour laquelle la corrélation avec la myopathie cortisonique a été mise en évidence. L'autre explication est le fait que le régime peu sodé et peu sucré est souvent mal toléré par les personnes âgées, obligeant à élargir rapidement les apports.

Ces observations doivent amener à envisager deux choses: d'une part, l'alimentation conseillée dans notre protocole se doit d'être continuée, au vu de la faible morbidité engendrée (quelques cas d'hyponatrémie), car nous n'avons pas la comparaison avec une population ayant une alimentation normale et non corrigée. D'autre part, la restitution du poids de forme doit être un objectif sans le dépasser et en conséquence, favoriser une activité physique régulière paraît être une solution acceptable. La recommandation institutionnelle actuelle d'une marche régulière est parfaitement adaptée à la situation avec un impact positif sur tous les paramètres déjà étudiés, comme la réduction de l'ostéoporose, mais aussi du diabète, de la myopathie et des troubles psychiatriques (lutte contre l'isolement).

Au plan de la dyslipémie, les résultats sont surprenants car la corticothérapie est connue pour son pouvoir hypercholestérolémiant, ce que nous retrouvons. Mais l'augmentation du HDL se doit d'être une modification curieuse, dont des études complémentaires sur des cohortes de plus grande envergure serait souhaitable. Serait-il possible que par ce biais, la morbidité cardio-vasculaire soit moindre, expliquant la faible surmortalité cardio-vasculaire constatée par Gonzalez-Gay en Espagne.

5. LES RECHUTES ET REPRISE ÉVOLUTIVE :

5.1 Les reprises évolutives:

5.1.1 Analyse des résultats:

Ce sont des phases attendues dans l'évolution des maladies de Horton. Nos résultats objectivent 61,2% de patients connaissant une réactivation de la maladie en cours de traitement ou après une première guérison. Ceci est concordant déjà avec les résultats préliminaires de l'équipe de Pr

LIOZON quelques années plus tôt [457]. Toutefois la littérature est mal définie quand à la distinction des reprises évolutives/rechutes, avec des taux importants, non distincts.

Le taux de reprises évolutives et rechute confondues varie de manière importante, supérieur à 40% par an selon P.DUHAUT [338], et on observe dans cette présente analyse une prévalence de 40% des patients en totalité sur les 35 années. Même pour l'étude prospective de Hachulla, le taux de reprise évolutive est de 62,5% avec des modalités de traitement semblables. L'explication est difficile à fournir sur notre moindre taux de reprise évolutive, même si nos durées de traitement sont semblables à celles de la littérature actuelle. Le fait d'avoir une grande cohorte peut ajouter une dimension moins biaisée à notre étude sur le suivi : le fait d'avoir eu des patients graves en reprises évolutives précoces incite les professionnels à être plus agressifs sur la réaugmentation des corticoïdes. En revanche, certains patients restent avec un syndrome inflammatoire continu, sans véritable reprise évolutive et nous ne pouvons compter l'ensemble des réaugmentations des corticoïdes, parfois minimales permettant un contrôle du syndrome inflammatoire. Ceci sous-estime donc le taux de reprise évolutive avec comme annotation la plupart du temps des syndromes inflammatoires isolés. De même, nous avons décidé d'écarter les fausses reprises évolutives, comme des poussées arthrosiques à la décroissance des corticostéroïdes, fréquentes tout autant que les poussées de chondrocalcinose. Dans ces cas, l'attitude usuelle est de réaugmenter s'il existe un syndrome inflammatoire associé la dose journalière souvent de courte durée et avec peu d'efficacité.

La survenue de la reprise évolutive correspond à ce que donne Martinez Lado [480] avec un délai moyen de 12 mois dans notre étude. La symptomatologie est également comprable avec une prédominance de céphalées et de signes rhumatologiques. En revanche, le nombre de reprises évolutives par patient est moindre (2,1) que ce qu'avancait Bengtsson [399], qui constatait tout de même 3 reprises évolutives pour ces patients qui présentaient une première évolutivité.

5.1.2 Analyse des facteurs de risque:

Ayant constaté ces reprises évolutives, la recherche des facteurs de risque semblait être une nécessité. La littérature avait déjà porté sur ce genre de considérations mais notre population étant monocentrique, avec ses spécificités, de nouveaux éléments pouvaient apparaître. Dans l'analyse univariée, la dose à 3 mois de corticoïdes semblait avoir une pertinence et

pourtant cette variable n'apparaît plus dans la suite de l'analyse multivariée. Nous avons pris les doses de corticoïdes jusqu'à 12 mois pour variables, car la moyenne se situe après ce délai. En revanche la dose à 24 mois paraissait inutile constatant un nombre d'arrêt à ce terme ou de rechutes en cours de traitement, avec donc une signification aléatoire. Un facteur de risque a été ainsi mis en évidence et 2 facteurs protecteurs.

- Facteur de risque : le diabète cortico-induit. Ce fait peut être justifié par l'attitude de diminuer plus rapidement la corticothérapie lorsque cette complication existe, entrant alors dans le fait que la dose à 3 mois soit moindre (facteur confondant). Il n'est pas possible la plupart du temps de gérer correctement un diabète et de diminuer la corticothérapie de manière indépendante. Ceci est aussi motivé en terme d'épargne cortisonique. Ce facteur s'intègre à la décroissance trop rapide des corticoïdes signalé par Hachulla [400]

- Facteur protecteur : le sexe masculin. Ce résultat est surprenant et l'existence de ce facteur diminue par presque 3 le risque de survenue des complications. Aucune explication n'a pu être conçue à ce jour pour cette disparité des sexes.

- Facteur protecteur : le grand âge. Il s'agit d'un facteur faible, mais significatif, avec un odd ratio à 0,94. on peut penser que bien que les personnes très âgées soient protégées par un traitement de plus courte durée, afin de limiter la iatrogénie, en réalité, la mortalité est plus importante et limite donc le nombre de reprises évolutives.

La littérature ne permet pas de définir à ce jour des facteurs de risque spécifiques car souvent les rechutes et reprise évolutives sont confondues.

5.2 Les rechutes

5.2.1 Analyse descriptive:

Notre analyse montre que 21,7% des patients vont connaître une ou plusieurs rechutes durant leur vie. La rechute survient avec une médiane est de 100 jours [30-312] après la fin du premier traitement, ce qui signifie que la majorité des rechutes s'effectue à très courte durée. En revanche les rechutes tardives sont à prendre en compte afin de ne pas négliger le suivi, car elles surviennent à plus de 10 ans, comme le soulignait Graham[419]. Ce résultat met en avant que les rechutes sont plus précoces que dans les études de Hachulla [400], mais plus tardives

que la vision de Bengtsson (96% de rechutes à 1 an) [399]. Notre étude ajoute aussi le fait de la le délai est raccourci par rapport à l'étude précessive de Liozon sur une partie de notre cohorte [457].

Au plan de la symptomatologie, 44% présentent des céphalées et 21% un aspect de polyarthrite rhizomélique. Dix pour cent des patients ont une reprise évolutive des anticorps anticardiolipines au moment de la rechute, ce qui semble moindre que dans l'étude de Duhaut [338] et seulement 21,1% ont un syndrome inflammatoire isolé. L'utilité des anticorps anticardiolipines semble être remis en cause mais chez les patients initialement positifs, ce peut être un marqueur acceptable surtout si la symptomatologie est frustrée.

5.2.2 Analyse des facteurs de risque:

L'étude univariée a conduit, malgré l'ensemble des facteurs clinico biologiques et thérapeutiques testés à ne définir que le facteur de risque de la durée de traitement et l'âge avancé. Cependant l'analyse multivariée ne retrouve aucune significativité et rapport entre ces facteurs. Ceci peut néanmoins permettre d'avancer dans les conseils tirés de ce travail. En effet, il était admis que la durée de traitement était un facteur majeur de rechute par les travaux de Bengtsson [399] mais cet auteur utilisait les maladies de horton avec les pseudopolyarthrites rhizoméliques ce qui pouvait induire un biais non négligeable. D'un autre côté, de manière physiopathologique, plus le traitement est long, plus les chances d'éteindre l'orage cytokinique sont importantes.

Notre résultat objective un faible impact des longues durées de traitement sur le risque de rechute ce qui ne doit pas à mon sens changer la manière de voir la rechute. De plus, le syndrome inflammatoire initial n'a aucune implication, contrairement à ce qu'avait montré Duhaut [338] et Salvarani [411].

5.3 La guérison:

Nous n'avons pas pris pour objectif l'analyse de la guérison en terme de facteur. En effet la guérison est un terme difficile à adopter, car cela implique une longue durée d'observation, corroboré par le fait de rechutes tardives et de la physiopathologie des cytokines. Il nous apparait ainsi plus utile d'utiliser les mêmes termes qu'en oncologie de rémission. De plus, toutes les données obtenues par les études de Graham [419] ou de

Bengtsson[399], autant que la notre sont soumises à la loi de fin d'inclusion pour avoir une période d'observation suffisante. Toutefois, malgré cet écueil, le chiffre obtenu de 64,4% correspond à ce jour aux résultats constatés par les 2 auteurs. Une étude prospective pourrait être menée avec toutes les difficultés que cela amène pour 15 années de suivi, car les rechutes plus tardives sont exceptionnelles.

6. QUELQUES PERSPECTIVES FUTURES :

Notre étude a été confrontée au fait que nous n'avons pas pu pour des raisons de temps d'apparier les patients à la population générale, comme dans les études norvégiennes. Un travail complémentaire sera en projet en terme de morbi-mortalité en adoptant ce mode de fonctionnement. L'intérêt majeur serait à long terme de connaître l'imputabilité de la maladie de Horton dans la survenue des complications ischémiques notamment.

Il serait souhaitable enfin d'étudier la qualité de vie des patients, n'ayant qu'une seule étude à ce sujet, sur nos patients qui sont suivis pendant quelques années. Cette donnée n'est malheureusement pas assez prise en compte ce qui peut expliquer la mortalité liée au syndrome de glissement en particulier.

CONCLUSION

La maladie de Horton est une vascularite touchant les patients âgés. L'atteinte systémique est marquée par des complications ischémiques qui en font toute la gravité. Ce travail rétrospectif comportant l'analyse du suivi de la cohorte Hortolim de 387 patients ayant la maladie de Horton a pour but premier d'évaluer la mortalité de cette maladie. La surmortalité induite par la maladie semble faible, s'approchant des données récentes de la littérature. Les causes classiques de décès sont cardio-vasculaires, infectieuses et néoplasiques. Les facteurs de risque de décès sont l'âge et une dose de corticoïdes élevée à 3 mois alors qu'il existe 2 facteurs protecteurs que sont la PPR et l'artérite temporale à l'examen physique.

D'autre part, en terme de morbidité, la maladie de Horton est source de complications spécifiques, comme les lésions oculaires ou neurologiques, qui peuvent survenir de manière précoce dans le suivi, signant la plupart du temps une reprise évolutive de la maladie. La mise en évidence de ces complications ne suffit cependant pas à éviter la présence de séquelles malgré un traitement bien conduit. L'aortite et les complications vasculaires souvent survenant dans les mois ou années du suivi imposent une vigilance particulière chez une personne âgée. Les facteurs de risque et protecteurs de ces complications sont variables, absents pour la complication oculaire notamment et les classiques facteurs de risque cardio-vasculaires pour les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux.

Enfin, le traitement par corticoïdes reste le gold-standart malgré une forte morbidité induite, avec un surrisque de complication chez la personne âgée. Les prises en charge diététiques et sportives doivent être encouragées afin de limiter les complications. Certaines idées comme le dysfonctionnement lipidique seront à vérifier à plus grande échelle, car notre étude ne montre qu'un impact modéré sur le métabolisme lipidique et le poids. Les règles traditionnelles concernant les complications osseuses sont à poursuivre.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GENE G. *The Early History of Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: First Descriptions to 1970*, *Mayo Clin Proc.* 2006;81(8):1071-1083.
- [2] Loddenkemper *Temporal Arteritis Arch Neurol.*2004; 61: 1620-1622.
- [3] Prof. René Louis Humbel, *Histoire des vascularites*, *Bull. Soc. Sci. Méd.* p 341-N° 3/2005
- [4] Cimmino and Salvarani, *bailiere's clinical rheumatology*, vol 9, n°3, august 1995
- [5] C. V. Harrison, *J. clin. Path.*, 1, 197, 1948.
- [6] J. L. Roux, *Helv. med. Acta*, 21, Suppl. 34, 1954.
- [7] I. Portioli, *The history of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis.**Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (Suppl. 20):S1-S3.
- [8] Søren Freiesleben Sørensen, *A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature* *Ann Rheum Dis* 2000;59:478–482
- [9] SHIGETO KOBAYASHI, *Clinical and Epidemiologic Analysis of Giant Cell (Temporal) Arteritis From a Nationwide Survey in 1998 in Japan: The First Government-Supported Nationwide Survey Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 49, No. 4, August 15, 2003, pp 594–598*
- [10] GENE G. HUNDER *Epidemiology of giant-cell arteritis*, VOLUME 69 • SUPPLEMENT II CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE SII-79
- [11] Gran JT *The incidence of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the county of Aust Agder, south Norway: a prospective study 1987-94.* *J Rheumatol.* 1997 Sep;24(9):1739-43.
- [12] Lam BL, Wirthlin RS, Gonzalez A, Dubovy SR, Feuer WJ (2007) *Giant cell arteritis among Hispanic Americans.* *Am J Ophthalmol* 143:161–163
- [13] Jennifer L. Lee *The Geo-epidemiology of Temporal (Giant Cell) Arteritis* *Clinic Rev Allerg Immunol* (2008) 35:88–95
- [14] Borchers AT *Giant cell arteritis: a review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment.*, *Autoimmun Rev.* 2012 May;11(6-7):A544-54
- [15] Kim-Heang Ly *Pathogenesis of giant cell arteritis: More than just an inflammatory condition?* *Autoimmunity Reviews* Volume 9, Issue 10, August 2010, Pages 635-645
- [16] Ryan D. Niederkohr *Management of the Patient with Suspected Temporal Arteritis A Decision-Analytic Approach* *Ophthalmology* Volume 112, Issue 5, May 2005, Pages 744-756, 756.e1-756.e5
- [17] C. Nordborg *The epidemiology of biopsy-positive giant cell arteritis: special reference to changes in the age of the population* *Rheumatology* 2003;42:549–552.
- [18] Smeeth L *Ann Rheum Dis.* *Incidence of diagnosed polymyalgia rheumatica and*

temporal arteritis in the United Kingdom, 1990-2001., 2006 Aug;65(8):1093-8

- [19] Alexander Fraser *The Treatment of Giant Cell Arteritis J., Rev Neurol Dis.* 2008 ; 5(3): 140–152
- [20] Norman H. *The Epidemiology of Giant Cell Arteritis A 12-Year Retrospective Study Liu, Ophthalmology* 2001;108:1145–1149
- [21] Carlo Salvarani *Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis the Lancet Volume 372, Issue 9634, 19-25 July 2008, Pages 234-245*
- [22] V. Devauchelle-Pensec / *Epidemiology, imaging, and treatment of giant cell arteritis Joint Bone Spine* 75 (2008) 267e272
- [23] Huston KA *Temporal arteritis: a 25-year epidemiologic, clinical, and pathologic study., Ann Intern Med.* 1978 Feb;88(2):162-7.
- [24] Mabrouk Khalifa *Epidemiological and clinical features of giant cell arteritis in Tunisia European Journal of Internal Medicine* 20 (2009) 208–212
- [25] Reva C. Lawrence *Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States Part II, ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 58, No. 1, January 2008, pp 26–35*
- [26] E.LIOZON *Incidence saisonnière de la maladie de Horton: que conclure? rev med interne* 1999 20:372-73).
- [27] E. Nordborg *Epidemiology of biopsy-positive giant cell arteritis: An overview Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (Suppl. 20): S15-S17.
- [28] Bas-Lando M, *The incidence of giant cell arteritis in Jerusalem over a 25-year period: annual and seasonal fluctuations. Clin Exp Rheumatol.* 2007 Jan-Feb;25(1 Suppl 44):S15-7.
- [29] Salvarani C, *The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota: apparent fluctuations in a cyclic pattern. Ann Intern Med.* 1995 Aug 1;123(3):192-4.
- [30] Ramassamy *Facteur saisonnier et maladie de Horton Rev Med Interne* 1998 : 19 : 71-2 A
- [31] Alba MA. *Giant cell arteritis in Mexican patients. J Clin Rheumatol.* 2012 Jan;18(1):1-7.
- [32] Thomas M. Bosley *Giant cell arteritis in Saudi Arabia International Ophthalmology* 22: 59–60, 1998.
- [33] Thomas H. Mader *Giant cell arteritis in Alaska Natives Canadian Journal of Ophthalmology Volume 44, Issue 1, February 2009, Pages 53-56*
- [34] Pamuk ON *Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in northwestern Turkey: Clinical features and epidemiological data. Clin Exp Rheumatol.* 2009 Sep-Oct;27(5):830-3.
- [35] James R. Stone, *A Clinician's Pearls and Myths in Rheumatology, book Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica*
- [36] Joanelle Z. Lugo *Giant Cell Arteritis Among Hispanic Americans. Lam Am J Ophthalmol* 2007;143:161–163).
- [37] Byron L, *Demographic and Laboratory Data May Predict Positive Temporal Artery Biopsy, Journal of Surgical Research* 170, 332–335 (2011)

- [38] Guerra A, *Temporal arteritis in Puerto Rico Hispanics. Bol Asoc Med P R.* 2006 Oct-Dec;98(4):304-11.
- [39] Norman H. *The Epidemiology of Giant Cell Arteritis A 12-Year Retrospective Study, Ophthalmology* 2001;108:1145–1149.
- [40] Miguel A Gonzalez-Gay, *Influence of age, sex, and place of residence on clinical expression of giant cell arteritis in northwest Spain. The Journal of Rheumatology* July 1, 2003 vol. 30 no. 7 1548-1551
- [41] Reinhold-Keller E *Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. Rheumatology (Oxford).* 2000 Dec;39(12):1396-402.
- [42] Knockaert DC, *Fever of unknown origin in adults: 40 years on. J Intern Med.* 2003 Mar;253(3):263-75.
- [43] Duhaut P, *Biopsy proven and biopsy negative temporal arteritis: differences in clinical spectrum at the onset of the disease. Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes. Ann Rheum Dis.* 1999 Jun;58(6):335-41.
- [44] Valentin S. Schäferl *Delayed Diagnosis of Biopsy-Negative Giant Cell Arteritis Presenting as Fever of Unknown Origin, J Gen Intern Med* 24(4):532–6
- [45] MIGUEL A. GONZALEZ-GAY *Fever in Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis: Clinical Implications in a Defined Population Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 51, No. 4, August 15, 2004, pp 652–655*
- [46] James R. Stone, *A Clinician's Pearls and Myths in Rheumatology, book Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica*
- [47] González-Gay MA, Blanco R, Sánchez-Andrade A, Vázquez-Caruncho M. J *(Giant cell arteritis in Lugo, Spain: a more frequent disease with fewer classic features. Rheumatol* 1997; 24:2166-70.)
- [48] G. Neshor *Neurologic manifestations of giant cell arteritis Clin Exp Rheumatol* 2000: 18 (Suppl. 20): S24-S26
- [49] Athanasios Tsianakas *Scalp necrosis in giant cell arteritis: Case report and review of the relevance of this cutaneous sign of large-vessel vasculitis, J Am Acad Dermatol* 2009;61:701-6.)
- [50] E Liozon, *Reduction of jaw opening in giant cell arteritis Ann Rheum Dis* 2003;62:287–288
- [51] Hellmann DB. *Temporal arteritis: A cough, toothache, and tongue infarction. JAMA* 2002;287:2996–3000
- [52] Christian Schurr *Spontaneous bilateral necrosis of the tongue: a manifestation of giant cell arteritis? Eur Arch Otorhinolaryngol* (2008) 265:993–998
- [53] E. Liozon, , *Head-and-neck swelling: an under-recognized feature of giant cell arteritis. A report of 37 patients. Clin Exp Rheumatol, 24 suppl 41* (2006), pp. 20–25
- [54] Ferguson B Jn, *Giant cell arteritis and polymyalgia rheumanca. Ann Otol Rhinol Laryngol* 96: 373-379
- [55] C. Becourt-Verlomme *Symptômes inauguraux de la maladie de Horton sur une série de 260 patients Rev Méd Interne* 2001 ; 22 : 631-7

- [56] CARLO SALVARANI MUSCULOSKELETAL mANIFESTATIONS IN A POPULATION-BASED COHORT OF PATIENTS WITH GIANT CELL ARTERITIS ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 42, No. 6, June 1999, pp 1259–1266
- [57] Ginsburg WW, Seronegative polyarthritis in giant cell arteritis, *Arthritis Rheum.* 1985 Dec;28(12):1362-6
- [58] RYAN E. PECK Large-Vessel Giant Cell Arteritis Presenting as Back Pain with Vertebral Body *J Rheumatol* 2011;38;2282-2283
- [59] David Lacomis, GIANT CELL ARTERITIS PRESENTING WITH PROXIMAL WEAKNESS AND SKELETAL MUSCLE VASCULITIS MUSCLE & NERVE January 1999
- [60] Caselli RJ, Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology.* 1988 Mar;38(3):352-9.
- [61] Kosmas Oral and ocular/orbital manifestations of temporal arteritis: a disease with deceptive clinical symptoms and devastating consequences *Clin Rheumatol* (2007) 26:1044–1048
- [62] Hayreh SS, Occult giant cell arteritis: ocular manifestations. *Am J Ophthalmol.* 1998 pr;125(4):521-6.
- [63] CARLO SALVARANI Risk Factors for Visual Loss in an Italian Population-Based Cohort of Patients With Giant Cell Arteritis *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 53, No. 2, April 15, 2005, pp 293–297
- [64] GHANCHI Current Concepts in Giant Cell (Temporal) Arteritis *Surv Ophthalmol* 42:99-123, 1997.
- [65] Sohan Singh Hayreh, Branch Retinal Artery Occlusion: Natural History of Visual Outcome *Ophthalmology.* 2009 June ; 116(6): 1188–94.
- [66] Ayman Askari Internuclear ophthalmoplegia and Horner's syndrome due to presumed giant cell arteritis *Journal of the Royal Society of Medicine* Volume 86 June 1993
- [67] I. H. CHISHOLM Cortical blindness in cranial arteritis *Brit. J. Ophthal.* (1975) 59, 332
- [68] Eric Liozon Visual hallucinations and the risk of visual loss in patients with giant cell arteritis *J Rheumatol* 2002;29;855-857
- [69] Ayman Askari Internuclear ophthalmoplegia and Horner's syndrome due to presumed giant cell arteritis *Royal Society of Medicine* Volume 86 June 1993
- [70] Andrew G. Lee Orbital presentations of giant cell arteritis *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* (2001) 239:509–513
- [71] MARIA C. CID The spectrum of vascular involvement in giant-cell arteritis: clinical consequences of detrimental vascular remodelling at different sites 2009 *APMIS* 117 (Suppl. 127): 10–20
- [72] E.LIOZON dans une lettre *JAGS MAY* 2003–VOL. 51, NO. 5
- [73] SOHAN SINGH HAYREH Anterior ischaemic optic neuropathy III. Treatment, prophylaxis, and differential diagnosis *Brit.J. Ophthal* (1974) 58, 98I
- [74] Sohan Singh Hayreh Visual Deterioration in Giant Cell Arteritis Patients While on High Doses of Corticosteroid Therapy, *Ophthalmology* 2003;110:1204–1215
- [75] Sohan Singh hayreh Acute retinal arterial occlusive disorders. *Progress in Retinal*

and Eye Research Volume 30, Issue 5, September 2011, Pages 359-394

- [76] Robert W. Hollenhorst *EFFECT OF POSTURE ON RETINAL ISCHEMIA FROM TEMPORAL ARTERITIS* *TR. AM. OPHTH. Soc.*, vol. 65, 1967
- [77] GONZALEZ-GAY MA, : *Systemic vasculitis in adults in North western Spain, 1988-1997: Clinical and epidemiologic aspects. Medicine (Baltimore) 1999; 78: 292- 308*
- [78] Salvarani, *Giant cell arteritis: Involvement of intracranial arteries. Arthritis Rheum, 55 (2006), pp. 985-989.*
- [79] Markus Robert Boettinger *Bilateral vertebral artery occlusion with retrograde basilar flow in three cases of giant cell arteritis. BMJ Case Rep. 2009; 2009: bcr07.2008.0488*
- [80] PATRICK CHERIN *ISCHEMIC VERNET'S SYNDROME IN GIANT CELL ARTERITIS: FIRST TWO CASES* *September 1992 The American Journal of Medicine Volume 93*
- [81] Enrico Marano *Focal hypertrophic cranial pachymeningitis associated with temporal arteritis* *Neurol (2003) 250 : 98-100*
- [82] Caselli RJ. *Giant cell (temporal) arteritis: a treatable cause of multi-infarct dementia. Neurology. 1990 May;40(5):753-5.*
- [83] Joseph Martin Alisky *GIANT CELL ARTERITIS DEMENTIA AND OTHER STEROID-RESPONSIVE DEMENTIA SYNDROMES ARE A UNIQUE OPPORTUNITY FOR CLINICIANS AND RESEARCHERS* *Singapore Med J 2008; 49 (3) : 268*
- [84] Galetta SL *Refractory giant cell arteritis with spinal cord infarction. Neurology. 1997 Dec;49(6):1720-3.*
- [85] K. Pfadenhauer *The involvement of the peripheral nervous system in biopsy proven active giant cell arteritis* *J Neurol (2007) 254:751-755*
- [86] *Maladie de Horton et plexite brachiale C5-C6* *La Revue de Médecine Interne Volume 26, Issue 7, July 2005, Pages 578-582*
- [87] Bridges AJ *Lower extremity peripheral neuropathy and ischemic ulcers associated with giant cell arteritis. J Rheumatol. 1989 Oct;16(10):1366-9.*
- [88] Paulley JW, Hughes JP. *Giant cell arteritis or arteritis of the aged. BrMedJ 1960;ii: 1562-7.)*
- [89] Saadoun D, *Horton's disease and corticosteroid-responsive hearing loss. Ann Med Interne (Paris). 2000 Nov;151(7):600-602.*
- [90] Amor-Dorado JC *Audiovestibular manifestations in giant cell arteritis: a prospective study. Medicine (Baltimore). 2003 Jan;82(1):13-26.*
- [91] T. le TOURNEAU *aortite de Horton* *Ann med interne 1996 147, n°5, 361-368*
- [92] CHRISTIAN AGARD *Aortic Involvement in Recent-Onset Giant Cell (Temporal) Arteritis: A Case-Control Prospective Study Using Helical Aortic Computed Tomodensitometric Scan* *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 59, No. 5, May 15, 2008, pp 670-676*
- [93] Marie Bossert, *Aortic involvement in giant cell arteritis: Current data* *Joint Bone Spine 78 (2011) 246-251*
- [94] DIRK M. NUENNINGHOFF *Concomitant Giant Cell Aortitis, Thoracic Aortic,*

Aneurysm, and Aortic Arch Syndrome: Occurrence in a Patient and Significance, Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 49, No. 6, December 15, 2003, pp 858–861

- [95] *Isolated thoracic aortitis: clinicopathological and immunohistochemical study of 11 cases Cardiovascular Pathology 20 (2011) 352–360*
- [96] *P N Margos, Impaired elastic properties of ascending aorta in patients with giant cell arteritis Ann Rheum Dis 2005;64:253–256.*
- [97] *Marie I Long-term follow-up of aortic involvement in giant cell arteritis: a series of 48 patients. Medicine (Baltimore). 2009 May;88(3):182-92.*
- [98] *Blockmans D. The use of (18F)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the assessment of large vessel vasculitis.. Clin Exp Rheumatol. 2003 Nov-Dec;21(6 Suppl 32):S15-22*
- [99] *J. Narvaez Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: usefulness of vascular magnetic resonance imaging studies in the diagnosis of aortitis, Eur J Cardio-thorac Surg (1993) 7:667-670 Rheumatology 2005;44:479–483*
- [100] *Nick Bu Heart, Lung and Circulation Volume 19, Issue 8, August 2010, Pages 508-509 tler Aortic Surgery In Giant Cell Arteritis: A Diagnostic And Management Dilemma*
- [101] *ANA GARCIA-MARTINEZ Development of Aortic Aneurysm/Dilatation During the Followup of Patients With Giant Cell Arteritis: A Cross-Sectional Screening of Fifty-Four Prospectively Followed Patients, Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 59, No. 3, March 15, 2008, pp 422–430.*
- [102] *G. Moulis Pericarditis as the presenting manifestation of giant cell arteritis La Revue de Médecine Interne Volume 31, Issue 1, January 2010, Pages 46-48*
- [103] *A. Guindon Pericarditis: a giant cell arteritis manifestation La Revue de Médecine Interne Volume 28, Issue 5, May 2007, Pages 326-331*
- [104] *P. Kopterides, Echocardiographic findings in patients with temporal arteritis: apropos of one case of temporal arteritis-associated verrucous (Libman-Sachs) endocarditis Clin Exp Rheumatol 2006; 24 (Suppl.41): S35-S37*
- [105] *Säve-Söderbergh J Giant cell arteritis as a cause of death. JAMA jan 24/31 1986-vol 255, No4*
- [106] *Freddo T, Myocardial infarction and coronary artery involvement in giant cell arteritis. Optom Vis Sci. 1999 Jan;76(1):14-8*
- [107] *J.T. Lie, Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. Semin Arthritis Rheum, 24 (1995), pp. 422–431.*
- [108] *Assie C, Long-term follow-up of upper and lower extremity vasculitis related to giant cell arteritis: a series of 36 patients. Medicine (Baltimore). 2011 Jan;90(1):40-51.*
- [109] *Czihal M Involvement of the femoropopliteal arteries in giant cell arteritis: clinical and color duplex sonography. J Rheumatol. 2012 Feb;39(2):314-21.*
- [110] *A. BRACK DISEASE PATTERN IN CRANIAL AND LARGE-VESSEL GIANT CELL ARTERITIS ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 42, No. 2, February 1999, pp 311–317*
- [111] *MIGUEL A. GONZALEZ-GAY, Giant Cell Arteritis Without Clinically Evident Vascular Involvement in a Defined Population Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care &*

Research) Vol. 51, No. 2, April 15, 2004, pp 274–277

- [112] W.A. Schmidt *Involvement of peripheral arteries in giant cell arteritis: A color Doppler sonography study* *Clinical and Experimental Rheumatology* 2002; 20: 309-318
- [113] Federico Tatò *Clinical presentation and vascular imaging in giant cell arteritis of the femoropopliteal and tibioperoneal arteries. Analysis of four cases* *Journal of Vascular Surgery* Volume 44, Issue 1, July 2006, Pages 176-182
- [114] Dupuy R. *Giant cell arteritis involving the lower limbs.* *Rev Rhum Engl Ed.* 1997 Jul-Sep;64(7-9):500-3
- [115] Klein RG. *Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis.* *Ann Intern Med* 1983; 83: 806–12.
- [116] T.S Larson, *Respiratory tract symptoms as a clue to giant cell arteritis.* *Ann. Intern. Med.*, 101 (1984), pp. 594–597
- [117] S Romero *Pleural effusion as manifestation of temporal arteritis,* *Thorax* 1992;47:398-399
- [118] Philippe Carassou *Respiratory manifestations of giant cell arteritis: 8 cases and review of the literature* *La Presse Médicale* Volume 39, Issue 9, September 2010, Pages e188-e196
- [119] E A Burton *Giant cell arteritis of the cervical radicular vessels presenting with diaphragmatic weakness,* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:223–226
- [120] G Schett *Obstruction of the pulmonary artery by granulomatous vasculitis: a clinical, morphological, and immunological analysis* *Ann Rheum Dis* 2002;61:463–467
- [121] Edrees *Ortner's syndrome as a presenting feature of giant cell arteritis* *Rheumatol Int.* 2010 May 29
- [122] D Le Thi Huong *Intra-alveolar haemorrhage in temporal arteritis* *Ann Rheum Dis* 2003;62:189–190
- [123] Kramer MR. *Pulmonary manifestations of temporal arteritis.* *Eur J Respir Dis.* 1987 Nov;71(5):430-3
- [124] D. Blockmans *Giant Cell Arteritis can be Associated with T4-Lymphocytic Alveolitis* *Clin Rheumatol* (1999) 18:330–333
- [125] Kariv R, *Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases.* *Medicine (Baltimore).* 2000 Nov;79(6):349-59.
- [126] AST Y. LAU *GIANT CELL ARTERITIS OF THE Breprise évolutive* *Aust. N.Z. J. Surg.* (1996) 66, 261-264
- [127] Hernández-Rodríguez J *Gynecologic vasculitis: an analysis of 163 patients.* *Medicine (Baltimore).* 2009 May;88(3):169-81.
- [128] Aniyizhai Annamalai *Giant Cell Arteritis Presenting as Small Bowel Infarction,* *Society of General Internal Medicine* 2007;22:140–144
- [129] Pierre Sujobert, *Mesenteric ischemia in giant cell arteritis: 6 cases and a systematic review.* *The Journal of Rheumatology* August 1, 2007 vol. 34 no. 8 1727-1732
- [130] S. Vanderschueren *Microscopic Haematuria in Giant Cell Arteritis* *Clin Rheumatol* (2002) 21:373–377
- [131] Stuart C Carroll, *Giant cell arteritis Westergren erythrocyte sedimentation rate*

Clinical and Experimental Ophthalmology 2006; 34: 159–173

- [132] Mona Parikh *Prevalence of a Normal C-Reactive Protein with an Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate in Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis, Ophthalmology* 2006;113: 1842–1845
- [133] Gonzalez-Gay MA. *Giant cell arteritis: laboratory tests at the time of diagnosis in a series of 240 patients. Medicine (Baltimore).* 2005 Sep;84(5):277-90.
- [134] V. M. Martinez-Taboada *Giant Cell Arteritis with an Erythrocyte Sedimentation Rate Lower than 50 Clin Rheumatol* (2000) 19:73–75
- [135] Patrick Yu Wai Man *Giant cell arteritis with normal inflammatory Markers Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2007
- [136] Parikh et al *Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria. Am J Ophthalmol* 1997;123:285–96.
- [137] Eric Liozon, *Giant cell arteritis with a low erythrocyte sedimentation rate: Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 47, No. 6, December 15, 2002, pp 691–695*
- [138] M. E. ELLIS *The ESR in the diagnosis and management of the polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis syndrome Annals of the Rheumatic Diseases, 1983, 42, 168-170*
- [139] C. Salvarani *Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl. 32): S23-S28.
- [140] J. R. PARK *Relationship of the erythrocyte sedimentation rate to acute phase proteins in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis Annals of the Rheumatic Disease, 1981, 40, 493-495*
- [141] Tanaz A. Kermani, *Utility of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis Semin Arthritis Rheum* 41:866-871 (2012) +
- [142] Liozon E *[Inflammation proteins in Horton's disease. Prospective study of 25 patients]. Ann Med Interne (Paris).* 1990;141(4):319-24.
- [143] Matthew D. Walvick *Giant Cell Arteritis: Laboratory Predictors of a Positive Temporal Artery Biopsy, Ophthalmology* 2011;118:1201–1204
- [144] Hernández-Rodríguez J *A strong initial systemic inflammatory response is associated with higher corticosteroid requirements and longer duration of therapy in patients with giant-cell arteritis. Arthritis Rheum.* 2002 Feb;47(1):29-35.
- [145] Elisabeth Nordborg *von Willebrand factor antigen and plasminogen activator inhibitor in giant cell arteritis Annals of the Rheumatic Diseases* 1991; 50: 316-320
- [146] Maria C Cid, *Von Willebrand factor in the outcome of temporal Arteritis (Ann Rheum Dis* 1996;55:927-930)
- [147] A. C. Uddhammar *Von Willebrand factor in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis Clin Exp Rheumatol* 2000: 18 (Suppl. 20): S32-S33.
- [148] Persellin ST *-von Willebrand factor in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Mayo Clin Proc.* 1985 Jul;60(7):457-62. *Factor VIII*
- [149] Federici AB *Elevation of von Willebrand factor is independent of erythrocyte sedimentation rate and persists after glucocorticoid treatment in giant cell arteritis. Arthritis Rheum.* 1984 Sep;27(9):1046-9.

- [150] CORNELIA M. WEYAND *TREAtment OF GIANT CELL ARTERITIS Interleukin-6 as a Biologic Marker of Disease Activity* *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 43, No. 5, May 2000, pp 1041–1048
- [151] Roche NE *Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis.* *Arthritis Rheum.* 1993 Sep;36(9):1286-94.
- [152] Elling H *Decreased level of suppressor/cytotoxic T cells (OKT8+) in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: relation to disease activity.* *J Rheumatol.* 1985 Apr;12(2):306-9.
- [153] Pedro Gonzalez-Alegre *increment of the Platelet Count in Temporal Arteritis: Response to Therapy and Ischemic Complications* *Eur Neurol* 2001;45:43-45
- [154] Lincoff NS *Thrombocytosis in temporal arteritis rising platelet counts: a red flag for giant cell arteritis.* *J Neuroophthalmol.* 2000 Jun;20(2):67-72.
- [155] Carlo Salvarani, *Polymorphism of the Platelet Glycoprotein Receptor IIIa and Risk of Cranial Ischemic Complications in Giant Cell Arteritis* *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 56, No. 10, October 2007, pp 3502–3508
- [156] B. Hazleman *Laboratory investigations useful in the evaluation of polymyalgia rheumatica (PMR) and giant cell arteritis (GCA)* *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (Suppl. 20): S29-S31.
- [157] Y. ILAN *Liver Involvement in Giant Cell Arteritis* *Clinical rheumatology*, 1993, 12, N ° 2 219-222
- [158] ANTHONY S-Y. LEONG *Hepatocellular disease in the giant-cell arteritis/polymyalgia rheumatica syndrome* *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1981, 40, 92-95
- [159] K. N. ACHAR *BILIARY ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE LIVER IN A CASE OF GIANT CELL ARTERITIS* *British Journal of Rheumatology* 1994;33:161-164
- [160] C. Hulin *Antiphospholipid antibodies in giant-cell-arteritis and polymyalgia rheumatica* *La Revue de Médecine Interne* Volume 20, Issue 8, August 1999, Pages 659-663
- [161] É. Liozon, *Maladie de Horton : associations morbides chez 250 malades* *La Presse Médicale* Vol 33, N° 19-C1 - novembre 2004 pp. 1304-1312
- [162] Chakravarty K. *A longitudinal study of anticardiolipin antibody in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis.* *J Rheumatol.* 1995 Sep;22(9):1694-7
- [163] DUHAUT, *ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES AND GIANT CELL ARTERITIS A Prospective, Multicenter Case-Control Study* *PIERreprise évolutive* *ARTHRITIS (RHEUMATISM* Vol 41. No 4. April 1999, pp 701-709
- [164] LIOZON E *Anticardiolipin antibody level predict flares and relapses in patients with giant cell arteritis. A longitudinal study of 58 biopsy proven cases.* *British Journal of Rheumatology* 2000 ; 69, 1089-1094.
- [165] R. MANNA *ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES IN GIANT CELL ARTERITIS AND POLYMYALGIA RHEUMATICA: A STUDY OF 40 CASES* *Rheumatology* 1998;37:208–210
- [166] Liozon E *Absence of anti-beta2 glycoprotein I antibodies in giant cell arteritis: a study of 45 biopsy-proven cases.* *Br J Rheumatol.* 1998 Oct;37(10):1129-31.
- [167] V. M. Martinez-Taboada *Homocysteine levels in polymyalgia rheumatica and giant*

- cell arteritis: influence of corticosteroid therapy Rheumatology 2003;42:1055–1061*
- [168] Salvarani C Soluble interleukin 2 receptors in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis. *Clinical and laboratory correlations. J Rheumatol.* 1992 Jul;19(7):1100-6.
- [169] J. Schmidt Procalcitonin at the onset of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: the GRACG prospective study *Rheumatology* 2009;48:158–159
- [170] Pountain GD Alpha 1-antichymotrypsin, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Br J Rheumatol.* 1994 Jun;33(6):550-4.
- [171] CARLO SALVARANI Giant Cell Arteritis With Low Erythrocyte Sedimentation Rate: Frequency of Occurrence in a Population-Based Study *ARTHRITIS CAREprise évolutive & reprise évolutiveSEARCH* 45:140–145, 2001
- [172] VALERIE KYLE Erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in the assessment of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis on presentation and during follow up *Annals of the Rheumatic Diseases* 1989; 48: 667-671
- [173] Andersson R Acute phase reactants in the initial phase of giant cell arteritis. *Acta Med Scand.* 1986;220(4):365-7.
- [174] Hayreh Management of giant cell arteritis. Our 27-year clinical study: new light on old controversies. *Ophthalmologica,* **217** (2003), pp. 239–259
- [175] CORNELIA M. WEYAND Reprise évolutiveATMENT OF GIANT CELL ARTERITIS Interleukin-6 as a Biologic Marker of Disease Activity *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 43, No. 5, May 2000, pp 1041–1048
- [176] Weyand CM,. HLA-DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994 Apr;37(4):514-20
- [177] Cornelia M. Weyand, The HLA-DRB1 Locus as a Genetic Component in Giant Cell Arteritis Mapping of a Disease-linked Sequence Motif to the Antigen Binding Site of the HLA-DR Molecule (*J. Clin. Invest.* 1992. 90:2355-2361.)
- [178] John A. Hansen Association between giant*cell* (temporal) *arteritis* and HLA-Cw3 *Human Immunology* Volume 13, Issue 3, July 1985, Pages 193-198
- [179] O Rauzy Relation between HLA DRB1 alleles and corticosteroid resistance in giant cell arteritis, *Ann Rheum Dis* 1998;**57**:380–382
- [180] Miguel A Gonzalez-Gay Genetic epidemiology Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica *Arthritis Res* 2001, 3:154–157
- [181] R. ANDERSSON, HLA-DR expression in the vascular lesion and circulating T lymphocytes of patients with giant cell arteritis *Clin. exp. Immunol.* (1988) 73, 82-87
- [182] Shalini V Mohan Giant cell arteritis: immune and vascular aging as disease risk factors *Arthritis Research & Therapy* 2011, **13**:231
- [183] A J SMITH Isolation and analysis of immune complexes from sera of patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis *Annals of the Rheumatic Diseases,* 1987; 46, 468-474
- [184] Chakravarty K A longitudinal study of anticardiolipin antibody in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *J Rheumatol.* 1995 Sep;22(9):1694-7.
- [185] Baerlecken NT, Association of ferritin autoantibodies with giant cell

- arteritis/polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):943-7. Epub 2012 Jan 5.
- [186] B DASGUPTA Antibodies to intermediate filaments in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a sequential study, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1987; 46, 746-749
- [187] Monteagudo Antibodies to intermediate filaments in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis: do they reflect the underlying disease activity rather than the acute phase response? *I Ann Rheum Dis.* 1994 Feb;53(2):150
- [188] Alexis Régent Identification of target antigens of antiendothelial cell and anti-vascular smooth muscle cell antibodies in patients with giant cell arteritis: a proteomic approach *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:R107
- [189] Gillot JM,. Elastase derived elastin peptides: putative autoimmune targets in giant cell arteritis. *J Rheumatol.* 1997 Apr;24(4):677-82
- [190] V. Petursdottir. Estrogen receptors in giant cell arteritis. An immunocytochemical, Western blot and RT-PCR study *Clinical and Experimental Rheumatology* 1999; 17: 671-677
- [191] V. Petursdottir Estrogen receptor in giant cell arteritis: A molecular genetic study *Clinical and Experimental Rheumatology* 2001; 19: 297-302.
- [192] P. Duhaut, Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: are pregnancies a protective factor? A prospective, multicentre case-control study *Rheumatology* 1999;38:118-123
- [193] P. Duhaut Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: influence of past pregnancies? The GRACG multicentric case control study *La Revue de Médecine Interne* Volume 25, Issue 11, November 2004, Pages 792-800
- [194] DUHAUT GIANT CELL ARTERITIS AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS A Multicenter, Prospective Case-Control Study *PIERreprise évolutive ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 41, No. 11, November 1998, pp 1960-1965
- [195] E Liozon, Association between infection and onset of giant cell arteritis: can seasonal patterns provide the answer? *J Rheumatol* 2001;28;1197-1198
- [196] Russo MG Correlation between infection and the onset of the giant cell (temporal) arteritis syndrome. A trigger mechanism? *Arthritis Rheum.* 1995 Mar;38(3):374-80.
- [197] B.M. Mitchell Detection of varicella-zoster virus DNA in some patients with giant cell arteritis. *American Journal of Ophthalmology* Volume 133, Issue 1, January 2002, Pages 177-178
- [198] Milena Cankovic Failure to detect human herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus viral genomes in giant cell arteritis biopsy specimens by real-time quantitative polymerase chain reaction *Cardiovascular Pathology* Volume 15, Issue 5, September-October 2006, Pages 280-286
- [199] SHERINE E. GABRIEL THE ROLE OF PARVOVIRUS B19 IN THE PATHOGENESIS OF GIANT CELL ARTERITIS A Preliminary Evaluation, *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 42, No. 6, June 1999, pp 1255-1258
- [200] H. Elling, Human Parvovirus and giant cell arteritis: A selective arteritic impact ? *Clin Exp Rheumatol* 2000: 18 (Suppl. 20): S12-S14.

- [201] Carlo Salvarani *Detection of parvovirus B19 DNA by polymerase chain reaction in giant cell arteritis: a case-control study*, *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 46, No. 11, November 2002, pp 3096–3101,
- [202] HELWEG-Larsen *No evidence of parvoB19, chlamydiae pneumoniae or HSV infection in temporal arterial biopsies in patients with GCA*. *Rheumatology* 2002; 41: 445-449
- [203] Cankovic M *Failure to detect human herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus viral genomes in giant cell arteritis biopsy specimens by real-time quantitative polymerase chain reaction*. *Cardiovasc Pathol*. 2006 Sep-Oct;15(5):280-6,
- [204] Robert J. Cooper *Infection and Temporal Arteritis: A PCR-Based Study to Detect Pathogens in Temporal Artery Biopsy Specimens* *Journal of Medical Virology* 80:501–505 (2008)
- [205] Duhaut P, *Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, and viral hypotheses: a multicenter, prospective case-control study*. *Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes*. *J Rheumatol*. 1999 Feb;26(2):361-9.
- [206] ANNETTE D. WAGNER, *DETECTION OF CHLAMYDIA PNEUMONIAE IN GIANT CELL VASCULITIS AND CORRELATION WITH THE TOPOGRAPHIC ARRANGEMENT OF TISSUE-INFILTRATING DENDRITIC CELLS* *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 43, No. 7, July 2000, pp 1543–1551
- [207] Elling P, *Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of Mycoplasma pneumoniae infection*. *J Rheumatol*. 1996 Jan;23(1):112-9
- [208] Regan MJ, *Temporal arteritis and Chlamydia pneumoniae: failure to detect the organism by polymerase chain reaction in ninety cases and ninety controls*. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;46(4):1056-60
- [209] López-Hoyos M *Serum levels of antibodies to Chlamydia pneumoniae and human HSP60 in giant cell arteritis patients*. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Nov-Dec;26(6):1107-10.
- [210] J. Renko *Do temporal arteritis lesions contain bacterial DNA?* *European Journal of Clinical Investigation* (2003) 33 , 657–661
- [211] P. MACCHIONI *LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS ANALYSIS IN PERIPHERAL BLOOD IN POLYMYALGIA RHEUMATICA/GIANT CELL ARTERITIS* *British Journal of Rheumatology* 1993;32:666-670
- [212] G D Pountain *Circulating T cell subtypes in Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: variation in the percentage of CD8+ cells with prednisolone treatment* *Annals of the Rheumatic Diseases* 1993; 52: 730-733
- [213] B DASGUPTA *Selective depletion and activation of CD8+ lymphocytes from peripheral blood of patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis*
- [214] Victor M. Martinez- Taboada *Clonally Expanded CD8 T Cells in Patients with Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis* *Clinical Immunology and Immunopathology* Volume 79, Issue 3, June 1996, Pages 263-270
- [215] Martinez-Taboada V *The inflammatory infiltrate in giant cell arteritis selects against B lymphocytes*. *J Rheumatol*. 1996 Jun;23(6):1011-4.
- [216] Cornelia M Weyand *Pathogenic principles in giant cell arteritis* *International Journal of Cardiology* Volume 75, Supplement 1, 31 August 2000, Pages S9-S15

- [217] Cornelia M. Weyand *Immunopathways in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica* *Autoimmunity Reviews* Volume 3, Issue 1, January 2004, Pages 46-53
- [218] Wei Ma-Krupa *Toll-like receptors in giant cell arteritis* *Clinical Immunology* Volume 115, Issue 1, April 2005, Pages 38-46
- [219] C. Schaufelberger *An Uneven Expression of T Cell Receptor V Genes in the Arterial Wall and Peripheral Blood in Giant Cell Arteritis Inflammation*, Vol. 31, No. 6, December 2008
- [220] CORNELIA M. WEYAND *Vascular Dendritic Cells in Giant Cell Arteritis*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1062: 195–208 (2005)
- [221] CORNELIA M. WEYAND *ARTERIAL WALL INJURY IN GIANT CELL ARTERITIS ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 42, No. 5, May 1999, pp 844–853
- [222] RUNE ANDERSSON *T cell subsets and expression of immunological activation markers in the arterial walls of patients with giant cell arteritis* *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1987; 46, 915-923
- [223] C. SCHAUFELBERGER *T lymphocytes in giant cell arteritic lesions are polyclonal cells expressing alpha type antigen receptors and VLA-1 integrin receptors* *Clin Exp Immunol* 1993; 91:421-428
- [224] Alexander Brack *Giant Cell Vasculitis Is a T Cell-Dependent Disease* *Molecular Medicine*, Volume 3, Number 8, August 1997 530-543
- [225] C Lavignac *Étude immunohistochimique des lésions d'artérite temporale de Horton avant et au cours de la corticothérapie* *La Revue de Médecine Interne* Volume 17, Issue 10, October 1996, Pages 814-820
- [226] Wagner *Dendritic cells co-localize with activated CD4+ T cells in giant cell arteritis A.D.*, *Clinical and Experimental Rheumatology* 2003; 21: 185-192.
- [227] Hideo Shiiki M *Temporal arteritis: Cell composition and the possible pathogenetic rôle of cell-mediated immunity* *Human Pathology* Volume 20, Issue 11, November 1989, Pages 1057-1064
- [228] Wei Ma Krupa *Trapping of Misdirected Dendritic Cells in the Granulomatous Lesions of Giant Cell Arteritis*, *American Journal of Pathology*, Vol. 161, No. 5, November 2002
- [229] Dirk Foell *Early recruitment of phagocytes contributes to the vascular inflammation of giant cell arteritis*, *J Pathol* 2004; 204: 311–316
- [230] Sarah L. Mackie *Angiogenesis and Giant Cell Arteritis*, M. Slevin (ed.), *Therapeutic Angiogenesis for Vascular Diseases*, 383
- [231] Cornelia M. Weyand *Immunopathways in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica* *Autoimmunity Reviews* Volume 3, Issue 1, January 2004, Pages 46-53
- [232] A. Rodriguez-Pla *Metalloproteinase-2 and -9 in Giant Cell Arteritis: Involvement in Vascular Remodeling* *ACC Current Journal Review* Volume 14, Issue 11, November 2005, Pages 23
- [233] T. S. Bocanegra, *In vitro Cytotoxicity of Human Endothelial Cells in Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis* *Rheumatol Int* (1982) 2:133-136
- [234] Carlo Salvarani *Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms in Giant Cell Arteritis*, *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 48, No. 11, November 2003, pp 3219–3223

- [235] MARKUS KAISER PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR, INTIMAL HYPERPLASIA, AND ISCHEMIC COMPLICATIONS IN GIANT CELL ARTERITIS, *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 41, No. 4, April 1998, pp 623-633
- [236] Luigi M (Elevated Levels of Interleukin-6 in Unstable Angina Circulation. 1996;94:874-877
- [237] J. C. LECRON, High circulating leukaemia inhibitory factor (LIF) in patients with giant cell arteritis: independent regulation of LIF and IL-6 under corticosteroid therapy *Clin Exp Immunol* 1993; 92:23-26
- [238] M.A. Gonzalez-Gay IL-6 promoter polymorphism at position -174 modulates the phenotypic expression of polymyalgia rheumatica in biopsy proven giant cell arteritis *Clinical and Experimental Rheumatology* 2002; 20: 179-184.
- [239] ANA GARCIA-MARTINEZ Clinical Relevance of Persistently Elevated Circulating Cytokines (Tumor Necrosis Factor and Interleukin-6) in the Long-Term Followup of Patients With Giant Cell Arteritis, *Arthritis Care & Research* Vol. 62, No. 6, June 2010, pp 835–841
- [240] M. Field · Immuno-localisation of tumour necrosis factor and its receptors in temporal arteritis *Rheumatol Int* (1997) 17: 113–118
- [241] DEREK L. MATTEY, ASSOCIATION OF GIANT CELL ARTERITIS AND POLYMYALGIA RHEUMATICA WITH DIFFERENT TUMOR NECROSIS FACTOR MICROSATELLITE POLYMORPHISMS *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 43, No. 8, August 2000, pp 1749–1755
- [242] Jiusheng Deng, Th17 and Th1 T-cell responses in Giant Cell Arteritis Circulation. 2010 February 23; 121(7): 906–915.
- [243] Weyand CM IFN- γ and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jan;23(1):43-9.
- [244] M.A. Gonzalez-Gay Interferon- γ gene microsatellite polymorphisms in patients with biopsy-proven giant cell arteritis and isolated polymyalgia rheumatica *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (Suppl. 36): S18-S20.
- [245] Francesco Ciccia, malade Expression of Interleukin-32 in the Inflamed Arteries of Patients With Giant Cell Arteritis *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 63, No. 7, July 2011, pp 2097–2104
- [246] JULIA S. JOHANSEN IN GIANT CELLS AND MACROPHAGES FROM PATIENTS WITH GIANT CELL ARTERITIS *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 42, No. 12, December 1999, pp 2624–2630 YKL-40
- [247] Terrier B Interleukin-21 modulates Th1 and Th17 responses in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):2001-11.
- [248] Alexander Brack Glucocorticoid-mediated Repression of Cytokine Gene Transcription in Human Arteritis–SCID Chimeras, *The Journal of Clinical Investigation* Volume 99, Number 12, June 1997, 2842–2850
- [249] Wiseman P, Hypothyroidism in Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *BMJ* 1989;298:647-8.)
- [250] Pierre Duhaut Giant cell arteritis and thyroid dysfunction: multicentre case-control study *BMJ* 1999;318:434–5

- [251] Juchet H, [Prevalence of hypothyroidism and hyperthyroidism in temporal arteritis and rhizomelic pseudopolyarthritis. A controlled study of 104 cases *Rev Rhum Ed Fr.* 1993 Jul-sep;60(7-8):493-8.
- [252] Barrier JH Autoimmune thyroid disease, thyroid antibodies and giant cell arteritis: the supposed correlation appears fortuitous), *J Rheumatol.* 1992 Nov;19(11):1733-4.
- [253] E. Vidal thyroéopathies autoimmunes et maladie de Horton Autoimmune thyroid disease and giant cell arteritis *La Revue de Médecine Interne Volume 14, Issue 3, March 1993, Pages 155- 156)*
- [254] É. Liozon Maladie de Horton : associations morbides chez 250 malades *La Presse Médicale Vol 33, N° 19-C1 - novembre 2004 pp. 1304-1312*
- [255] (Haga HJ Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis *J Rheumatol.* 1993 Aug;20(8):1335-9..)
- [256] (Eric Liozon Concurrent temporal (giant cell) arteritis and malignancy: report of 20 patients with review of the literature. *The Journal of Rheumatology August 1, 2006 vol. 33 no. 8 1606-1614)*
- [257] Tanaz A. Kermani, Cancer Preceding Giant Cell Arteritis A Case–Control Study *ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 62, No. 6, June 2010, pp 1763–1769)*
- [258] Jianguang J Cancer risk in patients hospitalized with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a follow-up study in Sweden *Rheumatology* 2010;49:1158–116 3
- [259] Miguel A. Gonzalez-Gay Cancer in Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis. A Population-Based Study *Seminars in Arthritis and Rheumatism Volume 37, Issue 3, December 2007, Pages 156-163*
- [260] G. Espinosa Myelodysplastic and Myeloproliferative Syndromes Associated with Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: A Coincidental Coexistence or a Causal Relationship?, *Clin Rheumatol* (2002) 21:309–313.
- [261] Matthews JL,. Prevalence of Diabetes Mellitus in Biopsy-Positive Giant Cell Arteritis. *J Neuroophthalmol.* 2012 Apr 30
- [262] Albertini temporal artery biopsy, *dermatol surg* 1999 ; 25 : 501-508
- [263] Lawrence J. Goldstein *Temporal Arteritis, annals of vascular surgery; vol9, No1, 1995*
- [264] NEIL S. SHARMA, THE LENGTH OF SUPERFICIAL TEMPORAL ARTERY BIOPSIES *ANZ J. Surg.* 2007; 77: 437–439
- [265] R. Taylor-Gjevre, M. Vo, D. Shukla and L. Resch, Temporal artery biopsy for giant cell arteritis. *J Rheumatol,* 32 (2005), pp. 1279–1282
- [266] Ikard RW. Clinical efficacy of temporal artery biopsy in Nashville, Tennessee. *South Med J.* 1988 Oct;81(10):1222-4.
- [267] Bhatti MT, Tabandeh H. Giant cell arteritis: diagnosis and management. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001 Dec;12(6):393-9. Review.
- [268] Waheeda Rahman Giant Cell (Temporal) Arteritis: An Overview and Update Survey of Ophthalmology *Volume 50, Issue 5, September-October 2005, Pages 415-428*
- [269] Younge BR Initiation of glucocorticoid therapy: before or after temporal artery biopsy?. *Mayo Clin Proc.* 2004 Apr;79(4):483-91

- [270] Boyev LR Efficacy of unilateral versus bilateral temporal artery biopsies for the diagnosis of giant cell arteritis., *Am J Ophthalmol.* 1999 Aug;128(2):211-5.
- [271] Hausser WA, Temporal arteritis in Rochester, Minnesota, 1951 to 1967. *Mayo Clin Proc.* 1971;46:597-602
- [272] Giordano M, Temporal artery biopsy. *Lancet* 1983; i: 6,46.
- [273] M. Sintler *Indian J. Surg* Temporal artery biopsy: impact on the clinical management of Patients . (April 2008) 70:73–76
- [274] E.W. Chong, Is temporal artery biopsy a worthwhile procedure?. *ANZ J. Surg.*, 75 (2005), pp. 388–391.
- [275] J. Lenton, What is the influence of a temporal artery biopsy on the management of temporal arteritis. Does temporal artery biopsy influence the management of temporal arteritis?. *QJM*, 99 (2006), pp. 33–36.
- [276] T.J. Drehmer, Diagnostic and management trends of giant cell arteritis: a physician survey. *J. Rheumatol.*, 32 (2005), pp. 1283–1289
- [277] J. R. PARK 43 Immunological and histological study of temporal arteries *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1978,37,238-2
- [278] C. Nordborg1 The pathogenesis of giant cell arteritis: Morphological aspects, *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (Suppl. 20): S18-S21.
- [279] R.L. Font, Histologic parameters helpful to recognize steroid-treated temporal arteritis : An analysis of thirty-five cases *American Journal of Ophthalmology* Volume 143, Issue 4, April 2007, Pages 731
- [280] D N Poller The importance of skip lesions in temporal arteritis *J Clin Pathol* 2000;53:137–139
- [281] Denis Chatelain Small-Vessel Vasculitis Surrounding an Uninflamed Temporal Artery A New Diagnostic Criterion for Polymyalgia Rheumatica?, *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 58, No. 8, August 2008, pp 2565–2573
- [282] C. Nordborg Vessel Wall Morphometry in Giant Cell Arteritis *Arthritis Care and Research* Vol. 13, No. 5, October 2000
- [283] Allison MC, Temporal artery biopsy and corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 1984;43:416-7,
- [284] Javier Narváez Influence of Previous Corticosteroid Therapy on Temporal Artery Biopsy Yield in Giant Cell Arteritis, *Semin Arthritis Rheum* 37:13-19
- [285] R.L. Font and V.C. Prabhakaran, Histologic parameters helpful to recognize steroid-treated temporal arteritis, . *Br J Ophthalmol*, 20 (2006)
- [286] N. Ray-Chaudhuri, Effect of prior steroid treatment on temporal artery biopsy findings in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol*, 86 (2002), pp. 530–532
- [287] Vicente A. Diaz Comparison of Histopathologic Features, Clinical Symptoms, and Erythrocyte Sedimentation Rates in Biopsy-Positive Temporal Arteritis, *Ophthalmology* 2005;112:1293–1298
- [288] G.G. Hunder, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.*, 33 (1990), pp. 1122–1128,
- [289] G. Hunder. Classification/diagnostic criteria for GCA/PMR *Gene Clin Exp Rheumatol*

2000; 18 (Suppl. 20): S4-S5

- [290] Murchison AP Validity of the American College of Rheumatology Criteria for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis. *Am J Ophthalmol.* 2012 Jul 16.
- [291] Allsop CJ, Temporal artery biopsy in giant-cell arteritis. *Am J Surg Pathol* (1981) 5:317–332
- [292] E. J. ter Borg . Relationship between histological subtypes and clinical characteristics at presentation and outcome in biopsy-proven temporal arteritis Identification of a relatively benign subgroup *Clin Rheumatol* (2007) 26: 529–532
- [293] A.W. Stanson, Extracranial angiographic findings in giant cell [[temporal]] arteritis. *Am J Roentgenol*, 127 (1976), pp. 957–963.
- [294] SCHMIDT Technology Insight: the rôle of color and power Doppler ultrasonography in rheumatology. *NATURE CLINICAL PRACTICE RHEUMATOLOGY* 37 JANUARY 2007 VOL 3 NO 1
- [295] W. A. Schmidt Incidence of temporal arteritis in patients with polymyalgia rheumatica: a prospective study using colour Doppler ultrasonography of the temporal arteries *Rheumatology* 2002;41:46–52
- [296] Matthias Reinhard Color-coded sonography in suspected temporal arteritis—experiences after 83 cases *Rheumatol Int* (2004) 24: 340–346
- [297] W. A. Schmidt Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis *Rheumatology* 2008;47:96–101
- [298] Smith Do temporal artery duplex ultrasound findings correlate with ophthalmic complications in giant cell arteritis? *Rheumatology* 2009;48:383–385
- [299] Karahaliou Colour duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy: a prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Arthritis Research & Therapy* 2006 Vol 8 No 4.)
- [300] Christopher Le SAR The utility of color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis *JOURNAL OF VASCULAR SURGERY* Volume 36, Number 6
- [301] E. L. Ball Role of ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis *British Journal of Surgery* 2010; 97: 1765–1771
- [302] Arida BMC The diagnostic value of ultrasonography-derived edema of the temporal artery wall in giant cell arteritis: a second meta-analysis. *Musculoskeletal Disorders* 2010, 11:44
- [303] Vinckier L, Significance of arterial Doppler in Horton's disease. Prospective study of 59 case reports. *J Mal Vasc.* 1989;14 Suppl C:116-22.
- [304] Hermann Giant cell arteritis of the occipital arteries A prospective color coded duplex Sonography study in 78 patients *J Neurol* (2003) 250 : 844–849
- [305] Karl Pfadenhauer The contribution of ultrasound of the craniocervical arteries to the diagnosis of giant cell arteritis *Clinical Ophthalmology* 2007;1(4) 461–470
- [306] Lauwerys BR Color Doppler sonography of the temporal arteries in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol.* 1997 Aug;24(8):1570-4.
- [307] De Miguel E, The utility and the sensitivity of colour Doppler ultrasound in monitoring changes in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012 Mar 9

- [308] Aschwanden M, Temporal Artery Compression Sign - A Novel Ultrasound Finding for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis. *Ultraschall Med.* 2012 Jun 12.
- [309] Sigrid Roters, The suitability of the ultrasound biomicroscope for establishing texture in giant cell arteritis *Br J Ophthalmol* 2001;85:946–948
- [310] N. Pipitone Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update *Rheumatology* 2008;47:403–408.
- [311] Nueninghoff DM, Incidence and predictors of large artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population based study over 50 years. *Arthritis Rheum* 48:3522–3531
- [312] Julia Geiger Involvement of the ophthalmic artery in giant cell arteritis visualized by 3T MRI *Rheumatology* 2009;48:537–541
- [313] Bley TA, Diagnostic value of high resolution MRI in giant cell arteritis. *Eur Radiol* 2006;S1:233.
- [314] T. A. Bley Mural inflammatory hyperenhancement in MRI of giant cell (temporal) arteritis resolves under corticosteroid treatment *Rheumatology* 2008;47:65–67
- [315] Hauenstein C Effects of early corticosteroid treatment on magnetic resonance imaging and ultrasonography findings in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul 6.
- [316] T. A. Bley, Comparison of Duplex Sonography and High-Resolution Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Giant Cell (Temporal) Arteritis *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 58, No. 8, August 2008, pp 2574–2578
- [317] BLOCKMANS, Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch *The American Journal of Medicine* Volume 108, Issue 3, 15 February 2000, Pages 246-249
- [318] DANIEL BLOCKMANS Repetitive 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Giant Cell Arteritis: A Prospective Study of 35 Patients *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 55, No. 1, February 15, 2006, pp 131–137
- [319] Meller J, Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Im.* 2003;30:730–736.
- [320] Hautzel et al J ROC OF 18F-FDG PET IN GIANT CELL ARTERITIS • *Nucl Med* 2008; 49:1107–1113
- [321] Martin A. Walter The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* Vol. 32, No. 6, June 2005
- [322] Florent L. Besson Diagnostic performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2011) 38:1764–1772
- [323] M. Brodmann The rôle of 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis of the temporal arteries *Rheumatology* 2004;43:241–242
- [324] Daniel Blockmans PET in vasculitis *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1228 (2011) 64–70
- [325] É. Liozon Place de la tomographie par émission de positons (TEP) au [18F]FDG dans l'exploration des vascularites *Vasculitis assessment with [18F]FDG positron emission*

- tomography, *Médecine Nucléaire* Volume 32, Issue 10, October 2008, Pages 511-522
- [326] Turlakow A, Yeung HW, Pui J et al. Fludeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Arch Intern Med* 2001;161:1003–7
- [327] T. Génereau, Temporal 67 gallium uptake is increased in temporal arteritis. *Rheumatology (Oxford)*, 38 (1999), pp. 709–713.
- [328] T Reitblat L'étude de Gallium-67 SPECT scintigraphy may be useful in diagnosis of temporal arteritis *Ann Rheum Dis* 2003;62:257–260
- [329] Imaging of Vascular Inflammation With [11C]-PK11195 and Positron Emission tomography/Computed Tomography Angiography *Journal of the American College of Cardiology* Volume 56, Issue 8, 17 August 2010, 653-661
- [330] Aldo Di Carlo telethermography with thermostimulus in the study of temporal arteritis *Infrared Physics & Technology* Volume 46, Issues 1-2, December 2004, Pages 57-61
- [331] Aiello P, Visual prognosis in giant cell arteritis.) *Ophthalmology*. 1993:550–5.
- [332] Masson C. Therapeutic approach to giant cell arteritis. *Joint Bone Spine* 2012 May;79(3):219-27.
- [333] Pipitone N Improving therapeutic options for patients with giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Jan;20(1):17-22.
- [334] A. R. BEHN, Polymyalgia rheumatica and corticosteroids: how much for how long? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1983, 42, 374-378
- [335] V KYLE Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. I. Steroid regimens in the first two months *Annals of the Rheumatic Diseases* 1989; 48: 658-661
- [336] Pipitone N, (2005) Are steroids alone sufficient for the treatment of giant cell arteritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 19(2):277–292
- [337] J. Balsalobre Temporal Arteritis: Treatment Controversies *Aznar Neurología*. 2010;25(7):453-458
- [338] P. Duhaut, Temporal arteritis: Treatment, follow up and prognosis *La Revue de Médecine Interne* Volume 29, Supplement 3, December 2008, Pages S281-S285
- [339] D.M. Nueninghoff The rôle of disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of giant cell arteritis *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl. 32): S29-S34.
- [340] Hunder GG Daily and alternate-day corticosteroid regimens in treatment of giant cell arteritis: comparison in a prospective study *Ann Intern Med*. 1975 May;82(5):613-8.
- [341] Chevalet P A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients.) *J Rheumatol*. 2000 Jun;27(6):1484-91.
- [342] Mehrdad Mazlumzadeh Treatment of Giant Cell Arteritis Using Induction Therapy With High-Dose Glucocorticoids A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Prospective Clinical Trial. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 54, No. 10, October 2006, pp 3310–3318
- [343] Sailler L Non-complicated Horton's disease: initial treatment with methylprednisolone 500 mg/day bolus for three days followed by 20 mg/day prednisone-equivalent. Evaluation of 15 patients]. *Rev Med Interne*. 2001 Nov;22(11):1032-8.[
- [344] T. Génereau Intérêt des perfusions de méthylprednisolone dans les formes

corticodépendantes de maladie de Horton La Revue de Médecine Interne Volume 22, Issue 3, March 2001, Pages 306-307

- [345] BRIAN R. YOUNGE *Initiation of Glucocorticoid Therapy: Before or After Temporal Artery Biopsy? Mayo Clin Proc, April 2004, Vol 79.*
- [346] David A. Weinberg *Corticosteroids, Temporal Artery Biopsy, and Blindness, (Arch Fam Med. 1994;3:623-627)*
- [347] Justin O'Day *Steroid management in giant cell arteritis Colin C K Chan, Mark Paine, Br J Ophthalmol 2001;85:1061–1064*
- [348] Liu GT, *Visual morbidity in giant cell arteritis. Clinical characteristics and prognosis for vision. Ophthalmology. 1994 Nov;101(11):1779-85.*
- [349] J. Alexander Fraser *The Treatment of Giant Cell Arteritis, Rev Neurol Dis. 2008 ; 5(3): 140–152*
- [350] ERIC LIOZON , *Duration of Treatment After Eye Involvement in Giant Cell Arteritis The Journal of Rheumatology 2008; 35:6*
- [351] Spiera H, Davison S. *Vision loss in cranial arteritis: relation to corticosteroid therapy. Mount Sinai J Med 1982;49:55-8.*
- [352] M. A. GONZALEZ-GAY *Low-dose Corticosteroids and Blindness in Giant Cell Arteritis, BRITISH JOURNAL OF RHEUMATOLOGY VOL. 35 NO. 7*
- [353] D.M. Nuenninghoff *The rôle of disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of giant cell arteritis Clin Exp Rheumatol 2003; 21 (Suppl. 32): S29-S34*
- [354] Stuart C Carroll *Giant cell arteritis Clinical and Experimental Ophthalmology 2006; 34: 159–173*
- [355] V.KYLE, *Stopping steroids in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. BMJ VOLUME 300 10 FEBRUARY 1990*
- [356] Waheeda Rahman *Giant Cell (Temporal) Arteritis: An Overview and Update Survey of Ophthalmology Volume 50, Issue 5, September-October 2005, Pages 415-428*
- [357] Myklebust G *Prednisolone maintenance dose in relation to starting dose in the treatment of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective two-year study in 273 patients. Scand J Rheumatol. 2001;30(5):260-7.*
- [358] Alfred D. Mahr, *Adjunctive Methotrexate for Treatment of Giant Cell Arteritis An Individual Patient Data Meta-Analysis ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 56, No. 8, August 2007, pp 2789–2797*
- [359] R.F. Spiera *A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA), Clinical and Experimental Rheumatology 2001; 19: 495-501*
- [360] MJ van der Veen *Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? Annals of the Rheumatic Diseases 1996; 55: 218-223*
- [361] E. Wipfler-Freißmuth *Aktuelle Therapieansätze bei Riesenzellarteriitis Z Rheumatol 2009 · 68:132–136 .*
- [362] Agard *Complicated Horton's syndrome: therapeutic modalities La Presse Médicale Volume 33, Issue 1, January 2004, Pages 51-59*

- [363] Mukhtyar C, *EULAR Recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis* (2008)
- [364] V Hoffman GS, for the International Network for the Study of Systemic Vasculitides (INSSYS). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1309–18.
- [365] Marie Bossert, Aortic involvement in giant cell arteritis: Current data *Joint Bone Spine* 78 (2011) 246–251
- [366] C. SCHAUFELBERGER, No Additive Effect of Cyclosporin A Compared with Glucocorticoid Treatment Alone in Giant Cell Arteritis: Results of an Open, Controlled, Randomized Study: *BRITISH JOURNAL OF RHEUMATOLOGY VOL. 37 NO. 4*
- [367] M DE SILVA Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1986, 45, 136-138
- [368] Hoffman GS Inliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. Inliximab-GCA Study Group. *Ann Intern Med.* 2007 May 1;146(9):621-30.
- [369] Sudha Visvanathan Tissue and serum markers of inflammation during the follow-up of patients with giant-cell arteritis— a prospective longitudinal study *Rheumatology* 2011;50:2061_2070
- [370] Martínez-Taboada VM A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis.* 2008 May;67(5):625-30. Epub 2007 Dec 17.
- [371] Liozon F [Disulon in the treatment of Horton's disease. Experience with 20 patients]. *Ann Med Interne (Paris).* 1986;137(4):299-306.
- [372] Role of dapsone in the treatment of Horton's disease and polymyalgia rheumatica. *Ann Med Interne (Paris).* 1984;135(1):31-5.
- [373] F.LIOZON , dapsone in giant cell arteritis treatment. Doury P, *European journal of internal medicine* 1993 ; 4 :207-214
- [374] Liozon F [Agranulocytosis caused by dapsone. Apropos of 3 cases. Review of the literature]. *Ann Med Interne (Paris).* 1988;139(7):469-75.
- [375] Loock J, Treatment of refractory giant cell arteritis with cyclophosphamide: a retrospective analysis of 35 patients from three centres. *Clin Exp Rheumatol.* 2012 Jan-Feb;30(1 Suppl 70):S70-6.
- [376] Quartuccio L, Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 May 23.
- [377] Le Guennec P [Treatment of Horton disease. Value of synthetic antimalarials. Apropos of a retrospective study of 36 patients]. *Rev Rhum Ed Fr.* 1994;61(7-8):485-90.
- [378] SAVINO SCIASCIA Interleukin 6 Blockade as Steroid-sparing Treatment for 2 Patients with Giant Cell Arteritis *J Rheumatol* 2011;38;2080-2081
- [379] Michael Seitz, Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade A case series *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13156
- [380] Unizony S, Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Jun 5.

- [381] Christian Beyer *Anti-interleukin 6 receptor therapy as rescue treatment for giant cell arteritis* *Ann Rheum Dis* 2011;70:1874-1875
- [382] Weyand CM, *Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis.* *Arthritis Rheum* 2002;46:457–66
- [383] Gideon Neshor *Low-Dose Aspirin and Prevention of Cranial Ischemic Complications in Giant Cell Arteritis* *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 50, No. 4, April 2004, pp 1332–1337
- [384] Michael S. Lee *Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients With Giant Cell Arteritis,* *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 54, No. 10, October 2006, pp 3306–3309
- [385] L M Buono *Heparin therapy in giant cell Arteritis* *Br J Ophthalmol* 2004;88:298–315
- [386] ANA GARCIA-MARTINEZ *Treatment With Statins Does Not Exhibit a Clinically Relevant Corticosteroid-Sparing Effect in Patients With Giant Cell Arteritis,* *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 51, No. 4, August 15, 2004, pp 674–678
- [387] Pier Luigi Meroni *Anti-Inflammatory and Immunomodulating Properties of Statins An Additional Tool for the Therapeutic Approach of Systemic Autoimmune Diseases? Clinical Reviews in Allergy and Immunology* Volume 23, 2002
- [388] Hegg R, *Statin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use is associated with lower erythrocyte sedimentation rate in patients with giant cell arteritis.* *J Neuroophthalmol.* 2011 Jun;31(2):135-8.
- [389] Ivan Dimitrijevic *Increased Angiotensin II Type 1 Receptor Expression in Temporal Arteries from Patients with Giant Cell Arteritis* *Ophthalmology* Volume 116, Issue 5, May 2009, Pages 990-996
- [390] Lozano E *Imatinib mesylate inhibits in vitro and ex vivo biological responses related to vascular occlusion in giant cell arteritis.* *Ann Rheum Dis.* 2008 Nov;67(11):1581-8.
- [391] Kamide R *A case of temporal arteritis successfully treated with recombinant interleukin-2.* *J Dermatol.* 1989 Dec;16(6):487-91.
- [392] Kisha Piggott, *Blocking the NOTCH Pathway Inhibits Vascular Inflammation in Large-Vessel vasculitis* *Circulation* 2011, 123:309-318:
- [393] M Both, *Balloon angioplasty of arteries of the upper extremities in patients with extracranial giant-cell arteritis* *Ann Rheum Dis* 2006;65:1124–1130.
- [394] Frances A. Borg *Treatment and outcomes of large vessel arteritis* *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* Volume 23, Issue 3, June 2009, Pages 325-337
- [395] Atsushi Iguchi *Aortic Root Replacement with a Stentless Bioprosthesis in a Patient with Giant Cell Arteritis* *JJ Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 472--474),
- [396] M. Both *Percutaneous Management of Occlusive Arterial Disease Associated with Vasculitis: A Single Center Experience* *Cardiovasc Intervent Radiol* (2003) 26:19–26
- [397] F. LIOZON *les décès dans la maladie de Horton, facteurs de pronostic* *rev med interne* 1992 ; 13 :187-191
- [398] González-Gay MA *Giant cell arteritis in Lugo, Spain, is associated with low longterm mortality.* *J Rheumatol.* 1997 Nov;24(11):2171-6.
- [399] B.-A. Bengtsson *Prognosis of Giant Cell Arteritis including Temporal Arteritis and Polymyalgia Rheumatica,* *Acta Med &and .?09:337-345, 1981*

- [400] Hachulla E, *Prognostic factors and long-term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis*. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Mar-Apr;19(2):171-6.
- [401] Ninan J *Mortality in patients with biopsy-proven giant cell arteritis: a south australian population-based study*. *J Rheumatol*. 2011 Oct;38(10):2215-7.
- [402] Elisabeth Nordborg, *In 284 consecutive patients with giant cell arteritis confirmed by biopsy* *Br med J* 1989;299:549-50
- [403] Barrier J . [Outcome, treatment and prognosis of Horton's disease]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1983;134(5):428-35
- [404] Neshor G *Analysis of steroid related complications and mortality in temporal arteritis: a 15-year survey of 43 patients*. *J Rheumatol*. 1994 Jul;21(7):1283-6.
- [405] Gouet D, [Prognosis of treated temporal arteritis. Retrospective study of 87 cases]. *Presse Med*. 1986 Mar 29;15(13):603-6.
- [406] N. Pipitone, *Long-term outcome of giant cell arteritis* *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (Suppl. 41): S65-S70.
- [407] R. Wade Crow *Giant Cell Arteritis and Mortality* *J Gerontol A Biol Sci Med Sci All* 2009. Vol. 64A, No. 3, 365–369.
- [408] Bisgård C *Excess mortality in giant cell arteritis*. *J Intern Med*. 1991 Aug;230(2):119-23.
- [409] Eric L. Matteson *Long-term survival of patients with giant cell arteritis in the american college of rheumatology giant cell arteritis classification criteria cohort* *The American Journal of Medicine* Volume 100, Issue 2, February 1996, Pages 193-196
- [410] Elisabeth Nordborg *In 284 consecutive patients with giant cell arteritis confirmed by biopsy* *Br med J* 1989;299:549-50
- [411] CARLO SALVARANI, *Reappraisal of the Epidemiology of Giant Cell Arteritis in Olmsted County, Minnesota, Over a Fifty-Year Period* *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 51, No. 2, April 15, 2004, pp 264–268
- [412] *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Nov;40(11):1238-42. *Survival in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a study of 398 cases and matched population controls*. *Gran JT*
- [413] Andersson R, *Long-term survival in giant cell arteritis including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica*. *Acta Med Scand* 1986;220:361–4.
- [414] Uddhammar A, *Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in Northern Sweden*. *J Rheumatol* 2002;29:737–42.
- [415] Gran JT, *The incidence of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the county of Aust Agder, South Norway: a prospective study 1987–1994*. *J Rheumatol* 1997;24:1739–43.
- [416] Hauser WA, *temporal arteritis in Rochester, Minnesota, 1951 to 1967*. *Mayo Clin Proc*. 1971 Sep;46(9):597-602
- [417] Huston KA *Temporal arteritis: a 25-year epidemiologic, clinical, and pathologic study*., *Ann Intern Med*. 1978 Feb;88(2):162-7.
- [418] Jonasson F, *Temporal arteritis. A 14-year epidemiological, clinical and prognostic study*. *Scott Med J*. 1979 Apr;24(2):111-7.

- [419] Graham E, Holland A, Avery A, Russell RW. Prognosis in giant-cell arteritis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Jan 24;282(6260):269-71
- [420] Dirk M. Nuenninghoff Mortality of Large-Artery Complication (Aortic Aneurysm, Aortic Dissection, and/or Large-Artery Stenosis) in Patients With Giant Cell Arteritis A Population-Based Study Over 50 Years *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 48, No. 12, December 2003, pp 3532–3537
- [421] R. Pego-Reigosa Predictors of cerebrovascular accidents in giant cell arteritis in a defined population, *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (Suppl. 36): S13-S17. p
- [422] R. Andersson Giant cell arteritis as a cause of death *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (Suppl. 20): S27-S28.
- [423] J.W. Cohen Tervaert. Translational Mini-Review Series on Immunology of Vascular Disease: Accelerated atherosclerosis in vasculitis *Clinical and Experimental Immunology*, 156: 377–385
- [424] Arteritis CARLOS GONZALEZ-JUANATEY Atherosclerosis in Patients With Biopsy-Proven Giant Cell Arthritis *Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1481-6.
- [425] Machado EB. A population-based case-control study of temporal arteritis: evidence for an association between temporal arteritis and degenerative vascular disease? *Int J Epidemiol*. 1989 Dec;18(4):836-41.
- [426] Gonzalez-Gay MA Influence of traditional risk factors of atherosclerosis in the development of severe ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Nov;83(6):342-7.
- [427] L. Le Page Incidence of cardiovascular events in giant cell arteritis: preliminary results of a prospective double cohort study (GRACG) *La Revue de médecine interne* 27 (2006) 98–105
- [428] J G Ray Giant cell arteritis and cardiovascular disease in older adults *Heart* 2005;91:324–328
- [429] Mackie SL Ischaemic manifestations in giant cell arteritis are associated with area level socio-economic deprivation, but not cardiovascular risk factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Nov;50(11):2014-22.
- [430] Sohan Singh Hayreh Visual deterioration in giant cell arteritis patients while on high doses of corticosteroid therapy *Ophthalmology* Volume 110, Issue 6, June 2003, Pages 1204-1215
- [431] Liu GT Visual morbidity in giant cell arteritis. Clinical characteristics and prognosis for vision. *Ophthalmology*. 1994 Nov;101(11):1779-85.
- [432] Rod Foroozan MD Recovery of visual function in patients with biopsy-proven giant cell arteritis *Ophthalmology* Volume 110, Issue 3, March 2003, Pages 539-542
- [433] Chan CC, Predictors of recurrent ischemic optic neuropathy in giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol*. 2005 Mar;25(1):14-7.
- [434] E. Liozon Risk factors of developing irreversible cranial ischemic complications in giant cell arteritis. A prospective study of 178 cases. *La Revue de Médecine Interne* Volume 22, Issue 1, January 2001, Pages 30-41
- [435] Tobias Loddenkemper Risk factors for early visual deterioration in temporal arteritis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1255–1259

- [436] Eric Liozon *Risk Factors for Visual Loss in Giant Cell (Temporal) Arteritis: A Prospective Study of 174 Patients* *Am J Med.* 2001;111:211–217.
- [437] MIGUEL A. GONZALEZ-GAY *PERMANENT VISUAL LOSS AND CEREBROVASCULAR ACCIDENTS IN GIANT CELL ARTERITIS Predictors and Response to Treatment* *American College of Rheumatology* Vol. 41, No. 8, August 1998, pp 1497-1504
- [438] Helen Danesh-Meyer *Poor Prognosis of Visual Outcome after Visual Loss from Giant Cell Arteritis* *Ophthalmology* Volume 112, Issue 6, June 2005, Pages 1098-1103
- [439] MARIA C. CID *ASSOCIATION BETWEEN STRONG INFLAMMATORY RESPONSE AND LOW RISK OF DEVELOPING VISUAL LOSS AND OTHER CRANIAL ISCHEMIC COMPLICATIONS IN GIANT CELL (TEMPORAL) ARTERITIS ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol 41, No 1, Janudry 1998, pp 26-32
- [440] C. Salvarani *Risk factors for severe cranial ischaemic events in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis* *Rheumatology* 2009;48:250–253
- [441] M.A. Gonzalez-Gay, *Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis.* *Medicine (Baltimore)*, **88** (2009), pp. 227–235).
- [442] M. Paccalin *Accidents vasculaires encéphaliques précoces après instauration d'une corticothérapie au cours de la maladie de Horton* *Rev Mtd Interne* 2000 ; 21 : 550-4
- [443] Tanaz A. Kermani, *Malignancy Risk in Patients with Giant Cell Arteritis: A Population-Based Cohort Study* *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 February ; 62(2): 149–154.
- [444] Catherine L. *Risk of cancer in patients with biopsy-proven giant cell arteritis* *Hill Rheumatology* 2010;49:756–759
- [445] J Askling *Do steroids increase lymphoma risk? A case–control study of lymphoma risk in polymyalgia rheumatica/ giant cell arteritis* , *Ann Rheum Dis* 2005;64:1765–1768
- [446] Marie L. *Long-term follow-up of aortic involvement in giant cell arteritis: a series of 48 patients.* *Medicine (Baltimore)*. 2009 May;88(3):182-92.
- [447] Andrea T. Borchers *Giant cell arteritis: A review of classification, pathophysiology, geoeidemiology and treatment* 554
- [448] A. Schmidt *Prognosis of large-vessel giant cell arteritis* *W Rheumatology* 2008;47:1406–1408
- [449] Nick Butler *Aortic Complications of Giant Cell Arteritis: A Diagnostic and Management Dilemma,* *J Card Surg* 2010;25:572-581
- [450] Gonzalez-Gay MA *Ischemic heart disease in patients from Northwest Spain with biopsy proven giant cell arteritis. A population based study.* *J Rheumatol.* 2005 Mar;32(3):502-6.
- [451] Auplat P *[Coronary complications of Horton's disease: precipitating rôle of corticoids?].* *Sem Hop.* 1984 May 3;60(19):1353-4.
- [452] Stebbing J, *Secondary amyloidosis associated with giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica.* *J Rheumatol.* 1999 Dec;26(12):2698-700.
- [453] Legault K *Amyloidosis and giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica.* *J Rheumatol.* 2012 Apr;39(4):878-80

- [454] DAVID B. HELLMANN *Domains of Health-Related Quality of Life Important to Patients With Giant Cell Arteritis Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 49, No. 6, December 15, 2003, pp 819–825*
- [455] Neshar G, *Analysis of steroid related complications and mortality in temporal arteritis: a 15-year survey of 43 patients. J Rheumatol. 1994 Jul;21(7):1283-6.*
- [456] Kyle V, *Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Relation between steroid dose and steroid associated side effects. Ann Rheum Dis 1989;48:662–6.*
- [457] F.LIOZON *evolution de la maladie de horton, nn med interne 1994, 145, n°4, 223-229*
- [458] ANNE PROVEN *Glucocorticoid Therapy in Giant Cell Arteritis: Duration and Adverse Outcomes, Arthritis & Rheumatism Vol. 49, No. 5, October 15, 2003, pp 703–708*
- [459] A.L. Fauchais *Psychiatric steroid related complications in elderly patients with temporal arteritis La revue de médecine interne 23 (2002) 828–83*
- [460] Naganathan V *(Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy: prevalence and relation to âge, bone density, and corticosteroid use., Arch Intern Med. 2000 Oct 23;160(19):2917-22)*
- [461] *Maladie de Horton du sujet âgé de plus de 75 ans : particularités évolutives, complications de la corticothérapie.Étude comparative sur une série de 164 patients La Revue de Médecine Interne Volume 22, Issue 7, July 2001, Pages 624-630*
- [462] NORDBORG *Bone Mineral Content of the Third Lumbar Vertebra during 18 Months of Prednisolone Treatment for Giant Cell Arteritis. Clinical rheumatology, 1994, 13, N ° 1 455-460*
- [463] Andersson R *Osteoporosis after long-term corticosteroid treatment of giant cell arteritis. J Intern Med. 1990 Jun;227(6):391-5.*
- [464] J. H. Healey *A Randomized Controlled Trial of Salmon Calcitonin to Prevent Bone Loss in Corticosteroid-Treated Temporal Arteritis and Polymyalgia Rheumatica Calcif Tissue Int (1996) 58:73–80*
- [465] Ryan D. Niederkohr *Management of the Patient with Suspected Temporal Arteritis: A Decision-Analytic Approach Ophthalmology Volume 112, Issue 5, May 2005, Pages 744-756, 756.e1-756.e5*
- [466] S. Benvenuti *Corticosteroid-induced osteoporosis: Pathogenesis and prevention, Clin Exp Rheumatol 2000; 18 (Suppl. 20): S64-S66*
- [467] Nordborg E *The ineffectiveness of cyclical oral clodronate on bone mineral density in glucocorticoid-treated patients with giant-cell arteritis. J Intern Med. 1997 Nov;242(5):367-71.*
- [468] Francisco José Fernández-Fernández *Giant cell arteritis – can we decrease its relapsing course with less toxic therapy?, Swiss Med Wkly. 2011;141:w13302*
- [469] Durand M, Kyle V *Incidence of infections in patients with giant cell arteritis: a cohort study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Apr;64(4):581-8.*
- [470] F.LIOZON *Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Relation between steroid dose and steroid associated side effects. Ann Rheum Dis 1989;48:662–6.*
- [471] F.LIOZON *evolution de la maladie de horton, Ann med interne 1994, 145, n°4, 223-229*

- [472] TANAZ A. KERMANI *Pneumocystis jiroveci* Pneumonia in Giant Cell Arteritis: A Case Series *Arthritis Care & Research* Vol. 63, No. 5, May 2011, pp 761–765
- [473] K.J. Warrington *Management guidelines and outcome measures in giant cell arteritis (GCA)*, *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25 (Suppl. 47):S137-S141
- [474] S.A. Hedderwick *Opportunistic infectious in patients with temporal arteritis treated with corticosteroids* *JAGS* 45:334-337,1997
- [475] Valentin S. Schäfer *Incidence of herpes zoster in patients with giant cell arteritis: a population-based cohort study* *Rheumatology* 2010;49:2104–2108
- [476] Ha Y, *Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus treated with high-dose glucocorticoid therapy.* *Lupus.* 2011 Oct;20(10):1027-34.
- [477] Panthakalam S *The prevalence and management of hyperglycaemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy.* *Scott Med J.* 2004 Nov;49(4):139-41.
- [478] L. Fardet *Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion* *British Journal of Dermatology* 2007 157, pp142–148
- [479] Nordborg E *The effect of glucocorticoids on fat and lean tissue masses in giant cell arteritis.* *Scand J Rheumatol.* 1998;27(2):106-11.
- [480] Martinez-Lado L *Relapses and recurrences in giant cell arteritis: a population-based study of patients with biopsy-proven disease from northwestern Spain.* *Medicine (Baltimore).* 2011 May;90(3):186-93.
- [481] Andersson *Long-term corticosteroid treatment in giant cell arteritis.* *Acta Med Scand.* 1986;220(5):465-9.
- [482] Carlo Salvarani, *Role of peripheral CD8 lymphocytes and soluble IL-2 receptor in predicting the duration of corticosteroid treatment in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis* *Annals of the Rheumatic Diseases* 1995; 54: 640-644
- [483] *Le vieillissement du système immunitaire, B. de Wazières, Le vieillissement du système immunitaire Annales de Biologie Clinique. Volume 59, Numéro 4, 461-4, Juillet - Août 2001*
- [484] Mellana WM *Rheumatoid arthritis: cardiovascular manifestations, pathogenesis, and therapy.* *Curr Pharm Des.* 2012;18(11):1450-6.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	5
Sommaire	9
Résumé	17
ABSTRACT	18
Abbréviations	19
Introduction	20
Maladie de Horton mise au point	21
1. Historique	22
2. Epidémiologie	25
2.1 <i>Prévalence et incidence, sex ratio:</i>	25
2.2 <i>Les fluctuations temporelles :</i>	26
2.3 <i>Aspect géographique :</i>	27
3. CLINIQUE	28
3.1 <i>Symptômes généraux:</i>	28
3.2 <i>Système carotidien externe</i>	29
3.2.1 Les atteintes de l'artère temporale superficielle :	29
3.2.2 Les atteintes de l'artère maxillaire interne :	29
3.2.3 L'artère linguale :	30
3.2.4 L'oedème facial	30
3.3 <i>Rhumatologiques :</i>	30
3.4 <i>Artère ophtalmique :</i>	31
3.4.1 Epidémiologie et clinique ;	31
3.4.2 Les facteurs de risque:.....	33
3.4.3 morbidité	33
3.4.4 Traitements : quelques éléments supplémentaires :	33
3.5 <i>Artère carotide interne et branches cérébrales</i>	34
3.5.1 Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques :	34
3.5.2 L'atteinte méningée	34
3.5.3 L'atteinte démentielle.....	35
3.5.4 L'atteinte spinale	35
3.5.5 Les neuropathies.....	35
3.5.6 Atteinte psychiatrique:	35
3.5.7 Manifestations audio-vestibulaires:.....	35
3.6 <i>Aorte :</i>	36
3.6.1 Généralités:.....	36
3.6.2 Quelques spécificités d'imagerie :	37
3.6.3 Facteurs prédictifs de l'aortite :	38
3.6.4 Elements thérapeutiques de l'atteinte aortique :	38
3.7 <i>Atteinte cardiaque:</i>	38
3.7.1 Atteinte péricardique :	38
3.7.2 Atteinte endocarditique :	38

3.7.3	Atteinte coronarienne :	39
3.8	<i>Atteintes vasculaires périphériques</i> :	39
3.8.1	Caractéristiques épidémiologiques :	39
3.8.2	Apport de l'imagerie:	40
3.8.3	Au plan thérapeutique:	40
3.9	<i>Atteinte respiratoire</i>	41
3.9.1	atteinte pleurale	41
3.9.2	Atteinte diaphragmatique :	41
3.9.3	Atteinte des artères pulmonaires	41
3.9.4	La toux:	42
3.9.5	L'atteinte parenchymateuse et le syndrome de masse	42
3.10	<i>Autres atteintes</i> :	43
3.10.1	Atteinte gynécologique :	43
3.10.2	Atteinte méésentérique :	43
3.10.3	Quelques curiosités :	43
4.	Biologie	44
4.1	<i>Les paramètres inflammatoires usuels</i> :	44
4.2	<i>Le facteur Willebrand et le facteur VIII</i>	45
4.3	<i>L'interleukine 6</i> :	45
4.4	<i>La NFS</i> :	46
4.4.1	L'anémie :	46
4.4.2	la thrombocytose :	46
4.5	<i>Le bilan hépatique</i> :	46
4.6	<i>Les anticorps anti-cardiolipines</i> :	47
4.7	<i>Les autres dosages</i> :	47
4.8	<i>Le suivi</i> :	48
5.	Etiopathogénie	48
5.1	<i>aspect familial/ génomique</i> :	49
5.2	<i>Intervention de l'âge</i> :	49
5.3	<i>Une part autoimmune?</i>	50
5.4	<i>Les hormones</i> :	51
5.5	<i>Utilité des facteurs de risque cardio-vasculaire</i> :	51
5.6	<i>Infections</i> :	51
5.6.1	Quelques constats :	51
5.6.2	Quelques infections virales :	52
5.6.3	Et les bactéries ?	52
5.7	<i>Les différents acteurs de la maladie</i> :	52
5.7.1	Les lymphocytes	52
5.7.2	Cellules dendritiques et macrophages :	54
5.7.3	Les macrophages:	55
5.7.4	L'angiogénèse est pathologique?	56
5.7.5	Cytokines :	57
5.7.6	Quelques explications:	59
6.	Maladies associées	61
6.1	<i>Pathologies thyroïdiennes</i>	61
6.2	<i>Cancers</i>	61
6.3	<i>Autres associations</i> :	61
7.	LE PRELEVEMENT	62
8.	Anatomopathologie	65
9.	Critères diagnostiques	71

10.	Imagerie.....	73
10.1	Artériographie standard.....	73
10.2	échographie doppler des artères temporales.....	73
10.3	cas du biomicroscope ultrasonique : une aide au prélèvement.....	75
10.4	angiographie couplée à l'imagerie par résonance magnétique.....	75
10.5	Comparaison doppler-imagerie par résonance magnétique :.....	76
10.6	Cas de l'angio-scanner :.....	76
10.7	PET-scanner au glucose marqué FDG.....	77
10.8	Autres explorations :.....	77
11.	THERAPEUTIQUE.....	78
11.1	les corticoïdes.....	78
11.2	Les traitements d'épargne.....	80
11.2.1	Méthotrexate.....	80
11.2.2	Ciclosporine.....	80
11.2.3	Azathioprine.....	80
11.2.4	Anti TNF.....	81
11.2.5	Rituximab.....	81
11.2.6	Dapsone :.....	81
11.2.7	Cyclophosphamide :.....	82
11.2.8	Les anti malariques :.....	82
11.2.9	Les anti Il6 :.....	82
11.3	Apsirine.....	82
11.4	Anti coagulants :.....	83
11.5	Les statines?.....	83
11.6	des thérapeutiques d'avenir ?.....	83
11.7	traitements mécaniques et de suppléances : les angioplasties.....	84
	MORbidité et mortalité dans la maladie de Horton.....	85
1.	Mortalité de la maladie de Horton.....	85
1.1	Un excès de mortalité?.....	85
1.2	Les causes des décès.....	86
1.3	Les facteurs de risque.....	87
2.	Incidences des complications liées à maladie de Horton.....	88
2.1	Problématique des facteurs cardio-vasculaires:.....	88
2.2	Atteinte visuelle:.....	90
2.3	Accidents vasculaires cérébraux ischémiques:.....	92
2.4	Et les cancers ?.....	92
2.5	Atteinte vasculaire aortique:.....	93
2.6	Aspect cardiaque:.....	95
2.7	Autres :.....	95
3.	Les rechutes et reprises évolutives:.....	95
4.	Iatrogénie des corticoïdes.....	97
4.1	Epidémiologie :.....	97
4.2	Décès imputables au traitement.....	98
4.3	Variations en fonction du type de corticoïdes.....	98
4.4	Osteoporose et fractures.....	98
4.5	Infections.....	100
4.6	Effets métaboliques.....	101
4.7	Cutané et morphologie:.....	101
4.8	Complications musculaires.....	101
4.9	Neuro-psychiatrique.....	102

4.10	<i>Digestives</i>	102
4.11	<i>Autres;</i>	102
methode	104
1.	problématique:.....	104
2.	Objectifs de l'étude	104
3.	Population de l'étude.....	105
4.	recueil de données	106
4.1	<i>le cahier d'observation:</i>	106
4.2	<i>Protocole thérapeutique:</i>	107
5.	variables recueillies	108
5.1	<i>La mortalité</i>	108
5.2	<i>La morbidité liée à la maladie de Horton</i>	109
5.3	<i>Morbidité imputable aux traitements:</i>	110
5.4	<i>Rechutes, reprises évolutives, guérison et durée de traitement</i>	112
5.5	<i>Saisie des données:</i>	113
6.	Plan d'analyse statistique:	113
6.1	<i>Analyse descriptive de la population:</i>	113
6.2	<i>Analyse comparative:</i>	113
6.2.1	Objectif principal: la mortalité	113
6.2.2	Objectif secondaire: morbidités imputables à la maladie.....	114
6.2.3	objectif secondaire: morbidité liée aux corticoïdes.....	114
6.2.4	Objectifs secondaire: rechute et reprise évolutive.....	115
6.2.5	Validation des données statistiques.....	115
RESULTATS	116
1.	Analyse descriptive	116
2.	116
2.1	<i>Population incluse:</i>	116
2.2	<i>La population:</i>	117
2.3	<i>Anamnèse:</i>	118
2.4	<i>Les facteurs cardio-vasculaires sont :</i>	119
2.5	<i>Associations morbides</i>	121
2.6	<i>Aspects cliniques</i>	122
2.6.1	Caractéristiques anthropométriques :	122
2.6.2	Signes généraux :	123
2.6.3	Signes d'artérite temporale.....	124
2.6.4	manifestations rhumatologiques.....	124
2.6.5	Atteinte cardio-vasculaire :	124
2.6.6	Les signes fonctionnels céphaliques:	125
2.6.7	Les oedèmes cervico-faciaux :	126
2.6.8	Signes buccaux-dentaires et pulmonaires :	126
2.6.9	Signes oculaires.....	127
2.6.10	Les atteintes neurologiques centrales.....	127
2.6.11	Les atteintes auditives	127
2.6.12	Autres :	128
2.7	<i>Paracliniques</i>	128
2.7.1	La biopsie temporale :	128
2.7.2	Imagerie.....	129
2.7.2.1	Doppler des artères.....	129
2.7.2.2	Pet SCAN	130

2.7.3	Examens biologiques :	131
2.7.3.1	La Vitesse de sédimentation.....	131
2.7.3.2	La CRP	131
2.7.3.3	La procalcitonine :.....	132
2.7.3.4	Natrémie	132
2.7.3.5	Autres marqueurs inflammatoires :	133
2.7.3.6	Electrophorèse des protéines sériques.....	133
2.7.3.7	Evaluation lipidique :	134
2.7.3.8	Bilan hépatique :.....	134
2.7.3.9	Les anticorps anti-cardiolipines, Facteur anti-nucléaire, facteurs rhumatoïdes, autres.....	135
2.7.3.10	TSH et anticorps anti-thyroidiens	135
2.7.3.11	Serologies virales :	135
2.7.3.12	Autres données	136
2.8	<i>Description de la corticothérapie utilisée:</i>	136
2.8.1	La dose initiale :	136
2.8.2	Emboles de methylprednisolone	137
2.8.3	La période d'attaque :.....	137
2.8.4	La décroissance rapide :	138
2.8.5	Quelques exemples de distribution des doses suivant le délai	138
2.8.6	Durée totale de traitement :	138
2.9	<i>Autres traitements</i>	138
2.9.1	Traitements d'épargne.....	138
2.9.1.1	La disulone :	138
2.9.1.2	Autres traitements :	139
2.9.2	Traitements associés.....	140
2.9.2.1	Les statines :	140
2.9.2.2	L'aspirine et les anti-coagulants :.....	140
2.9.2.3	Les bisphosphonates :.....	140
3.	Suivi réalisé et perdus de vue.....	141
4.	évaluation de l'objectif principal: la mortalité :	141
4.1	<i>Au niveau du délai de décès</i> :	141
4.2	<i>Les causes</i> :	142
4.3	<i>Courbe de survie</i> :	143
4.4	<i>Comparaison avec les données de l'ORS</i> :	144
4.5	<i>Étude des facteurs de mortalité:</i>	144
5.	objectif secondaire: Morbidités imputables à la maladie de Horton.....	145
5.1	<i>Complications cardiologiques</i>	146
5.1.1	Épidémiologie:	146
5.1.2	Analyse des facteurs de risque:	146
5.2	<i>Complications neurologiques</i> :	147
5.2.1	Analyse descriptive:	147
5.2.2	Étude des facteurs de risque:.....	148
5.3	<i>Les complications visuelles</i> :	149
5.3.1	Analyse descriptive:	149
5.3.1.1	Les accidents transitoires	149
5.3.1.2	Accidents oculaires permanents :	149
5.3.1.3	Peut-il y avoir une récupération visuelle ?	149
5.3.2	Etude des facteurs de risque:.....	149
5.4	<i>Autres complications (hors objectifs)</i>	150

5.4.1	Complications vasculaires des membres supérieurs	150
5.4.2	Complications vasculaires des membres inférieurs :	151
5.4.3	Les complications aortiques :	151
5.4.4	Autres:	152
6.	Objectifs secondaire: iatrogénie des corticoïdes	152
6.1	<i>La iatrogénie des corticoïdes:</i>	152
6.1.1	Complications osseuses :	152
6.1.1.1	Analyse descriptive:	152
6.1.1.2	Analyse des facteurs de risque:	154
6.1.2	Complications vasculaires et cardiaques :	155
6.1.2.1	Analyse descriptive:	155
6.1.2.2	Analyse des facteurs de l'hypertension artérielle:	155
6.1.3	Diabète cortico-induit:	156
6.1.3.1	Analyse descriptive	156
6.1.3.2	Analyse des facteurs de risque:	156
6.1.4	Autres effets secondaires (hors objectif):	157
6.1.4.1	Le poids	157
6.1.4.2	Les dyslipémies :	158
6.1.4.3	L'insuffisance surrénalienne :	158
6.1.4.4	Les complications infectieuses :	158
6.1.4.5	Myopathie cortisonique :	160
6.1.4.6	Les complications articulaires :	160
6.1.4.7	Les complications thrombotiques et les OMI :	161
6.1.4.8	Complications digestives :	161
6.1.4.9	Complications neurologiques et psychiatriques	162
6.1.4.10	Les complications oculaires :	162
6.1.4.11	Les signes d'imprégnations cortisoniques :	163
7.	objectif secondaire: Reprise évolutive, rechute et guérison:	164
7.1	<i>Taux de guérison :</i>	164
7.2	<i>Le reprise évolutive</i>	164
7.2.1	Analyse descriptive:	164
7.2.1.1	quand surviennent les premières reprises évolutives ?	165
7.2.1.2	Expression de la reprise évolutive :	165
7.2.1.3	la dose de corticothérapie lors de la 1° reprise:	166
7.2.1.4	Quelle est la dose de corticoïdes mise en place ?	166
7.2.2	Analyse des facteurs de risque	167
7.3	<i>Les rechutes :</i>	167
7.3.1	Analyse descriptive:	167
7.3.1.1	Délai de survenue pour la première rechute:	168
7.3.1.2	Expression clinique et biologique:	168
7.3.1.3	Dose de corticoïde lors de la première rechute:	169
7.3.1.4	Durée de traitement après la première rechute:	169
7.3.2	Analyse des facteurs de risque de rechute:	169
	discussion.....	171
1.	schéma d'étude	171
1.1	<i>analyse de la méthode:</i>	171
1.2	<i>La population étudiée :</i>	172
1.3	<i>Les caractéristiques cliniques :</i>	175
1.4	<i>Aspects para-cliniques :</i>	176
1.5	<i>Aspects para-cliniques : biologie</i>	178

2.	Objectif primaire : la mortalité.....	179
2.1	<i>Evaluation du recueil:</i>	179
2.2	<i>En terme d'étiologies des décès:</i>	179
2.3	<i>En terme de médiane de survie,</i>	180
2.4	<i>En terme de surmortalité:</i>	181
2.5	<i>Analyse des facteurs de risque:</i>	181
3.	objectif secondaire: complications imputables à la maladie de Horton :.....	183
3.1	<i>choix des variables étudiés:</i>	183
3.2	<i>Les complications cardiologiques:</i>	184
3.2.1	Analyse épidémiologique.....	184
3.2.2	Analyse des facteurs liés à cette complication:.....	184
3.3	<i>Complications ischémiques cérébrales:</i>	185
3.3.1	Aspect descriptif:.....	185
3.3.2	Aspect analytique:.....	185
3.4	<i>Les complications visuelles:</i>	186
3.4.1	Explications descriptives:.....	186
3.4.2	Analyse des facteurs de risque:.....	187
3.5	<i>Discussion des autres atteintes:</i>	187
4.	objectif secondaire: Morbidité imputable au traitement.....	188
4.1	<i>critique des données:</i>	188
4.2	<i>Complications osseuses:</i>	189
4.2.1	Analyse des fractures et de l'ostéoporose:.....	189
4.2.2	Analyse des facteurs de risque:.....	190
4.3	<i>L'hypertension artérielle secondaire:</i>	191
4.3.1	Éléments d'observation:.....	191
4.3.2	Analyse des facteurs de risque:.....	191
4.4	<i>Le diabète cortico-induit:</i>	192
4.4.1	Analyse de cette complication.....	192
4.4.2	Analyse des facteurs de risque:.....	192
4.5	<i>Autres complications:</i>	193
5.	Les rechutes et reprise évolutive :.....	194
5.1	<i>Les reprises évolutives:</i>	194
5.1.1	Analyse des résultats:.....	194
5.1.2	Analyse des facteur de risque:.....	195
5.2	<i>Les rechutes</i>	196
5.2.1	Analyse descriptive:.....	196
5.2.2	Analyse des facteurs de risque:.....	197
5.3	<i>La guérison:</i>	197
6.	Quelques perspectives futures :.....	198
	Conclusion.....	199
	Bibliographie.....	201
	Table des matières.....	228
	Annexes.....	236
1.	Serment d'Hippocrate.....	236
1.1.1	Serment université de LIMOGES.....	236
1.1.2	Serment originel.....	236
2.	Annexe 2: cahier de recueil.....	238
3.	annexe 3: protocole thérapeutique du service.....	243

Table des graphes	244
Table des illustrations	245
Table des tableaux	246
RESUME	248
RESUME	248
RESUME	248
RESUME	249

ANNEXES

1. SERMENT D'HIPPOCRATE

1.1.1 Serment université de LIMOGES

En présence des maitres de mon école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maitres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'nefreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

1.1.2 Serment originel

Je jure par [Apollon](#), médecin, par [Asclépios](#), par [Hygie](#) et [Panacée](#), par tous les dieux et toutes les déesses, les prenant à témoin que je remplirai, suivant mes forces et ma capacité, le serment et l'engagement suivants :

Je mettrai mon maître de médecine au même rang que les auteurs de mes jours, je partagerai avec lui mon avoir et, le cas échéant, je pourvoirai à ses besoins ; je tiendrai ses enfants pour des frères, et, s'ils désirent apprendre la médecine, je la leur enseignerai sans salaire ni engagement. Je ferai part de mes préceptes, des leçons orales et du reste de l'enseignement à mes fils, à ceux de mon maître et aux disciples liés par engagement et un serment suivant la loi médicale, mais à nul autre. »

« Je dirigerai le régime des malades à leur avantage, suivant mes forces et mon jugement, et je m'abstiendrai de tout mal et de toute injustice. Je ne remettrai à personne du poison, si on m'en demande, ni ne prendrai l'initiative d'une pareille suggestion ; semblablement, je ne remettrai à aucune femme un pessaire abortif. Je passerai ma vie et j'exercerai mon art dans l'innocence et la pureté.

Je ne pratiquerai pas l'opération de la taille.

Dans quelque maison que je rentre, j'y entrerai pour l'utilité des malades, me préservant de tout méfait volontaire et corrupteur, et surtout de la séduction des femmes et des garçons, libres ou esclaves.

Quoi que je voie ou entende dans la société pendant, ou même hors de l'exercice de ma profession, je tairai ce qui n'a jamais besoin d'être divulgué, regardant la discrétion comme un devoir en pareil cas. »

« Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais des hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire et mourir dans la tristesse

2. ANNEXE 2: CAHIER DE RECUEIL

<p style="text-align: center;">DOSSIER N° :</p> <p style="text-align: center;">MALADIE DE HORTON</p> <p>NOM : _____ PRENOM : _____</p> <p>DATE DE NAISSANCE : _____</p> <p>DATE DE LA 1ère HOSPITALISATION : _____</p> <p>MOTIF D'HOSPITALISATION : _____</p> <p>ADRESSE PAR : _____</p> <p>DOSSIER REMPLI PAR : _____</p>	<p style="text-align: center;">EVOLUTION AVANT L'HOSPITALISATION</p> <p>(indiquer les symptômes précédant l'hospitalisation et leur date d'apparition):</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>* (indiquer s'il est survenu auparavant un épisode infectieux, un zona, une extraction dentaire)</p> <p>_____</p> <p>* (préciser si le malade a reçu ou non des corticoïdes avant son hospitalisation à quelle date et à quelle dose)</p> <p>_____</p> <p style="text-align: center;">ANTECEDENTS</p> <p>(indiquer seulement l'existence d'un Diabète, d'une cardiopathie ischémique, d'une HTA)</p> <p>_____</p>
---	--

<p style="text-align: center;">EXAMEN CLINIQUE LORS DE L'HOSPITALISATION (ou de la CONSULTATION)</p> <p>-----</p> <p>POIDS : _____ TAILLE : _____</p> <p>-----</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;">SIGNES TEMPORAIRES OBJECTIFS</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">OUI</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">NON</td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td>Signes inflammatoires cutanés</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Induration des artères temporales</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Douleur à la palpation</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Présence de nodules</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Absence de battements</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; font-size: small;">(préciser le côté pour tous ces signes)</td> </tr> <tr> <td>Ischémie/nérose du cuir chevelu</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> </table> <p>-----</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;">CEPHALEES</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">OUI</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">NON</td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; font-size: small;">(avocées spontanément / retrouvées par l'interrogatoire) (préciser leur date d'apparition :)</td> </tr> <tr> <td>Superficielles</td> <td style="text-align: center;">Oui</td> <td style="text-align: center;">Non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Intenses</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Insomniantes</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hyperesthésie cutanée</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Topographie :</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Temporales</td> <td style="text-align: center;">Droite</td> <td style="text-align: center;">Gauche</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Frontales</td> <td style="text-align: center;">Droite</td> <td style="text-align: center;">Gauche</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Pariétales</td> <td style="text-align: center;">Droite</td> <td style="text-align: center;">Gauche</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Oculaires</td> <td style="text-align: center;">Droite</td> <td style="text-align: center;">Gauche</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Faciales</td> <td style="text-align: center;">Droite</td> <td style="text-align: center;">Gauche</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Rétro-auriculaires</td> <td style="text-align: center;">Droite</td> <td style="text-align: center;">Gauche</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Occipitales</td> <td style="text-align: center;">Droite</td> <td style="text-align: center;">Gauche</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Profondes</td> <td style="text-align: center;">Oui</td> <td style="text-align: center;">Non</td> <td></td> </tr> </table> <p>-----</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;">SIGNES BUCAUX-PHARYNGES</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">OUI</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">NON</td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; font-size: small;">(préciser leur date d'apparition :)</td> </tr> <tr> <td>Claudication ischémique des mâchoires</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Difficulté à l'ouverture de la bouche</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Douleur maxillaire</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Douleur linguale/ischémie linguale</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Douleur pharyngée</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dysphagie</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Enrouement</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Toux irritative</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> </table>	SIGNES TEMPORAIRES OBJECTIFS	OUI	NON		Signes inflammatoires cutanés	oui	non		Induration des artères temporales	oui	non		Douleur à la palpation	oui	non		Présence de nodules	oui	non		Absence de battements	oui	non		(préciser le côté pour tous ces signes)				Ischémie/nérose du cuir chevelu	oui	non		CEPHALEES	OUI	NON		(avocées spontanément / retrouvées par l'interrogatoire) (préciser leur date d'apparition :)				Superficielles	Oui	Non		Intenses	oui	non		Insomniantes	oui	non		Hyperesthésie cutanée	oui	non		Topographie :				Temporales	Droite	Gauche		Frontales	Droite	Gauche		Pariétales	Droite	Gauche		Oculaires	Droite	Gauche		Faciales	Droite	Gauche		Rétro-auriculaires	Droite	Gauche		Occipitales	Droite	Gauche		Profondes	Oui	Non		SIGNES BUCAUX-PHARYNGES	OUI	NON		(préciser leur date d'apparition :)				Claudication ischémique des mâchoires	oui	non		Difficulté à l'ouverture de la bouche	oui	non		Douleur maxillaire	oui	non		Douleur linguale/ischémie linguale	oui	non		Douleur pharyngée	oui	non		Dysphagie	oui	non		Enrouement	oui	non		Toux irritative	oui	non		<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;">SIGNES RHUMATOLOGIQUES</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">OUI</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">NON</td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td>Pseudo-poly-arthrite rhizomélique</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">atteinte scapulaire isolée</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">atteinte cervicale isolée</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">atteinte cexo-fémorale isolée</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Poly-arthrite inflammatoire</td> <td style="text-align: center;">Oui</td> <td style="text-align: center;">Non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mono-arthrite</td> <td style="text-align: center;">Oui</td> <td style="text-align: center;">Non</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; font-size: small;">(préciser l'articulation atteinte) :</td> </tr> <tr> <td>Poly-arthrite chronique</td> <td style="text-align: center;">Oui</td> <td style="text-align: center;">Non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Myalgies</td> <td style="text-align: center;">Oui</td> <td style="text-align: center;">Non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sd canal carpien</td> <td style="text-align: center;">Oui</td> <td style="text-align: center;">Non</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; font-size: small;">(préciser la date d'apparition des manifestations rhumatologiques)</td> </tr> </table> <p>-----</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;">SIGNES OCULAIRES</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">OUI</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">NON</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">DATE</td> </tr> <tr> <td>Manifestations paroxystiques</td> <td style="text-align: center;">Oui</td> <td style="text-align: center;">Non</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Amaurose fugace</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Brouillard visuel</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Vision colorée</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Diplopie</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; font-size: small;">(préciser si elles ont été uniques ou récidivantes)</td> </tr> <tr> <td>Atteinte permanente</td> <td style="text-align: center;">Oui</td> <td style="text-align: center;">Non</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Amaurose définitive</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Ptosis</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; font-size: small;">préciser pour chaque manifestation l'œil atteint : _____ la date de survenue : _____</td> </tr> </table> <p>-----</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;">MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">OUI</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">NON</td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; font-size: small;">(préciser la date de survenue :)</td> </tr> <tr> <td>Accident vasculaire cérébral</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; font-size: small;">topographie : _____</td> </tr> <tr> <td>Neuropathie périphérique</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Atteinte du VIII</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td></td> </tr> </table>	SIGNES RHUMATOLOGIQUES	OUI	NON		Pseudo-poly-arthrite rhizomélique	oui	non		atteinte scapulaire isolée	oui	non		atteinte cervicale isolée	oui	non		atteinte cexo-fémorale isolée	oui	non		Poly-arthrite inflammatoire	Oui	Non		Mono-arthrite	Oui	Non		(préciser l'articulation atteinte) :				Poly-arthrite chronique	Oui	Non		Myalgies	Oui	Non		Sd canal carpien	Oui	Non		(préciser la date d'apparition des manifestations rhumatologiques)				SIGNES OCULAIRES	OUI	NON	DATE	Manifestations paroxystiques	Oui	Non		Amaurose fugace	oui	non		Brouillard visuel	oui	non		Vision colorée	oui	non		Diplopie	oui	non		(préciser si elles ont été uniques ou récidivantes)				Atteinte permanente	Oui	Non		Amaurose définitive	oui	non		Ptosis	oui	non		préciser pour chaque manifestation l'œil atteint : _____ la date de survenue : _____				MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES	OUI	NON		(préciser la date de survenue :)				Accident vasculaire cérébral	oui	non		topographie : _____				Neuropathie périphérique	oui	non		Atteinte du VIII	oui	non	
SIGNES TEMPORAIRES OBJECTIFS	OUI	NON																																																																																																																																																																																																																																																							
Signes inflammatoires cutanés	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Induration des artères temporales	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Douleur à la palpation	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Présence de nodules	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Absence de battements	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
(préciser le côté pour tous ces signes)																																																																																																																																																																																																																																																									
Ischémie/nérose du cuir chevelu	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
CEPHALEES	OUI	NON																																																																																																																																																																																																																																																							
(avocées spontanément / retrouvées par l'interrogatoire) (préciser leur date d'apparition :)																																																																																																																																																																																																																																																									
Superficielles	Oui	Non																																																																																																																																																																																																																																																							
Intenses	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Insomniantes	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Hyperesthésie cutanée	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Topographie :																																																																																																																																																																																																																																																									
Temporales	Droite	Gauche																																																																																																																																																																																																																																																							
Frontales	Droite	Gauche																																																																																																																																																																																																																																																							
Pariétales	Droite	Gauche																																																																																																																																																																																																																																																							
Oculaires	Droite	Gauche																																																																																																																																																																																																																																																							
Faciales	Droite	Gauche																																																																																																																																																																																																																																																							
Rétro-auriculaires	Droite	Gauche																																																																																																																																																																																																																																																							
Occipitales	Droite	Gauche																																																																																																																																																																																																																																																							
Profondes	Oui	Non																																																																																																																																																																																																																																																							
SIGNES BUCAUX-PHARYNGES	OUI	NON																																																																																																																																																																																																																																																							
(préciser leur date d'apparition :)																																																																																																																																																																																																																																																									
Claudication ischémique des mâchoires	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Difficulté à l'ouverture de la bouche	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Douleur maxillaire	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Douleur linguale/ischémie linguale	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Douleur pharyngée	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Dysphagie	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Enrouement	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Toux irritative	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
SIGNES RHUMATOLOGIQUES	OUI	NON																																																																																																																																																																																																																																																							
Pseudo-poly-arthrite rhizomélique	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
atteinte scapulaire isolée	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
atteinte cervicale isolée	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
atteinte cexo-fémorale isolée	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Poly-arthrite inflammatoire	Oui	Non																																																																																																																																																																																																																																																							
Mono-arthrite	Oui	Non																																																																																																																																																																																																																																																							
(préciser l'articulation atteinte) :																																																																																																																																																																																																																																																									
Poly-arthrite chronique	Oui	Non																																																																																																																																																																																																																																																							
Myalgies	Oui	Non																																																																																																																																																																																																																																																							
Sd canal carpien	Oui	Non																																																																																																																																																																																																																																																							
(préciser la date d'apparition des manifestations rhumatologiques)																																																																																																																																																																																																																																																									
SIGNES OCULAIRES	OUI	NON	DATE																																																																																																																																																																																																																																																						
Manifestations paroxystiques	Oui	Non																																																																																																																																																																																																																																																							
Amaurose fugace	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Brouillard visuel	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Vision colorée	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Diplopie	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
(préciser si elles ont été uniques ou récidivantes)																																																																																																																																																																																																																																																									
Atteinte permanente	Oui	Non																																																																																																																																																																																																																																																							
Amaurose définitive	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Ptosis	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
préciser pour chaque manifestation l'œil atteint : _____ la date de survenue : _____																																																																																																																																																																																																																																																									
MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES	OUI	NON																																																																																																																																																																																																																																																							
(préciser la date de survenue :)																																																																																																																																																																																																																																																									
Accident vasculaire cérébral	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
topographie : _____																																																																																																																																																																																																																																																									
Neuropathie périphérique	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							
Atteinte du VIII	oui	non																																																																																																																																																																																																																																																							

MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES OUI NON

Etat confusionnel : oui non
 Désorientation temporo-spatiale : oui non
 Etat dépressif : oui non
 Etat démentiel : oui non

ATTEINTE ARTERIELLE OUI NON

Membres supérieurs OUI NON
 Sd de Raynaud : Dr G
 Claudication : Dr G
 Absence d'un pouls : Dr G
 Souffle artériel : sous-clavier : Dr G
 axillaire : Dr G
 huméral : Dr G

Pression artérielle : Dr G
 Gangrène extrémité : Dr G

Membres inférieurs OUI NON
 Claudication : Dr G
 Souffle fémoral : Dr G
 Abolition d'un pouls : Dr G
 Gangrène : Dr G

Autres atteintes artérielles OUI NON
 Carotidienne : oui non
 Mésentérique : oui non

ATTEINTE CARDIAQUE OUI NON

Cardiopathie ischémique évolutive : oui non
 Infarctus du myocarde récent : oui non
 Insuffisance cardiaque : oui non

ATTEINTE AORTIQUE OUI NON

Insuffisance aortique : oui non
 Anévrisme aortique : oui non

ATTEINTE PULMONAIRE OUI NON

Opacité parenchymateuse : oui non
 Pleurésie : oui non

AUTRES ATTEINTES VISCÉRALES

SIGNES GÉNÉRAUX

Fièvre : OUI NON
 date de découverte :
 constatée dans le service : oui non
 importance : < 38°
 > 38° < 39°
 > 39°

Frissons : oui non
 Sueurs : oui non
 Amaigrissement : oui non
 Perte de poids : < 5% - 5 à 10% - > 10% poids corporel
 Asthénie : oui non

TABLEAU CLINIQUE (au moment du diagnostic)

AT (avec signes temporaires objectifs)
 AT (sans signes temporaires objectifs, mais avec céphalées superficielles/hyperesthésie cutanée claudication des mâchoires/signes laryngés)
 PPR
 PPR + AT
 FORME sans AT ni PPR
 Forme systémique
 Forme oculaire
 Artérite des membres supérieurs (isolée)
 Autre forme :

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

(pratiqués avant corticothérapie)

NUMÉRATION-FORMULE SANGUINE

Hématies : Anémie : oui non
 Hémoglobine :
 VGM :
 Cchb :
 Réticulocytose :
 Leucocytes : Hyperleucocytose : oui non
 Poly-neutro :
 Éosinophiles :
 Basophiles :
 Lymphocytes :
 Monocytes :
 Plaquettes : Thrombocytose : oui non

SYNDROME INFLAMMATOIRE oui non

VS :
 FIBRINOGENE : g/l
 CRP : m g/l
 OROSOMUCOÏDE : m g/l
 HAPTOGLOBINE : m g/l

PROTIDES SÉRIQUES Hypo-albuminémie oui non

Protides totaux : g/l
 Albumine : g/l
 Globulines : g/l
 α2 globuline : g/l
 γ globuline : g/l

BILAN HÉPATIQUE Atteinte hépatique oui non

TGO..... : Nic.....
 TGP..... : Nic.....
 Phosphatases alcalines..... : Nic.....
 Gamma GT..... : Nic.....
 5' nucléotidase..... : Nic.....
 Taux prothrombine..... : Nic.....

BILAN IMMUNOLOGIQUE

Anticorps anti cardiolipine : pratiqué le :
 Lates :
 Waaler-Rose :
 FAN :
 Complément total : C3 : C4 :
 Dosages immunoglobulines : IgG+ : IgA+ : IgM+
 Autres examens :

BILAN THYROIDIEN

TSH
 T4L
 Anticorps antithyroïde

BILAN RENAL

Albuminurie (24 h) :
 Hématurie microscopique :

EXAMEN DOPPLER Pratiqué le : Par :

Temporal :

Ophthalmologique :

Membres supérieurs :

EXAMEN OPHTHALMOLOGIQUE

FO : Pratiqué le :
 Normal (absence de signes de maladie de Horton)
 NOAA :
 Thrombose artère rétinienne :
 Nodules dysocytiques :
 Autres lésions : (préciser l'oeil atteint)

ANGIOGRAPHIE FLUOROSCENIQUE Pratiqué le :

CHAMP VISUEL Pratiqué le :

BIOPSIE TEMPORALE POSITIVE NEGATIVE

Pratiquée le :
Par :

Longueur de la biopsie : Diamètre de l'artère :
Nombre de sections :

Résultats (De):

- Stade I (forme récente)
- Stade II (forme granulomateuse)
- Stade III (forme cicatricielle)
- Artérite sénile
- Artère normale

Relecture par le Pr. Licoon :
Date :
Résultats :

EVOLUTION ET TRAITEMENT

DATES DES CONSULTATIONS :

- 1) - CORTICOTHERAPIE
- 2) -
- 3) -
- 4) -
- 5) -
- 6) - TRAITEMENT EN COURS
- 7) -
- 8) - TRAITEMENT TERMINE
- 9) -
- 10) -
- 11) -
- 12) -
- 13) -
- 14) -
- 15) -

OMBRE TOTAL DES CONSULTATIONS DE SURVEILLANCE :

CORTICOTHERAPIE OUI NON

DEBUTEE LE :
DUREE PERIODE ATTAQUE :
DUREE DECROISSANCE RAPIDE :

*** TRAITEMENT EN COURS**

*** TRAITEMENT TERMINE**

DATE FIN DU TRAITEMENT :
DUREE TOTALE CORTICOTHERAPIE :
DOSE TOTALE CORTICOIDES RECUE :

*** MALADE PERDU DE VUE**

DATE DERNIERE CONSULTATION

1ère consultation

Date : Médecin :

Traitement en cours
Cortancyl dose : depuis le :
Autres médicaments

Doléances :

Examen clinique
Etat général : Poids

Signes temporaires :

Signes rhumatologiques :

Atteinte artérielle membres sup :

Examen général

Coeur :
PA :
Signes Insuf cardiaque :
Etat veineux membres inf :
Poumons :
Divers :

Tolérance corticothérapie : Bonne Médiocre Mauvaise
Myopathie Signes cutanés Facies cushingoïde
Douleurs rachidiennes Manifestations digestive

Examens biologiques pratiqués en ville le :
Résultats :

CONCLUSION :

Malade devant être revu le

PREMIER TRAITEMENT

TRAITEMENT D'ATTAQUE

Bolus de méthylprednisolone oui non
date :
dose des bolus : nombre de bolus :
Prednisone per os
dose :
Date de début du traitement d'attaque :
Date de fin du traitement d'attaque :
Durée du traitement d'attaque :
Dose utilisée durant le traitement d'attaque :

DECROISSANCE RAPIDE

(réduction de la dose en 6 semaines)
Date de début :
Date de la fin :
Bien effectuée Mal effectuée

DECROISSANCE LENTE

Date de début :
Date de la fin :
Durée :

ARRÊT DU 1er TRAITEMENT

Date :

DURÉE DU PREMIER TRAITEMENT :

DOSE TOTALE DE PREDNISONE UTILISEE :

AUTRE TRAITEMENT ADJUVANT UTILISE OUI NON

consultation

Date : Médecin :

Traitement en cours
Cortancyl dose : depuis le :
Autres médicaments

Doléances :

Examen clinique
Etat général : Poids

Signes temporaires :

Signes rhumatologiques :

Atteinte artérielle membres sup :

Examen général

Coeur :
PA :
Signes Insuf cardiaque :
Etat veineux membres inf :
Poumons :
Divers :

Tolérance corticothérapie : Bonne Médiocre Mauvaise
Myopathie Signes cutanés Facies cushingoïde
Douleurs rachidiennes Manifestations digestive

Examens biologiques pratiqués en ville le :
Résultats :

CONCLUSION :

Malade devant être revu le

Médicament :
Dose :
Date de début :
Arrêt :
Durée :

REPRISES EVOLUTIVES DURANT LE 1er TRAITEMENT

Nombre de reprises évolutives :

1ère reprise évolutive

Date :
Nombre de jours de traitement :
Dose de Prednisone au moment de la reprise :
Manifestations cliniques :

Marqueurs biologiques de l'inflammation :

ACL :
Décision thérapeutique :

2ème reprise évolutive

Date :
Nombre de jours de traitement :
Dose de Prednisone au moment de la reprise :
Manifestations cliniques :

ACL :
Marqueurs biologiques de l'inflammation :

Décision thérapeutique :

3ème reprise évolutive

Date :
Nombre de jours de traitement :
Dose de Prednisone au moment de la reprise :
Manifestations cliniques :

Marqueurs biologiques de l'inflammation :

ACL :
Décision thérapeutique :

COMPLICATIONS DE LA CORTICOTHERAPIE OUI NON

Nombre de complications :

Complications osseuses OUI NON

Date de survenue :
Nombre de jours de traitement :
Dose de Prednisone lors de la complication :
Dose totale de Prednisone reçue :
Type de la complication :
Tassement vertébral
Fracture membre
Ostéonécrose
(préciser la localisation)
Décision thérapeutique :

Myopathie cortisonique OUI NON

Date de survenue :
Dose de Prednisone lors de la myopathie :
Importance :

Complication digestive OUI NON

Date :
Dose de Prednisone lors de la complication :
Description :

Décision thérapeutique :

Complication infectieuse OUI NON

Date :
Dose de Prednisone lors de la complication :
Description :

Date de survenue :

COMPLICATIONS LIEES à l'ARTERITE à CELLULES GEANTES SURVENUES DURANT LE TRAITEMENT

COMPLICATIONS OCULAIRES OUI NON

Date de survenue :
Dose de Prednisone lors de la complication :
Description :

Résultats de l'ex ophtalmologique :

Décision thérapeutique :

Evolution des signes : disparition / régression partielle
absence d'amélioration
aggravation / bilatéralisation

ATTEINTE ARTERIELLE DES MEMBRES OUI NON

Date de survenue :
Dose de Prednisone lors de la complication :
Description :

Doppler :

Artériographie :

Décision thérapeutique :

COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES OUI NON

Date de survenue :

Maladie thrombo-embolique veineuse OUI NON

Date :
Dose de Prednisone lors de la complication :
Description :

Décision thérapeutique :

Diabète de novo / Aggravation diabète préexistant OUI NON

Date :
Dose de Prednisone lors de la complication :
Résultats biologiques :

Décision thérapeutique :

Aggravation d'une HTA OUI NON

Date :
Dose de Prednisone lors de la complication :
PA :
Décision thérapeutique :

Complications oculaires OUI NON

cataracte nécessitant une intervention
glaucome

Insuffisance surrénalienne en fin de traitement OUI NON

résultats examens biologiques :

Décision thérapeutique :

Autres complications : OUI NON

ACCIDENTS SURVENUS AU COURS DU TRAITEMENT NON LIES à L'ACC NI AU TRAITEMENT

Description :

Dose de Prednisone lors de la complication :
Description :

MANIFESTATIONS CORONARIENNES OUI NON

Date : (apprécier l'imputabilité)
Description :

Evolution :

3. ANNEXE 3: PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE DU SERVICE

A TRAITEMENT D'ATTAQUE

I CORTICOTHERAPIE

Urgence thérapeutique, dès suspicion de HORTON, après réalisation du bilan prévu et sans attendre les résultats de la BAT. Elle est adaptée à l'existence ou non de signes ischémiques :

❖ Signes ischémiques présents transitoires ou constitués:

- Oculaires (en dehors d'une myodésopsie ou d'une baisse de l'acuité visuelle modérée non documentée)
- Neurologiques
- Coronariens
- Anomalies au doppler (à discuter)

→ **Bolus de Solumedrol 100 mg x 3 par jour pendant deux jours (à la seringue électrique sur 2 heures) Associé à Cortancyl 1 mg/kg/j en deux prises matin et soir à débiter en même temps que le bolus**

❖ En l'absence de signe ischémique :

→ **Cortancyl 0.7 mg/kg/j en deux prises matin et soir**

Durée du traitement d'attaque :

- Jusqu'à disparition des signes cliniques et normalisation de la CRP
- Durée maximale : 1 mois

K. LY juin 2002

II ANTICOAGULANTS ET ANTI-AGREGANTS (en pesant les CI)

❖ Signes ischémiques présents transitoires ou constitués

→ Anticoagulation par **HBPM à dose efficace** pendant au moins une semaine et jusqu'à extinction du syndrome inflammatoire.

→ **Aspirine à 100 mg/j** à débiter après BAT

❖ En l'absence de signe ischémique et en présence de signes prédictifs de menace ischémique (plaquettes > 500000/mm³):

→ **HBPM à dose préventive** pendant au moins une semaine et jusqu'à extinction du syndrome inflammatoire.

→ **Aspirine à 100 mg/j** à débiter après BAT

❖ En l'absence de signe ischémique :

→ **Aspirine à 100 mg/j** à débiter après BAT

III TRAITEMENT ADJUVANT

- Trithérapie anti-ostéoporose : Calcium + Vit D + Diphosphonate (Considérer le statut ménopausique du ou de la patiente)
- Protecteur gastrique : Ulcar ou cytotec; Mopral si bolus
- Régime : Peu salé, pauvre en sucres d'absorption rapide + activité physique ou kiné
- Potassium : Fonction du régime sodé, à prescrire jusqu'à 20 mg de Cortancyl

IV SURVEILLANCE PENDANT LE TRAITEMENT D'ATTAQUE

- Surveillance hebdomadaire : CRP, glycémie, ionogramme sanguin, NFS-plaquettes si HBPM
- Si atteinte oculaire : Redemander une consultation ophtalmo. au 3^{ème}, 7^{ème} et 15^{ème} jour

V CONSULTATION

A la fin du traitement d'attaque avec contrôle systématique de la NFS, du ionogramme sanguin, de la glycémie et de la CRP

K. LY juin 2002

2

E ATTITUDE DEVANT UNE RECHUTE

Elle dépendra de l'aspect de la rechute (clinique ou uniquement biologique) et de la date de sa survenue (selon les périodes de traitement), dans tous faire un dosage des ACL.

- ❖ En cas de manifestations ischémiques oculaires ou autres:
 - Utiliser les bolus de méthyl-prednisolone et prednisone per os à 1 MKJ associé à une HBPM et de l'aspirine selon le protocole décrit plus haut.

- ❖ En cas de manifestations cliniques autres :
 - Durant la période de décroissance rapide, revenir à la dose du palier antérieur
 - Au cours de la décroissance semi-lente et lente, augmenter la dose de 2 mg

- ❖ En cas de reprise isolée et persistante du syndrome inflammatoire (sans autre cause décelable):
 - Lors de la décroissance rapide, prolonger le palier en cours de 15 jours et en cas d'inefficacité revenir à la dose antérieure
 - Lors de la décroissance semi-lente et lente, prolonger le palier d'un mois et en cas d'inefficacité après un mois augmenter la dose de 2 mg

- ❖ Si inefficacité du traitement quelque soit les modifications thérapeutiques : Discussion collégiale +++ de la suite de la prise en charge

F ARRÊT DU TRAITEMENT

Au début de la phase de décroissance lente, lorsque la dose de prednisone sera de 5 mg/jour, il sera effectué un test au synacthène pour explorer l'axe surrénalien selon le protocole du service « Protocole de détection de l'insuffisance surrénalienne lors du sevrage de la corticothérapie dans la maladie de Horton. »

Au terme de la phase de décroissance lente, l'arrêt de la corticothérapie ne peut être envisagé qu'en l'absence de signes cliniques et la disparition du syndrome inflammatoire biologique depuis au moins 2 mois.

Il sera effectuée une ostéodensitométrie et un bilan phospho-calcique.

Les rechutes de la MH surviennent le plus souvent dans les 6 premiers mois suivant l'arrêt de la corticothérapie.

La surveillance du 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} et 6^{ème} mois comportera CRP et ACL.

Dans le service pratiquer en sus au 1^{er} et 6^{ème} mois : NFS, Oros, Hapto, ACL.

Puis prévoir une consultation une fois par an.

K. LY juin 2002

G PHASE DE DECROISSANCE RAPIDE DU CORTANCYL

- ❖ Diminution progressive de la corticothérapie jusqu'à la dose de 0.35 mg/kg/j en 4 semaines par paliers d'une semaine.

Administration en deux prises (matin et soir) en répartissant la dose totale en 2/3 + 1/3

- ❖ Bilan biologique systématique à J 15 (NFS, ionogramme sanguin, glycémie, CRP)

- ❖ Consultation à la fin de cette phase de décroissance rapide

- ❖ Bilan à la fin de cette phase : NFS, ionogramme sanguin, glycémie, CRP, ACL, Procalcitonine

C PHASE DE DECROISSANCE SEMI-LENTE

- ❖ Diminution progressive de la corticothérapie par palier de 10 à 15 jours de 0.35 mg/kg/j à 0.20 mg/kg/j en 3 mois (par ex: 2 à 3 mg/mois)

- ❖ Diminution à moduler selon l'état du patient +++ : âge, tolérance, efficacité

- ❖ CRP, ACL, Procalcitonine systématique tous les 15 jours

- ❖ Consultation mensuelle

D PHASE DE DECROISSANCE LENTE

- ❖ Diminution progressive de la corticothérapie de 0.20 mg/kg/j à 0.10 mg/kg/j en 6 mois à adapter éventuellement pour une durée de la corticothérapie d'au moins 1 an à la fin de la phase de décroissance lente.

- ❖ CRP, ACL, Procalcitonine systématique tous les mois

- ❖ Consultation tous les 3 mois

K. LY juin 2002

3

TABLE DES GRAPHES

Graphe 1 histogramme des âges au moment du diagnostic	117
Graphe 2 distribution des patients suivant les saisons.....	118
Graphe 3 NOMBRE DE TRAITEMENT PAR PATIENT.....	119
Graphe 4 histogramme des poids au diagnostic	122
Graphe 5. Fréquence cumulée de la perte du poids	123
Graphe 6 distribution des VS	131
Graphe 7 distribution des CRP au diagnostic.....	132
Graphe 8 répartition des posologies initiales rapportées au poids.	137
Graphe 9 répartition des doses de corticoïdes dans le temps	138
Graphe 10 distribution du délai de décès.....	142
Graphe 11 délai de décès sous traitement.....	142
Graphe 12 courbe de survie selon méthode de Kaplan-Meyer	144
Graphe 13 répartition de la survenue des amauroses permanentes	149
Graphe 14 répartition des localisation des tassements vertébraux.....	153
Graphe 15 variation du poids.....	157
Graphe 16 variation du poids dans les 24 premiers mois.....	157
Graphe 17 fréquence cumulées du taux de guérison en fonction de la durée de traitement.....	164
Graphe 18 délai de rechute après la 1 ^o guérison.....	168

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 . Reprographie de la tombe de PA-ATON-EM-HEB	22
Figure 2 agrandissement des peintures de van Eyck et Di Cosimo	23
Figure 3 coupe d'artère temporale en coloration HES, grossissement *100, montrant une occlusion quasi complète de la lumière artérielle (➔), avec aspect inflammatoire des vasa vasorum(+), nécrose fibrinoïde (*).	67
Figure 4 Coupe de biopsie de l'artère temporale, grossissement 100, coloration HES, disparition de la média (M-) avec infiltrat concentrique, nécrose fibrinoïde	67
Figure 5 Grossissement 200, visualisation d'une bordure palissadique de cellules géantes, entourée d'une matrice amorphe	68
Figure 6 coupe avec grossissement *100 Vasa vasorum très dilatés (➔), disparition de la média	68
Figure 7. Coupe d'artère temporale. *200. Disparition de la limitante élastique interne	69
Figure 8 coupe artérielle. *100 Disparition de la média, absorbée par l'infiltrat élastophagique. Histiocytes en paquet (flèche).	69
Figure 9. Schéma conceptuel du calcul de dose totale.....	112
Figure 10 diagramme de sélection de la population d'étude	116

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 localisation des souffles.....	125
Tableau 2 distribution des localisations des céphalées.....	125
Tableau 3: localisation des œdèmes	126
Tableau 4 résultats de l'écho-doppler	129
Tableau 5 caractéristiques de la NFS	134
Tableau 6 caractéristiques des variables lipidiques	134
Tableau 7 sérologies virales et artérite temporale	135
Tableau 8 Analyse univariée des facteurs de risque de décès.....	144
Tableau 9 tableau du modèle final de l'analyse multivariée par régression logistique des facteurs de mortalité :	145
Tableau 10 analyse univariée des facteurs de risque de coronaropathie	146
Tableau 11 tableau du modèle final de l'analyse multivariée par régression logistique des facteurs de coronaropathie	147
Tableau 12 analyse univariée des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral ischémique.....	148
Tableau 13 tableau du modèle final de l'analyse multivariée par régression logistique des facteurs d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques	148
Tableau 14 analyse univariée des facteurs de risque d'atteinte visuelle secondaire.....	150
Tableau 15 analyse univariée des facteurs de risque d'ostéoporose	154
Tableau 16 tableau du modèle final de l'analyse multivariée par régression logistique des facteurs d'ostéoporose	154
Tableau 17 analyse univariée des facteurs de survenue de l'hypertension artérielle secondaire	155

Tableau 18 tableau du modèle final de l'analyse multivariée par régression logistique des facteurs de survenue d'une hypertension artérielle secondaire.....	156
Tableau 19 analyse univariée des facteurs pour la survenue du diabète cortico-induit	156
Tableau 20 tableau du modèle final de l'analyse multivariée par régression logistique des facteurs de survenue d'un diabète cortico-induit	157
Tableau 21 distribution des infections	159
Tableau 22 reprises évolutives, répartition dans la population.....	165
Tableau 23 analyse univariée des facteurs impliqués dans la survenue des reprises évolutives	167
Tableau 24 tableau du modèle final de l'analyse multivariée par régression logistique des facteurs de reprises évolutives.....	167
Tableau 25 analyse univariée des facteurs de risque de rechute.....	169

RESUME

Introduction : L'artérite giganto-cellulaire est la vascularite la plus fréquente de la personne âgée. Les études précédentes faisaient état d'une morbidité et d'une mortalité non négligeable dans cette population.

Méthode : la cohorte Hortolim est une cohorte rétrospective mono centrique du service de médecine interne du CHU de Limoges de 387 patients inclus entre 1976 et le 30 octobre 2011. Les objectifs sont de déterminer la mortalité comme critère principal et en critères secondaires les facteurs prédictifs de la morbidité imputable à l'artérite, de la morbidité liés à la corticothérapie, de rechutes et de reprises évolutives.

Résultats : la médiane de survie est de 72 mois. La SMR est estimée à 1,12 [1,09-1,16]. Les principales causes sont cardio-vasculaires et néoplasiques. Les facteurs associés sont la CRP élevée (OR 0,29), l'artérite temporale clinique (0,52), l'âge avancé (OR 1,15) et la dose de corticoïde plus élevée à trois mois (OR1,06). La morbidité liée à l'artérite est dominée par des cardiopathies ischémiques dont le facteur de risque est l'hypertension artérielle (HTA). Les accidents ischémiques cérébraux ont comme facteur la tabagisme (OR3,52), diabète secondaire (OR3,35) et les céphalées (OR 0,33). Les accidents visuels secondaires n'ont pas de facteurs associés. Les diabètes cortico-induits, les infections, l'ostéoporose et l'hypertension artérielle sont fréquents. Les facteurs prédictifs de reprise évolutive sont le diabète cortico-induit (OR 3,12).

Conclusion : La surmortalité de la maladie de Horton est très faible. Les facteurs de risque des complications principales retrouvés sont pour la plupart différents de ceux observés dans la littérature.

Mots clés: giant cell arteritis, mortality, prognostic, iatrogenic, morbidity