

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2023

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt de l'OCT et de l'OCT-angiographie dans le
diagnostic de la maladie de Horton : une étude
rétrospective bicentrique.**

Présentée et soutenue publiquement le 23/06/2023 à 14h00 au
pôle recherche

Par Alexandre Barbé

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-françois Rouland

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Yann Classe

Monsieur le Docteur Maxime Landrieux

Monsieur le Docteur Olivier Outteryck

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Pierre Labalette

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

AAION	<i>Acute anterior ischemic optic neuropathy</i>
ACA	<i>anterior cerebral artery</i>
ACG	artérite à cellules géantes
ACP	artères ciliaires postérieures
AAPO	anastomose artériolaire péri optique
ACR	artère centrale de la rétine
ACR	<i>american college of rheumatology</i>
AF	Angiographie à la fluoréscéine
AF	<i>autofluorecence</i>
AMM	autorisation de mise sur le marché
AO OCT	<i>adaptive optic optical coherence tomography</i>
AO SLO	<i>adaptive optic scanning laser ophthalmoscopy</i>
APHM	assistance publique des hôpitaux de Marseille
AT	<i>after treatment</i>
BAT	biopsie d'artère temporale
BE	<i>both eyes</i>
CCA	<i>common carotid artery</i>
CDUSTA	<i>colour duplex ultrasound of the temporal arteries</i>
CF	<i>counting fingers</i>
CRAO	<i>central retinal arterial occlusion</i>
CRP	C-reactive protein
cSLO	confocal scanning laser ophthalmoscopy
DCP	<i>deep capillary plexus</i>
DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge

DSR	Décollement séreux rétinien
DUS	<i>doppler ultrasound</i>
DUSSAT	<i>doppler ultrasound of the supra aortic trunks</i>
EDI	<i>Enhanced depth imaging</i>
EZ	<i>elipsoid zone</i>
F	<i>female</i>
FA	<i>fluorescein angiography</i>
FAZ	<i>foveolar avascular zone (Zone avasculaire foveolaire)</i>
FCT	<i>foveal choroidal thickness</i>
FFT	<i>Fast fourier transform</i>
GCA	<i>giant cell arteritis</i>
HM	<i>hand movement</i>
ICA	<i>internal carotid artery</i>
ICG	<i>Indocyanine green : angiographie au vert d'indocyanine</i>
LE	<i>Left eye</i>
M	<i>male</i>
Max	<i>Maximum</i>
MRI	<i>magnetic resonance imagine</i>
NOIAA	<i>névrite optique ischémique antérieure aiguë</i>
OACR	<i>Occlusion de l'artère centrale de la rétine</i>
OCT	<i>Optical coherence tomography</i>
OCT-A	<i>Optical coherence tomography - angiography</i>
OD	<i>oeil droit</i>
OG	<i>oeil gauche</i>
ONH	<i>optic nerve head</i>
PAMM	<i>paracentral acute middle maculopathy</i>
PD	<i>perfusion density</i>

RCM	<i>Reflectance confocal microscopy</i>
RE	<i>right eye</i>
RNFL	<i>retinal nerve fibre layer</i>
RPC	<i>radial peripapillary capillary</i>
RT	<i>retinal thickness</i>
SCA	<i>subclavian artery</i>
SCP	<i>superficial capillary plexus</i>
TA	<i>temporal artery</i>
TAB	<i>temporal artery biopsy</i>
TCDUS	<i>transcranial doppler ultrasound</i>
TVL	<i>transient visual loss</i>
VA	<i>vertebral artery</i>
VD	<i>vessel density</i>
VIH	<i>Virus de l'immunodéficience humaine</i>
VT	<i>vessel tortuosity</i>

Sommaire

Liste des tables	15
Liste des figures	16
A. Introduction en français	18
1. Introduction générale	18
2. Anatomie vasculaire de l'oeil	18
2.1 Vue d'ensemble de la structure vasculaire de l'oeil	18
2.2 Vascularisation de la choroïde	19
2.3 Vascularisation de la rétine	20
2.4 Vascularisation du nerf optique	21
3. Principales pathologies vasculaires de l'oeil	23
3.1 Généralités et séméiologie sur l'atteinte vasculaire rétinienne	23
3.2 Classification des vascularites rétiniennes	23
4. La maladie de Horton	24
4.1 Physiopathologie	24
4.2 Epidémiologie et facteurs de risque	24
4.3 Clinique de la maladie de Horton :	24
4.3.1 Généralités	24
4.3.2 Atteinte ophtalmologique de la maladie de Horton	25
4.4 Diagnostic	25
4.5 Traitement	29
4.6 Evolution	30
5. Imageries oculaires utilisées dans la maladie de Horton	30
5.1 Angiographie rétinienne	30
5.2 OCT et l'OCT-angiographie	33
5.3 Etat des connaissances en OCT/OCT-A sur la maladie de Horton	38
6. Objectif	38
B. Article en anglais	39
7. Title : Optical coherence tomography : a powerful tool for early diagnosis of giant cell arteritis ?	39
8. Introduction:	39
9. Material and methods:	40
10. Results:	41
10.1 Case 1 :	41
10.2 Case 2 :	41
10.3 Case 3 :	42
10.4 Case 4 :	43
10.5 Case 5 :	44
10.6 Case 6 :	44
11. Discussion	54
C. Conclusion en français	61
Références	65
Annexe 1 : liste des auteurs de l'article 'oct : a powerful tool for early diagnosis of giant cell arteritis ?	69
Annexe 2 : autres articles en cours de soumission traitant de l'OCT	70

Liste des tables

Table 1 : comparatif des avantages et inconvénients de l'angiographie classique versus l'OCT-angiographie

Table 2 : comparaison des caractéristiques d'OCT/OCT-A utilisés dans notre étude.

Table 3 : clinical characteristics and complementary exams of the patients.

Table 4: OCT/OCT-A findings and reversibility of each sign.

Table 5: Best corrected visual acuity follow-up in logMAR.

Liste des figures

[Figure 1 : schéma de la vascularisation de l'orbite et de l'œil \(d'après \[3\]\)](#)

[Figure 2 : schéma simplifié de la vascularisation choroïdienne](#)

[Figure 3 : schéma de la vascularisation rétinienne](#)

[Figure 4 : schéma de la vascularisation artérielle de la tête du nerf optique \(d'après \[3\]\)](#)

[Figure 5 : schéma de la vascularisation veineuse de la tête du nerf optique \(d'après \[3\]\)](#)

[Figure 6 : critère de classification de la maladie de Horton d'après \[27\]](#)

[Figure 7 : algorithme diagnostique de la maladie de Horton selon \[14\]](#)

[Figure 8 : panorama des outils extra-ophtalmologiques diagnostiques de la maladie de horton](#)

[Figure 9 : algorithme diagnostique de la maladie de Horton chez des patients avec symptômes visuels compatibles d'après \[32\].](#)

[Figure 10 : angiographie rétinienne d'un patient atteint de maladie de Horton avec retard de remplissage vasculaire rétinien \(d'après \[34\]\)](#)

[Figure 11 : angiographie à la fluorescéine chez une patiente Horton \(case 3 de la série\)](#)

[Figure 12 : angiographie rétinienne d'un patient présentant une NOIAA artéritique.](#)

[Figure 13 : comparaison des résolutions axiales et latérales des imageries médicales \(d'après \[36\]\)](#)

[Figure 14 : comparaison des principes physiques entre l'OCT spectral domain et l'OCT swept source \(d'après \[36\]\)](#)

[Figure 15: modélisation d'une reconstruction d'OCT-A "en face" avec une sommation d'OCT \(dit OCT-B scans\)](#)

[Figure 16 : Two different patterns of retinal ischemia showed in OCT and OCT-A.](#)

[Figure 17 : Follow-up of macular structures and vascularization.](#)

[Figure 18 : Different patterns of optic nerve ischemia.](#)

[Supplementary figure 1.](#)

[Figure 19 : panorama complété de l'OCT/OCT-A des outils diagnostiques de la maladie de Horton.](#)

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

A. Introduction en français

1. Introduction générale

Dans cette étude nous traiterons de la séméiologie nouvelle apportée par l'imagerie morphologique et vasculaire in vivo constituée par l'OCT et l'OCT-angiographie au niveau du segment postérieur de l'œil de patients atteints par la maladie de Horton.

2. Anatomie vasculaire de l'œil

2.1 Vue d'ensemble de la structure vasculaire de l'œil

L'artère carotide naît de la crosse aortique ou du tronc brachiocéphalique puis se divise en artère carotide externe et interne. L'artère carotide interne donne l'artère ophtalmique [1] qui peut aussi rarement dériver de l'artère méningée moyenne [2]. Parmi les nombreuses branches collatérales données par l'artère ophtalmique, certaines sont destinées au globe oculaire [1] ([figure 1](#)) :

- les **artères piales du nerf optique** pour la partie postérieure, rétrolaminaire, du nerf optique
- l'**artère centrale de la rétine** (ACR) pour la rétine interne et la partie superficielle du nerf optique (capillaires péripapillaire radiaux ou *radial peripapillary capillaries* - RPC- en anglais)
- les **artères ciliaires postérieures** (ACP) *courtes* pour la choroïde postérieure et une partie du nerf optique, et *longues* pour les corps ciliaires et l'iris
- les **artères ciliaires antérieures** pour la choroïde antérieure, l'iris, la sclère, l'épiclère et la conjonctive

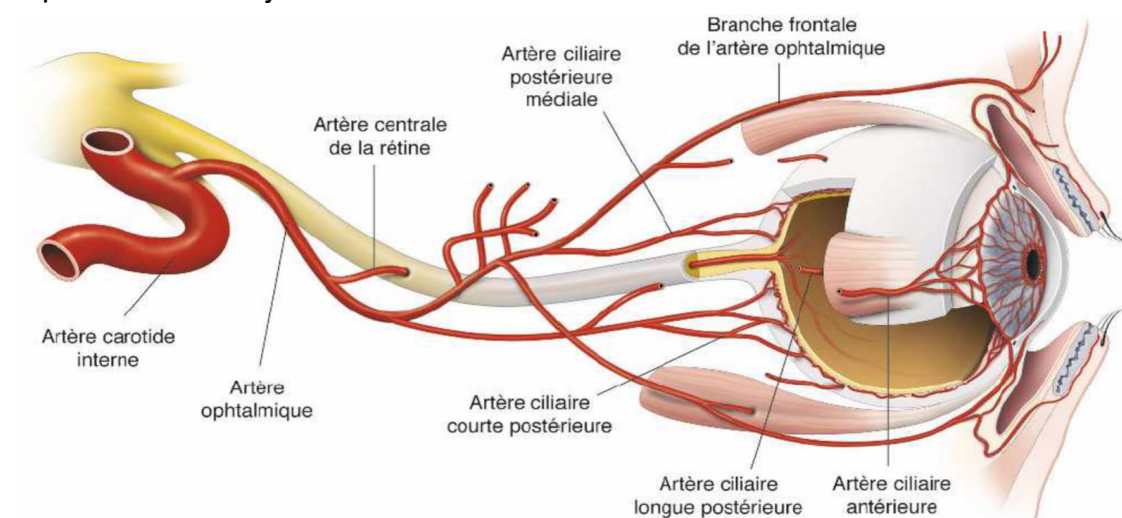


Figure 1 : schéma de la vascularisation de l'orbite et de l'œil (d'après [3])

Le drainage des veines à destinée oculaire se fait via la veine ophtalmique supérieure.

2.2 Vascularisation de la choroïde

La **choroïde**, dérivant donc des artères ciliaires postérieures (courtes et longues) et des artères ciliaires antérieures, est composée de 3 couches ([figure 2](#)) :

-La choriocapillaire : organisée en lobule de capillaires fenêtrés, assurant la fonction nourricière de la fovéa et s'amincissant de celle-ci à la périphérie où elle disparaît avant les procès ciliaires. Ce réseau dense est unique car il permet le passage simultané de deux ou trois érythrocytes sans aucune déformation. La paroi vasculaire est particulièrement fine, privée de péricytes. Les cellules endothéliales ont de nombreuses fenestrations.

-La couche de Sattler autrement appelée le stroma choroïdien (vaisseaux de grand calibre).

-La couche de Haller également dénommée la supra choroïde (vaisseaux de petit calibre).

Cette dernière distinction anatomique est peu utile tant en théorie qu'en pratique. Retenons néanmoins que les artères choroïdiennes sont richement innervées, alors qu'aucune fibre ni terminaison nerveuse n'ont été observées dans la couche choriocapillaire [1]. De manière générale, sera dit le terme « choroïde » pour parler des trois couches, et « choriocapillaire » pour n'évoquer que cette couche.

Ces couches comportent des artères et des veines, qui vont former 4 veines vortiqueuses. Les deux veines vortiqueuses inférieures se drainent dans les veines épisclérales puis dans la veine ophtalmique supérieure. Les deux vortiqueuses supérieures vont directement se rattacher à la veine ophtalmique supérieure. .

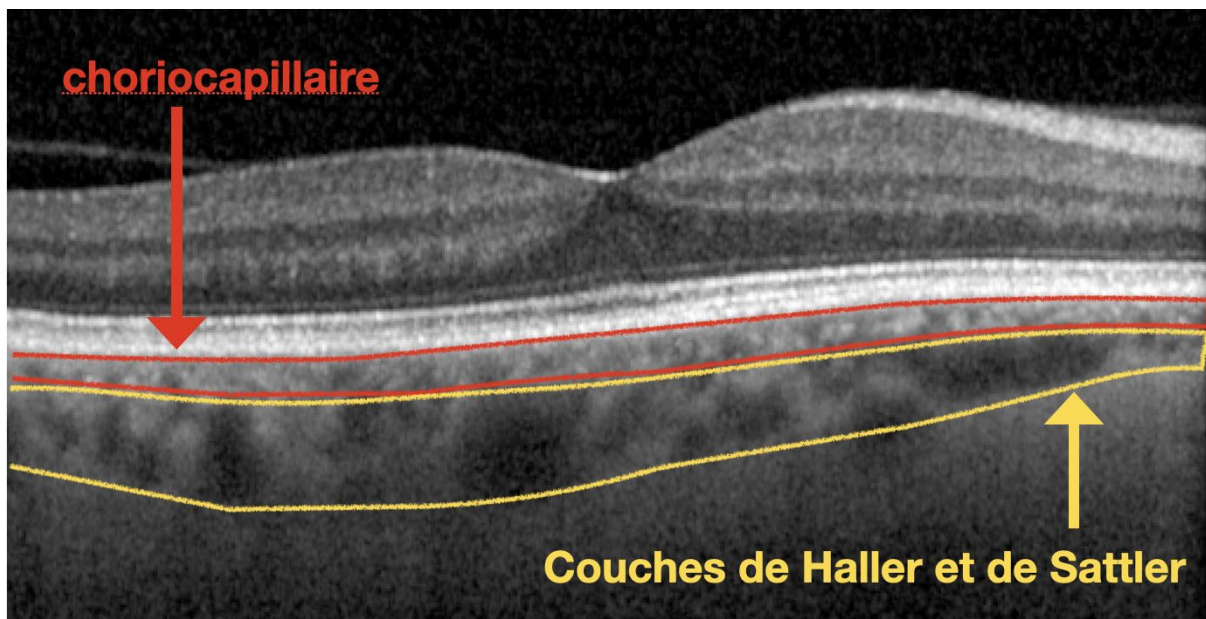


Figure 2 : schéma simplifié de la vascularisation choroïdienne

2.3 Vascularisation de la rétine

La **rétine**, vascularisée par l'artère centrale de la rétine pour la partie interne et par la choroïde pour la partie externe, est parsemée de trois couches plus ou moins distinctes de réseaux capillaires ([figure 3](#)). Ces capillaires non fenêtrés organisés en réseau superficiel, intermédiaire, et profond, sont interconnectés et dépendent les uns des autres. Certaines études ont montré que cette distinction était surtout vraie au niveau maculaire (centre de la rétine) mais s'atténuait en périphérie [4].

La rétine de moyenne et d'extrême périphérie est donc majoritairement vascularisée de façon passive par la choroïde [4].

Dans environ 25 % des yeux, une artère cilio-rétinienne irrigue une portion du territoire temporal à la papille, potentiellement jusqu'à la macula. Elle constitue une connexion anastomotique de moindre importance entre les circulations rétiniennes et choroïdiennes. La rétine possède un réseau artériel terminal exempt d'anastomoses entre les artérioles et, par conséquent, sans possibilité de suppléance artérielle en cas d'occlusion sauf si présence d'une artère cilio-rétinienne [1]. A noter que selon Hayreh, il existe des anastomoses entre les artères piales (dérivées des artères ciliaires postérieures courtes) et l'artère centrale de la rétine [5]. Tous les plexi ont leurs contingents veineux qui vont se drainer dans la veine centrale de la rétine puis la veine ophtalmique supérieure.

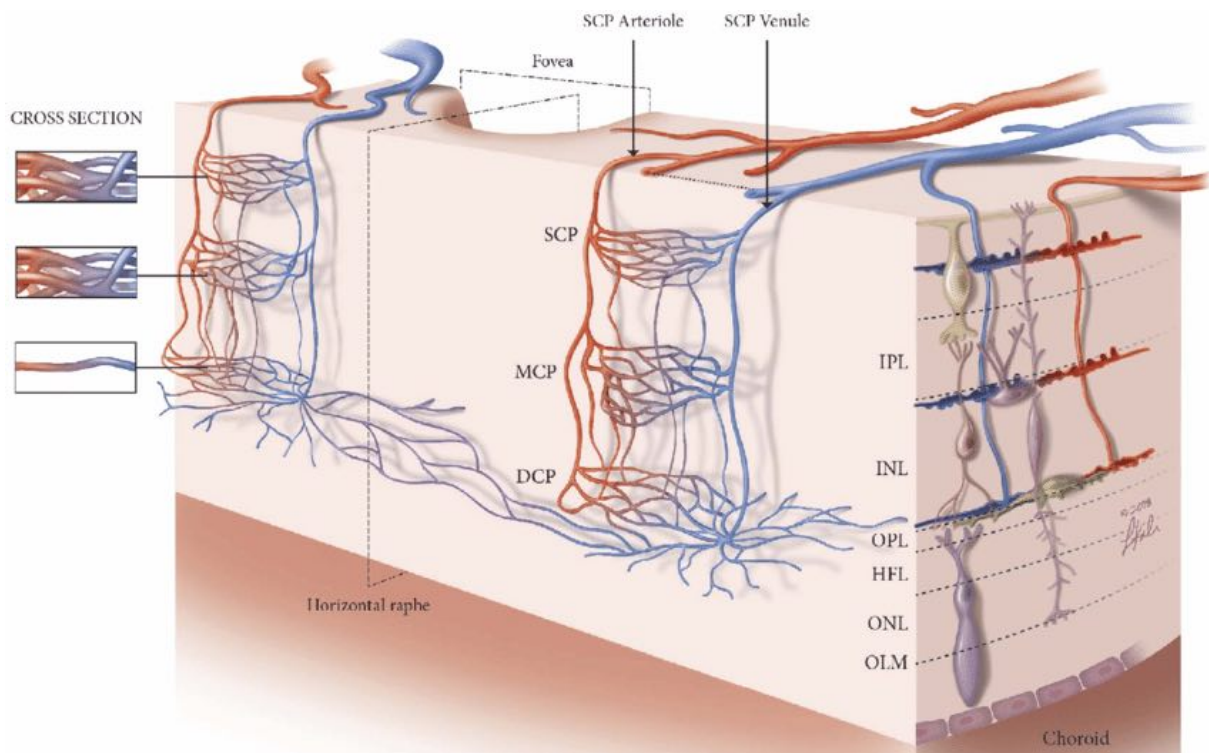


Figure 3 : schéma de la vascularisation rétinienne. SCP, MCP, DCP pour superficial, mediate, deep capillary plexus (d'après [6])

2.4 Vascularisation du nerf optique

La **tête du nerf optique** (papille) est vascularisée en 4 parties (ordre antéropostérieur) [1,7] (figure 4) :

-les **capillaires péripapillaires radiaux** (radial peripapillary capillaries – **RPC**) avec une vascularisation centrifuge des artérioles venant de l'artère centrale de la rétine, avec un rôle possible des artères ciliaires postérieures courtes également [7]. Le réseau des capillaires radiaux, issus des artérioles précapillaires intra rétiniennes, s'étend autour du disque optique et le long des vaisseaux temporaux supérieurs et inférieurs sur un trajet arciforme le long des fibres nerveuses. Il est très faiblement anastomotique.

-le **réseau prélaminaire**, en avant de la lame criblée, vascularisée par des vaisseaux choroïdiens venant des artères ciliaires postérieures courtes.

-le **réseau laminaire** vascularisé par les artères ciliaires postérieures courtes donnant naissance au cercle artériel de Zinn-Haller au niveau scléral.

-le **réseau rétrolaminaire** avec des anastomoses entre artères ciliaires postérieures courtes et artères piales du nerf optique.

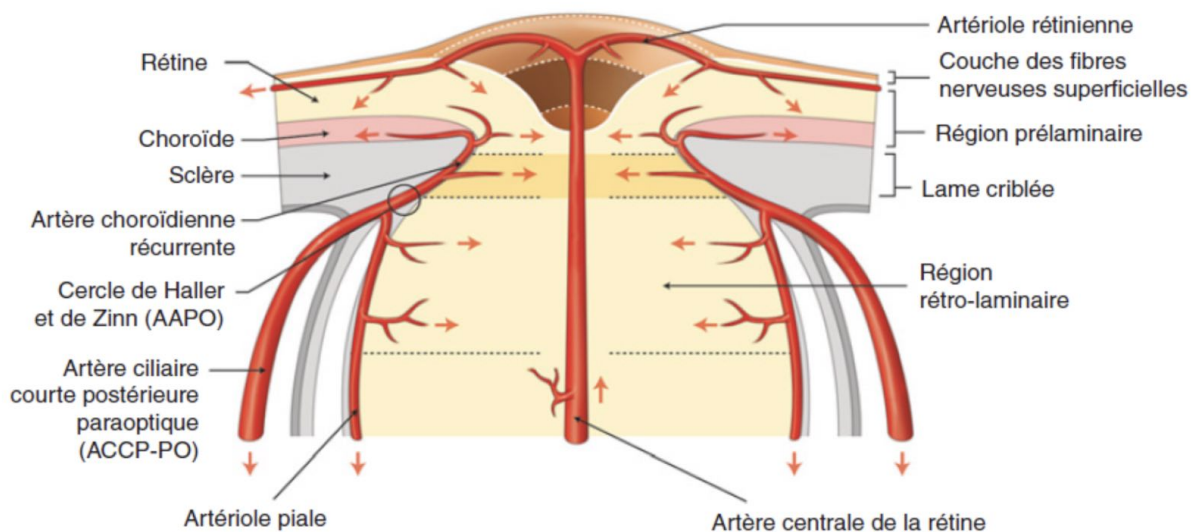


Figure 4 : schéma de la vascularisation artérielle de la tête du nerf optique (d'après [3]) AAPO = anastomose artériolaire para optique)

Le drainage veineux se fait par la veine centrale de la rétine ou des efférentes axiales de celle-ci. Dans la région prélaminaire, de petites veinules connectant le nerf optique aux veines de la choroïde péripapillaire ont été également identifiées [17]. En périphérie, le drainage veineux peut aussi se faire via les veines piales qui se jettent finalement dans la

veine centrale de la rétine lorsqu'elle sort du nerf optique (figure 5)

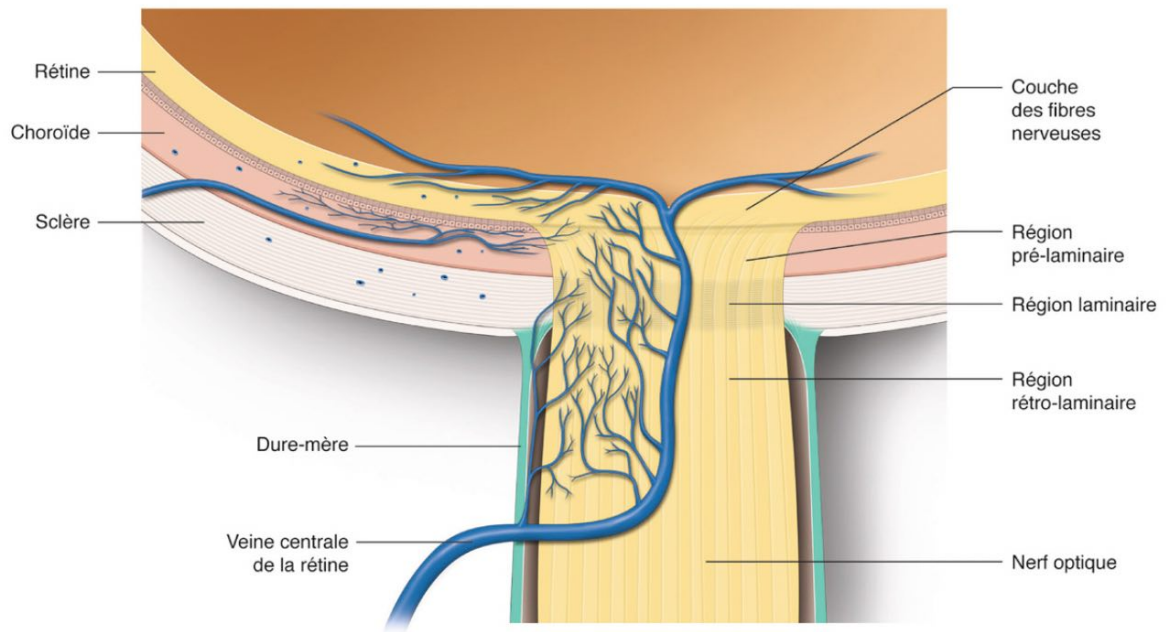


Figure 5 : schéma de la vascularisation veineuse de la tête du nerf optique (d'après [3])

3. Principales pathologies vasculaires de l'oeil

3.1 Généralités et séméiologie sur l'atteinte vasculaire rétinienne

Les maladies impliquant le système vasculaire rétinien constituent les causes les plus fréquentes de déficience visuelle et de cécité dans le monde occidental [8]. Ces maladies présentent des lésions rétiniennes dont un certain nombre sont directement visibles au fond d'œil.

Parmi ces lésions, on trouve les rétrécissements artériolaires (dus à la modification pressionnelle), le microanévrisme (altération de la paroi vasculaire secondaire à une perte des péricytes et/ou des cellules endothéliales), la tortuosité vasculaires (mécanisme non élucidé), la dilatation vasculaire (due à troubles rhéologiques), l'engainement périvasculaire (de cellules inflammatoires) [1] (*chapitre 10*).

On note également des signes indirects d'atteintes vasculaires : les hémorragies (extravasation d'éléments figurés du sang), les exsudats secs (débris cellulaires et macrophages suite à un œdème rétinien chronique en résorption), l'œdème maculaire (extravasation de liquide par rupture de la barrière hématorétinienne interne), les nodules cotonneux (infarcissement localisé des fibres optiques avec accumulation de matériel axoplasmique) [1] (*chapitre 10*).

Les conséquences à long terme de ces lésions résultent d'une ischémie profonde avec une atrophie du tissu rétinien résiduel ou encore des néovascularisations comme phénomène compensateur du manque d'oxygénation. Au niveau du segment postérieur, ces néovaisseaux peuvent être prérétiniens ou choroïdiens selon la nature de l'affection.

Les maladies vasculaires rétiniennes peuvent être classées par ordre de fréquence selon un ordre décroissant donné ici à titre indicatif (la fréquence dépendant de la population, de la définition diagnostique etc...) : la rétinopathie diabétique, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), l'occlusion vasculaire rétinienne, rétinopathie hypertensive, la vascularite rétinienne [9].

3.2 Classification des vascularites rétiniennes

La vascularite rétinienne peut être divisée selon les vaisseaux touchés [10] :

-Artères : nécrose rétinienne aiguë, vascularite rétinienne idiopathique, anévrisme et neurorétinite, lupus érythémateux disséminé, polyartérite noueuse, syphilis, nécrose rétinienne externe progressive et syndrome de Churg et Strauss.

-Veines : Maladie de Eales, uvéite intermédiaire, sarcoïdose, sclérose en plaques, tuberculose, chorioretinite de Birdshot, syndrome paraviral du VIH.

-Artères et veines : Angéite des branches dépolies, toxoplasmose, polychondrite récidivante, granulomatose avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener), maladie de Crohn.

Ici nous nous intéressons à la plus fréquente des vascularites chez les personnes âgées caucasiennes [11]: la maladie de Horton. Cette vascularite est classée parmi les vascularites touchant les vaisseaux de moyens et gros vaisseaux selon la Conférence internationale de consensus de Chapel Hill de 2012 [12].

4. La maladie de Horton

4.1 Physiopathologie

La maladie de Horton (ou artérite à cellules géantes, ACG soit *Giant Cell Arteritis* -GCA- en anglais) est une vascularite touchant les artères de moyen et gros calibre. Il s'agit d'une inflammation granulomateuse avec hyperplasie intimale et thrombose artérielle d'origine inconnue [13]. Les hypothèses génétiques (HLA-DR4) ou encore post virales ont été émises sans résultats formels jusqu'alors [13].

4.2 Epidémiologie et facteurs de risque

L'ACG touche les personnes de plus de 50 ans avec un âge moyen de survenue de 75 ans. L'incidence atteint son maximum après 70 ans. Les femmes sont davantage touchées et représentent 70 à 75 % des diagnostics d'ACG. La maladie s'observe préférentiellement dans des populations d'origine européenne et elle est beaucoup plus rare chez les personnes d'origine africaine, asiatique ou des pays arabes. L'incidence de l'ACG est 2 à 5 fois plus élevée en Europe du Nord qu'en Europe du Sud. L'ACG est une maladie rare. En France, l'incidence de l'ACG a été estimée à 9 pour 100.000 habitants (d'au moins 50 ans) dans le département de la Loire Atlantique pour la période de 1970 à 1979. Les résultats de certains travaux suggèrent que l'incidence de l'ACG a au moins triplé entre 1950 et 1995. Cette évolution peut témoigner du vieillissement de la population mais aussi d'une meilleure identification des personnes atteintes d'ACG. Les principales pistes concernant les facteurs de risque environnementaux sont le rôle favorisant de l'artériosclérose préexistante ou un facteur déclenchant infectieux [14].

4.3 Clinique de la maladie de Horton

4.3.1 Généralités

L'ACG touche les principales branches de l'aorte avec une prédilection pour les branches extracrâniennes de l'artère carotide. Les symptômes peuvent être classés en quatre sous-ensembles : l'artérite crânienne (maux de tête, claudication de la mâchoire et troubles visuels), l'artérite extracrânienne, les symptômes systémiques et la pseudo-polyarthrite rhizomélique qui se manifestent tous dans des combinaisons variables [15].

4.3.2 Atteinte ophtalmologique de la maladie de Horton

Environ 40 % des patients présentent une affection visuelle [16]. Classiquement, on décrit les atteintes suivantes : amaurose fugace, diplopie, douleur oculaire, voire perte visuelle permanente due à une neuropathie optique ischémique antérieure artéritique (NOIAA ou AAION en anglais), une occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR ou CRAO en anglais), une occlusion de l'artère ciliorétinienne, une ischémie panoculaire, une neuropathie optique ischémique postérieure et un infarctus du lobe occipital [16–24].

4.4 Diagnostic

Il s'agit probablement de la partie la plus difficile dans la prise en charge de cette maladie : la présentation clinique peut énormément varier et rendre la tâche délicate.

L'examen référence est la biopsie d'artère temporale (BAT) avec analyse histologique montrant nécessairement un infiltrat inflammatoire mononucléé de la média et/ou de l'intima de la paroi vasculaire. La présence surajoutée d'une élastophagie de la limitante élastique interne et/ou de cellules géantes est pathognomonique mais inconstante. La présence isolée d'un infiltrat périadventitial ou d'une atteinte des vasa vasorum est beaucoup moins spécifique de l'ACG, car ces aspects peuvent être rencontrés dans d'autres pathologies ou être simplement liés à l'âge. Il en est de même pour l'hyperplasie intimale et la dissociation de la limitante élastique interne qui n'ont pas de spécificité. La BAT a l'avantage d'être plus objective, plus spécifique (85-100%) mais moins sensible (60-80%) que les critères sous-cités [14,25]. Elle est invasive et peut (rarement) entraîner des complications telles que des lésions du nerf facial, une chute des sourcils ou encore une nécrose cutanée [26].

La définition communément admise pour les études était basée soit sur la BAT soit sur les critères de l'American College of Rheumatology (ACR 1990) de *G. G. Hunder et al* [27] présentant une sensibilité de 93.5% et une sensibilité de 91.2% ([figure 6](#)). Cependant, cette classification reste subjective et ne prend pas en compte la

réponse aux corticoïdes ou d'autres signes comme la fièvre, l'altération de l'état général, etc. Elle est utile dans le champ des vascularites et pour les études mais perd de sa pertinence dans la clinique quotidienne.

Table 3. 1990 criteria for the classification of giant cell (temporal) arteritis (traditional format)*

Criterion	Definition
1. Age at disease onset ≥ 50 years	Development of symptoms or findings beginning at age 50 or older
2. New headache	New onset of or new type of localized pain in the head
3. Temporal artery abnormality	Temporal artery tenderness to palpation or decreased pulsation, unrelated to arteriosclerosis of cervical arteries
4. Elevated erythrocyte sedimentation rate	Erythrocyte sedimentation rate ≥ 50 mm/hour by the Westergren method
5. Abnormal artery biopsy	Biopsy specimen with artery showing vasculitis characterized by a predominance of mononuclear cell infiltration or granulomatous inflammation, usually with multinucleated giant cells

* For purposes of classification, a patient shall be said to have giant cell (temporal) arteritis if at least 3 of these 5 criteria are present. The presence of any 3 or more criteria yields a sensitivity of 93.5% and a specificity of 91.2%.

Figure 6 : critère de classification de la maladie de Horton d'après [27]

En 2017, la Haute Autorité de Santé a proposé un algorithme diagnostique [14] présenté en [figure 7](#) qui sera corroboré par les recommandations EULAR [28]. Ces recommandations placent l'imagerie (écho-doppler des artères temporales, imagerie aortique, PET-scanner au 18FDG) au même niveau de preuve qu'une histologie obtenue par biopsie d'artère temporale. Ces outils permettent notamment d'éviter une BAT parfois faussement négative (manque de sensibilité) ou simplement refusée par le patient.

L'étude des sensibilités et spécificités est complexe pour ces techniques car elles dépendent de la définition de la maladie de Horton (ACR ou BAT). Selon une méta-analyse [29], pour l'échographie/IRM cérébrale/TEP-scanner/angio-TDM, la sensibilité est de 77%/73%/72%/73% respectivement et la spécificité de 96%/88%/83%/78% respectivement.

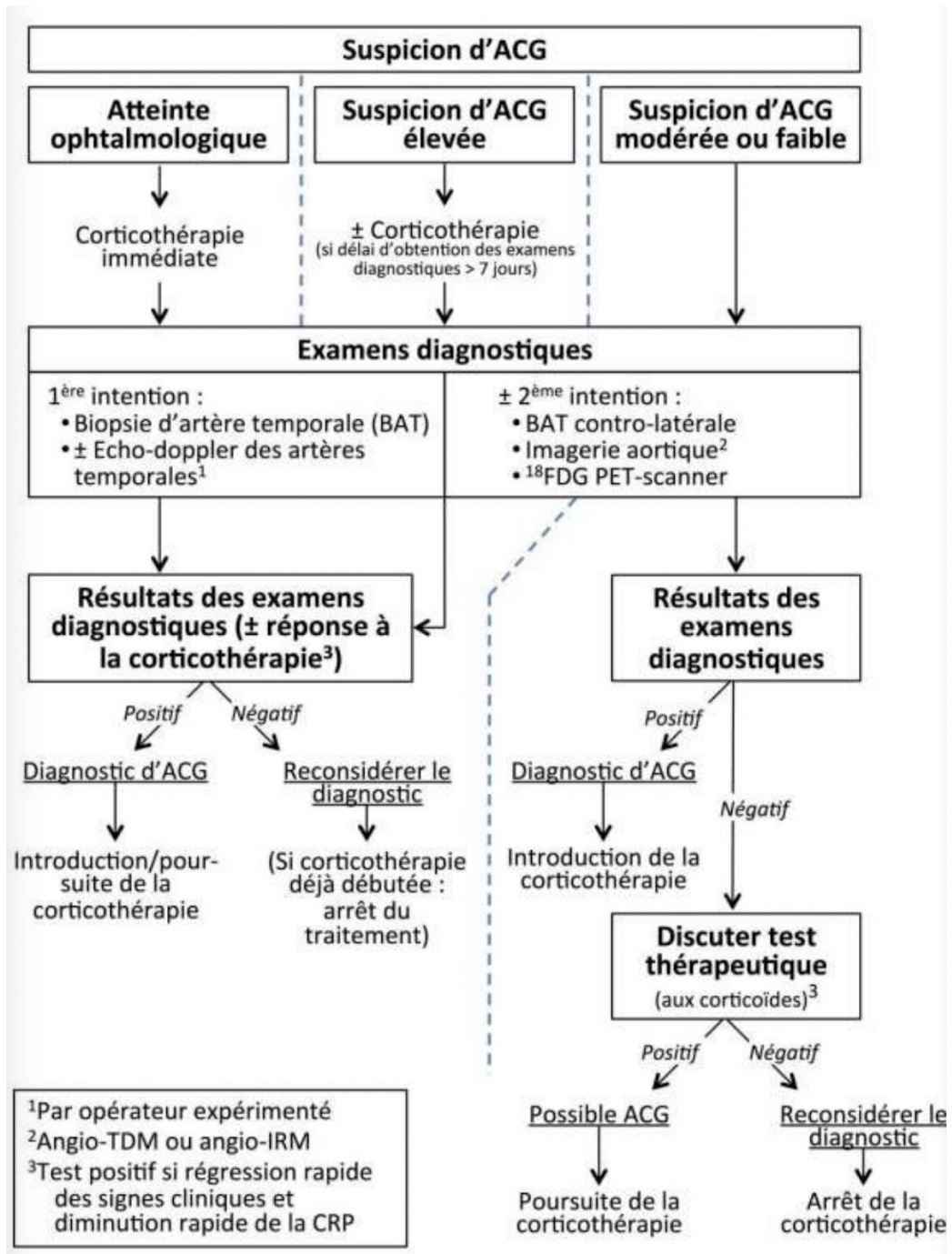


Figure 7 : algorithme diagnostique de la maladie de Horton selon [14]

L'échographie-doppler des artères temporales retrouve parfois des sténoses, occlusions ou encore le signe du halo (à lui seul aussi sensible que les 3 signes réunis [29]). Ce signe du "halo" serait le corrélât morphologique d'une paroi vasculaire exsudant de l'oedème péri artériel [29] (figure 8).

L'IRM 3D T1 FSE sang noir retrouve une prise de contraste de l'artère temporale signant une exsudation de la paroi vasculaire et un épaissement de celle-ci [30]

([figure 8](#)). L'IRM de manière générale peut également montrer des sténoses vasculaires.

Le PET-scanner retrouve une captation du 18FDG, suggérant un hypermétabolisme des artères et donc une inflammation des parois vasculaires [31] ([figure 8](#)). Il y a également une possible captation du 18FDG au niveau des ceintures, signant la pseudo-polyarthrite rhizomélique souvent associée à la maladie de horton [15].

L'angio-scanner décrit un épaissement pariétal, des modifications inflammatoires des tissus mous péri aortiques, lésions sténotiques ou anévrismales ou des dissections artérielles [31] ([figure 8](#)).

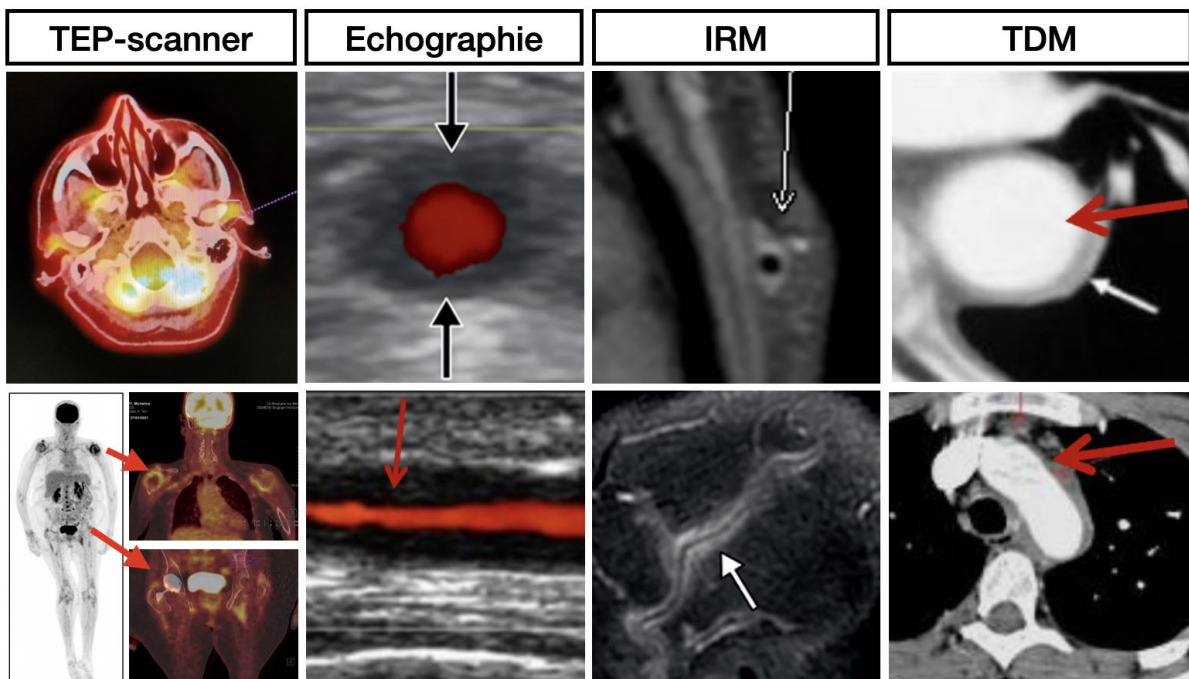


Figure 8 : panorama des outils extra-ophtalmologiques diagnostiques de la maladie de horton

Actuellement, la majeure partie de la littérature reste basée sur les critères ACR ou sur la BAT, ce qui s'explique par la durée longue de parutions de nouvelles études. Nous avons décidé dans notre étude d'utiliser les critères EULAR [28] se rapprochant au maximum de la pratique clinique quotidienne.

Concernant les patients atteints de troubles visuels associés à la maladie de Horton, des études récentes de la fondation Rothschild à Paris ont proposé un algorithme diagnostique montrant 100% de spécificité et 100% de sensibilité selon le résultat de l'ICG après la séquence 'angiographie puis IRM cérébrale' [32] ([figure 9](#)). Cette même combinaison de 100% de sensibilité et sensibilité est également obtenue pour la séquence 'IRM puis soit échographie soit angiographie rétinienne' selon une étude du même hôpital [30].

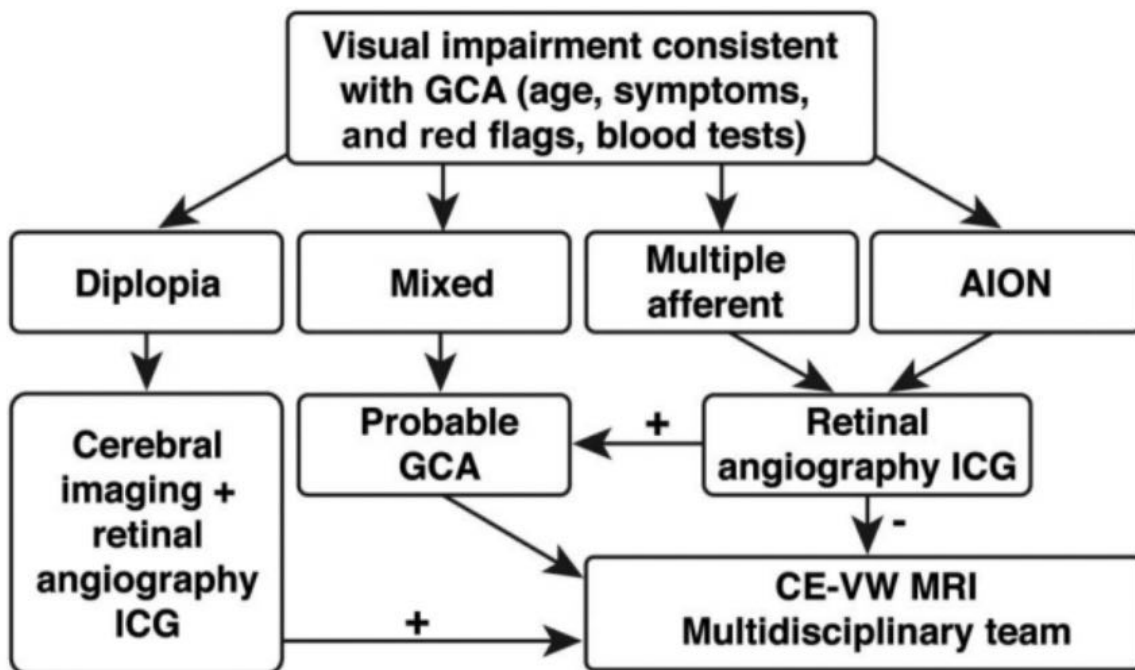


Figure 9 : algorithme diagnostique de la maladie de Horton chez des patients avec symptômes visuels compatibles d'après [32]. AION : anterior ischemic optic neuropathy. CE-VW MRI : contrast enhanced vessel-wall MRI. GCA : giant cell arteritis. ICG : indocyanine green. RA : retinal angiography

Encore plus récemment, une autre étude, cette fois-ci de l'hôpital Cochin (Paris), a proposé un score composite permettant de distinguer une NOIAA artéritique d'une non-artéritique avec 93.3% de sensibilité et 92.4% de spécificité. Il utilisait l'âge > 70 ans, la CRP > 7 mg/L, les plaquettes > 400 G/L, l'angiographie au flux choroidal ralenti [33].

Concernant les données d'imagerie d'OCT et d'OCT-angiographie permettant de déterminer l'origine artéritique ou non de l'atteinte visuelle de la maladie de Horton, cela sera détaillé dans le [paragraphe 5.3](#) et tout au long de cette thèse.

4.5 Traitement

Le traitement d'attaque communément utilisé est la prednisone 0,7 mg/kg/j dans les formes non compliquées et à la dose de 1 mg/kg/j dans les formes compliquées (atteinte oculaire, dilatation, anévrisme ou dissection aortique, ischémie d'un membre). La prescription d'un traitement adjuvant d'emblée, par le tocilizumab sous cutané (dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché -AMM), le tocilizumab intra-veineux (hors AMM) ou le méthotrexate (hors AMM), peut se discuter dans les situations où l'épargne cortisonique constitue un enjeu majeur. Chez ces patients, l'objectif est de réduire plus rapidement la corticothérapie. Un traitement adjuvant par ces molécules doit être envisagé en cas de rechutes multiples avec une corticodépendance $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone et/ou une mauvaise tolérance de la corticothérapie [14].

Une étude pilotée par l'hôpital des XV-XX (Paris) est en cours pour connaître l'efficacité du tocilizumab spécifiquement chez les patients atteints de NOIAA artéritique (étude TOCIAION, NCT04239196). En l'absence de rechute, un arrêt d'un traitement adjuvant est envisagé à 12 mois pour le tocilizumab et entre 12 et 24 mois pour le méthotrexate [14].

4.6 Evolution

Le pronostic vital de l'artérite à cellules géantes est généralement favorable. Bien qu'il existe des études qui suggèrent une légère surmortalité chez les patients atteints d'ACG, cela ne semble pas être le cas en France. Les décès d'origine cardiovasculaire peuvent être plus fréquents, soit au moment du diagnostic, soit après plusieurs années. Cependant, il n'existe pas de marqueur ou de facteur fiable pour déterminer le pronostic vital des patients atteints d'ACG. La gravité de l'ACG est principalement liée à l'atteinte oculaire et aux complications de l'aortite (dilatation, anévrisme ou dissection aortique, insuffisance aortique), qui surviennent généralement plusieurs années après le diagnostic. Les personnes sont généralement protégées contre les complications ischémiques graves de la maladie après un traitement adéquat d'une à deux semaines. Cependant, les rechutes et la dépendance à un traitement corticoïde à faible dose sont fréquentes et ne peuvent actuellement être prédites au début de la maladie [14].

5. Imageries oculaires utilisées dans la maladie de Horton

5.1 Angiographie rétinienne

L'angiographie est une technique d'imagerie rétinienne après injection de produit de contraste, la fluorescéine (AF, angiographie à la fluorescéine) d'abord, parfois complétée par le vert d'indocyanine ensuite (*ICG, indocyanine green*). Elle permet de visualiser en temps réel la vascularisation rétinienne et choroïdienne. Son avantage principal est de voir la dynamique des fluides (*diffusion, staining, pooling*). Les différentes couches chorio-réiniennes sont superposées en une seule image mais visualisables grâce aux différents temps d'injection. Il s'agit d'une technique invasive avec de potentielles réactions allergiques, nécessitant généralement une prémédication par anti-histaminique avant examen. L'aide d'un infirmier afin d'injecter et d'un manipulateur afin de prendre les photographies réiniennes en temps voulu est souvent utile. Cette dynamique du produit de contraste rend donc difficile une mesure simultanée des deux yeux ou encore une nouvelle acquisition immédiate si problème il y a. L'utilisation de la fluorescéine prend quelques minutes, celle du vert d'indocyanine (ou ICG pour indocyanine green) environ une demie-heure.

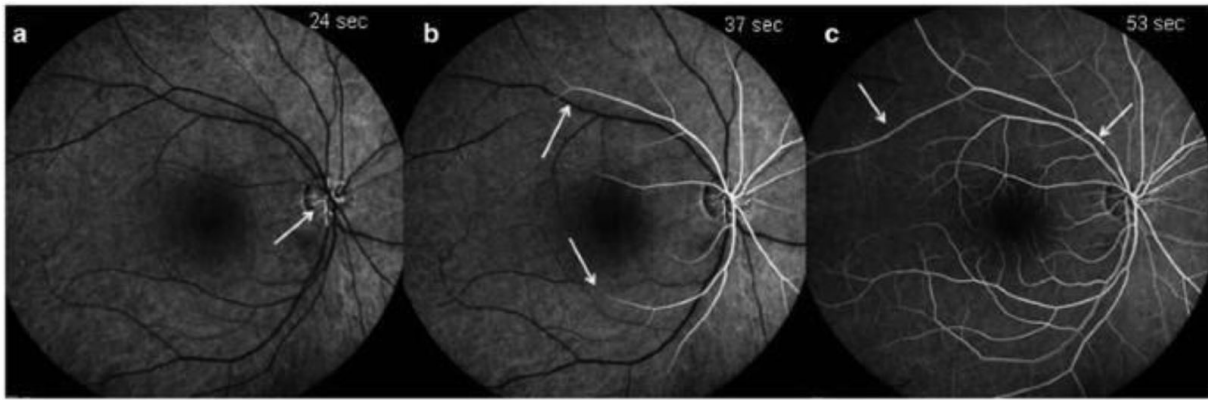


Figure 10 : angiographie rétinienne d'un patient atteint de maladie de Horton avec retard de remplissage vasculaire rétinien (d'après [34])

Quatre patrons d'angiographie sont retrouvés dans le cadre des NOIAA [1] :

- retard de remplissage choroidien et/ou ischémie choroidienne en secteur (région d'affectation de artères ciliaires postérieures courtes, [figure 12](#)) avec diffusion tardive de l'épithélium pigmentaire (signe du triangle d'amalric, [figure 11](#))
- retard de remplissage rétinien ([figure 10](#))
- diffusion péripapillaire signant la souffrance des fibres du nerf optique antérieur ([figure supplémentaire 1U,X](#))
- défaut de perfusion papillaire sectorielle ou totale ([figure supplémentaire 1R](#))

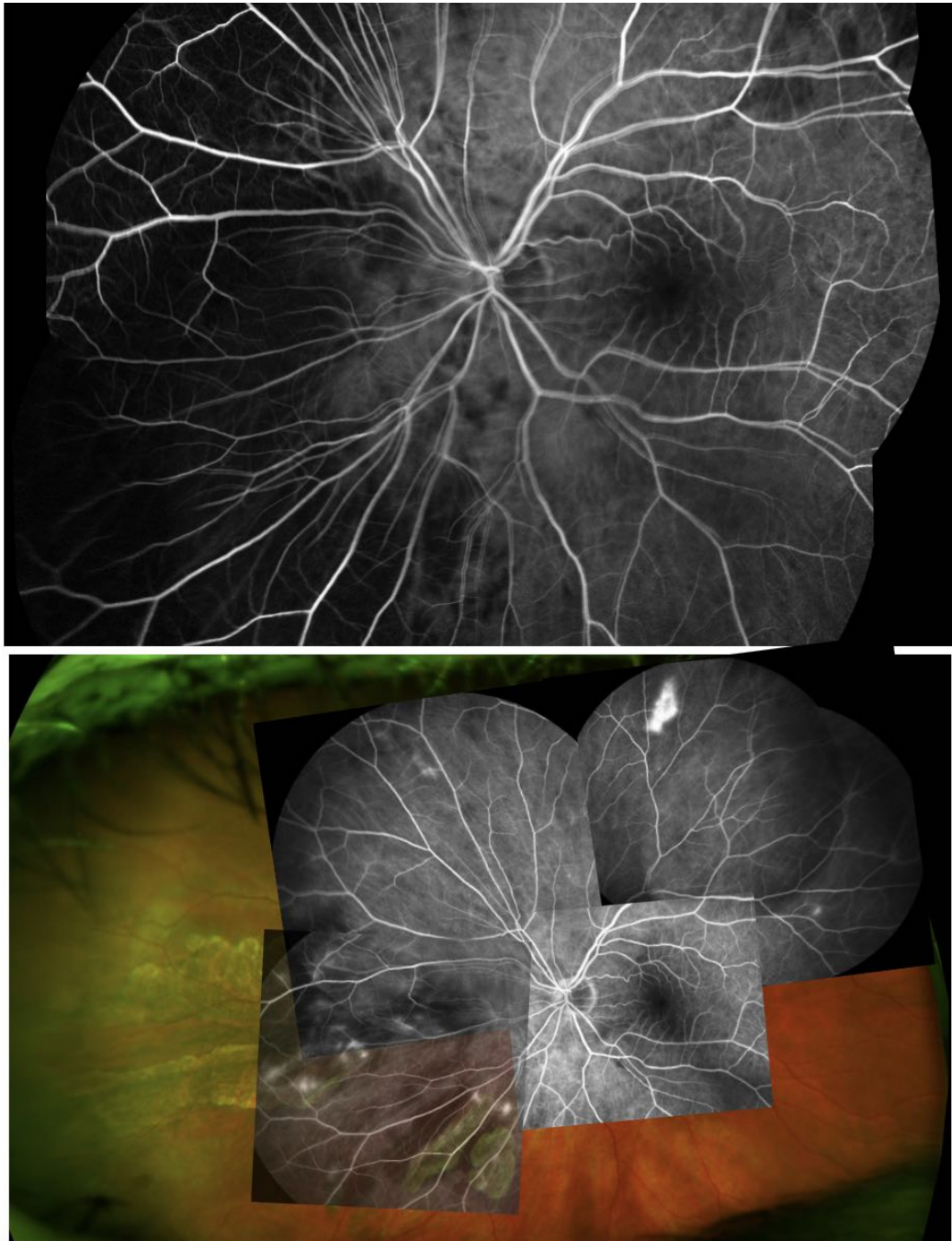


Figure 11 : angiographie à la fluorescéine chez une patiente Horton (case 3 de la série) : défaut de remplissage choroïdien en nasal (figure du haut) et diffusion du colorant à travers l'épithélium pigmentaire en triangle à base externe et atrophie séquellaire visible à l'optos (signe du triangle d'amalric, reconstruction du bas).

Le signe angiographique le plus constamment retrouvé dans la NOIA artéritique est un retard de remplissage de la circulation choroïdienne [1]. Dans le cas de l'artérite à cellules géantes, l'ischémie choroïdienne peut se manifester en association avec la NOIAA ou être isolée. Il est important de réaliser l'examen angiographique aussi tôt que possible et de manière bilatérale, après l'apparition des symptômes cliniques car le temps de remplissage choroïdien peut retourner aux valeurs normales rapidement après le début de la NOIAA artéritique. L'angiographie à l'ICG permet de mieux

visualiser le déficit de perfusion choroïdienne mais n'apporte pas de renseignements supplémentaires par rapport à l'angiographie à la fluorescéine pour le diagnostic différentiel entre la NOIAA artéritique et non artéritique [1].

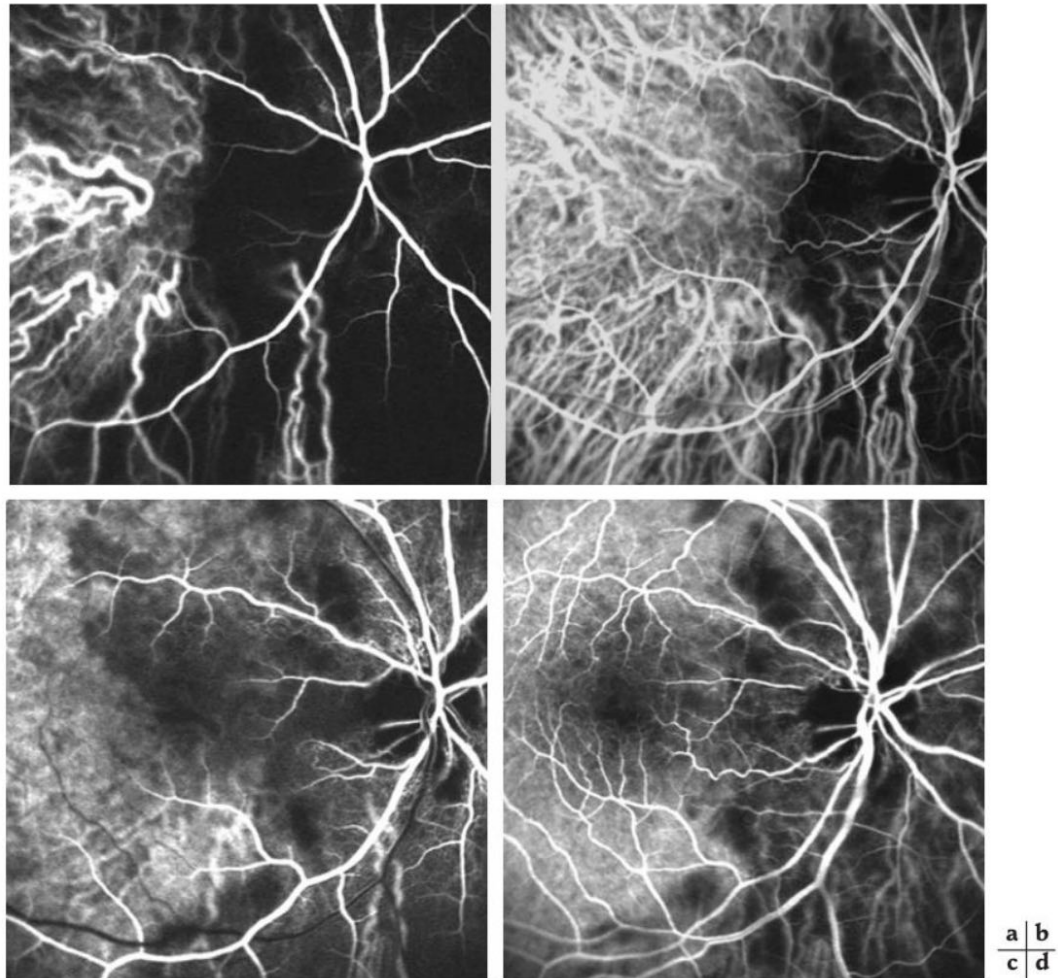


Figure 12 : angiographie rétinienne d'un patient présentant une NOIAA artéritique. a. et b. Angiographie à l'ICG. Retard de remplissage choroïdien. c. et d. Angiographie à la fluorescéine. Notez l'ischémie sévère de la papille optique qui paraît hypofluorescente à l'angiographie à la fluorescéine, associée à une ischémie choroïdienne. À une minute, alors que le remplissage des veines rétiniennes est complet, la choroïde n'est toujours pas remplie d'après [1]

A noter qu'une étude rétrospective non encore publiée sur le service d'ophtalmologie de Lille montrait que, malgré l'absence de symptôme, l'angiographie précoce sur l'œil adelphe mettait en évidence un retard de remplissage choroïdien dans 100% des cas [35].

5.2 OCT et OCT-angiographie.

L'OCT est devenu en quelques années l'examen roi, permettant littéralement de rajouter une dimension à l'analyse. En effet, a contrario de l'angiographie et de la rétiniographie qui ne présentent que la partie superficielle de la rétine en face

(et laisse éventuellement deviner les couches profondes par transparence ou dynamique des fluides), l'OCT est une imagerie en coupe laissant entrevoir les détails cachés dans l'épaisseur rétinienne. Cet outil aide au diagnostic, au suivi et au pronostic des maladies oculaires (voir [annexes](#), articles en cours de soumission). L'OCT et son pendant l'OCT-angiographie (OCT-A ou angio-OCT) est une technique relativement récente (~2005 pour l'OCT, ~ 2015 pour l'OCT-A), qui utilise une source laser dans le proche infrarouge. Le laser est réfléchi par les structures oculaires puis une analyse d'interférométrie à faible cohérence par transformée de Fourier du signal obtient des images d'une précision micrométrique. Comparé aux autres techniques d'imagerie utilisées en ophtalmologie, notamment l'échographie, l'OCT est caractérisé par une résolution spatiale importante ([figure 13](#)), mais une profondeur de pénétration souvent limitée par la diffusion de l'onde électromagnétique (dans la sclère en particulier) ou par son absorption (par les structures pigmentées de l'uvée contenant de la mélanine) [36].

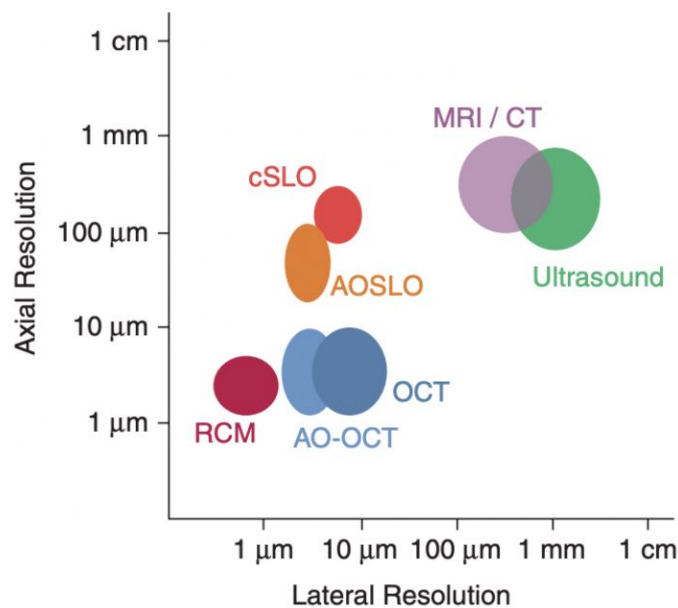


Figure 13 : comparaison des résolutions axiales et latérales des imageries médicales (d'après [37]). MRI : magnetic resonance imaging. cSLO : confocal scanning laser ophthalmoscopy. AOSLO : adaptive optic scanning laser ophthalmoscopy. OCT : optical coherence tomography. AO-OCT : adaptive optic optical coherence tomography. RCM: reflectance confocal microscopy.

Il existe deux types d'OCT [36] ([figure 14](#)) encore sur le marché :

–*Spectral domain optical coherence tomography* (SD-OCT) : technologie utilisée dans la plupart des OCT actuels employés en ophtalmologie. Ces OCT reposent sur l'envoi d'une onde avec une longueur d'onde fixée et utilisent la transformée de Fourier. La vitesse d'acquisition a été largement augmentée par rapport aux OCT anciens utilisant un bras de miroir mobile (TD-OCT pour time-domain OCT). Cela permet la réalisation d'acquisitions multiples de la même structure, et améliore ainsi le rapport signal/bruit et la résolution spatiale.

– *Swept source optical coherence tomography* (SS-OCT) : OCT utilisant une source lumineuse dont la longueur d'onde peut être modulée. Cette modulation de la longueur d'onde évite d'avoir à déplacer le miroir du bras de référence (TD-OCT) ou d'avoir à utiliser un spectromètre (SD-OCT), et permet ainsi une vitesse d'acquisition très élevée, augmentant le rapport signal/bruit et la résolution spatiale (résolution axiale possiblement de moins de 5 μm).

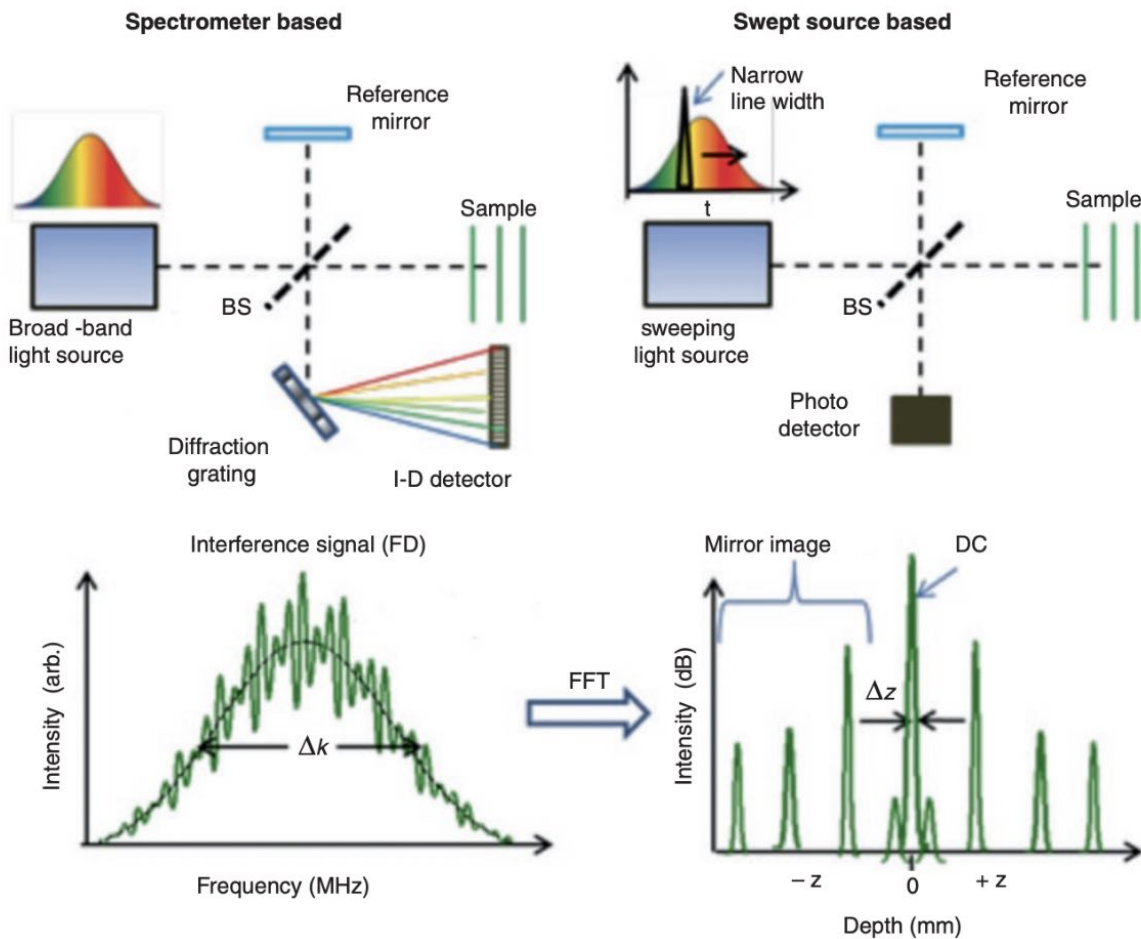


Figure 14 : comparaison des principes physiques entre l'OCT spectral domain et l'OCT swept source (d'après [37]). FFT : Fast fourier transform.

L'OCT-A est une sorte de sommation d'image OCT ([figure 15](#)) utilisant un algorithme de décorrélation du signal de déplacement de tout objet par superposition avec les images sommées. En pratique, seuls les érythrocytes bougent et émettent du signal permettant de visualiser les vaisseaux artériels oculaires sans injection de produit de contraste. Autre avantage, l'acquisition peut ne durer que quelques secondes pour chaque image et il est possible de la reprendre instantanément si besoin.

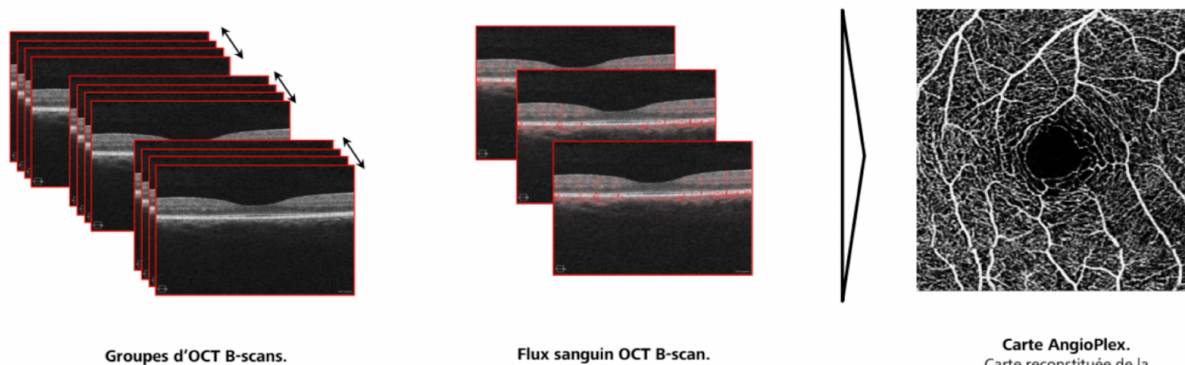


Figure 15: modélisation d'une reconstruction d'OCT-A "en face" avec une sommation d'OCT (dit OCT-B scans)

L'algorithme permet de segmenter les différents plexus vasculaires contrairement à l'angiographie qui ne se focalise que sur la choroïde ou le plexus vasculaire superficiel. Enfin, selon les différentes machines utilisées, il existe des logiciels de quantification de la densité vasculaire (entre autres paramètres disponibles...). Cette quantification est essentiellement focalisée sur le plexus capillaire superficiel. En revanche, l'OCT-A n'est pas disponible partout, est sujette à de nombreux artefacts de mouvement et utilise des technologies «machine-dépendante» rendant son application difficilement généralisable. La segmentation des couches vasculaires par exemple n'est pas 100% reproductible entre les différents fabricants. Chaque technique présente ses avantages et inconvénients ([table 1](#)).

	Angiographie	Oct Angiographie
Avantages	Effet « dynamique » (staining, pooling, leakage,...) Périphérie visible	Quantification +++ Segmentation des couches Reproductibilité inter opérateur bonne Pas d'injection Rapide 1 seul opérateur peu entraîné
inconvénients	Pas de quantification Pas de segmentation à proprement parler Lent ++ Injection +++ et allergies Plusieurs opérateurs entraînés	Artéfacts de mouvements ++ Reproductibilité inter machine mauvaise ++
	Nécessité d'avoir un patient coopérant Milieux transparents clairs	

Table 1 : comparatif des avantages et inconvénients de l'angiographie classique versus l'OCT-angiographie

Dans cette étude, nous utiliserons trois machines : l'OCT Heidelberg Spectralis HRA+OCT et son module OCT-A (Heidelberg Engineering, Inc, Allemagne), l'OCT Zeiss Plexelite et l'OCT Zeiss Cirrus 6000 (Carl Zeiss Meditec AG, Dublin,

Californie). Les caractéristiques de ces appareils sont présentées dans la [table 2](#). A noter que l'appareil Heidelberg n'a pas d'outil quantitatif propre et que nous avons dû utiliser un logiciel externe pour cela (voir [matériel et méthode](#)).

caractéristiques	OCT / OCT-A		
	Zeiss Plexelite	Zeiss cirrus 6000	Heidelberg HRA + OCT
longueur d'onde de la source	1040 -1060 nm	840 nm	880 nm
technologie d'OCT angio	swept source - oct	SD-OCT	SD-OCT
vitesse d'acquisition Ascan/s	100 000 A/s ou 200 000 A/s	100 000 A/s	85 000 A/s
résolution optique axiale	6,3 µm	5 µm	7 µm*
résolution numérique axiale	1,95 µm	1,95 µm	3.9 µm
résolution optique transverse/latérale	< 20 µm	12 µm	5.7 µm**
pénétration axiale maximale et pour quel champ d'acquisition	6 mm : HD 12x12 mm, 15x15 mm, UHD Spotlight 3 mm : le reste	2- 2.9 mm	2 mm
mode EDI	pour le segment antérieur Non applicable pour le reste	oui	oui
montages d'images possibles pour l'OCT-A	montage possible de 5 images en 12x12 (3 ouvertures possibles)	montage possible de 5 images en 12x12 (3 ouvertures possibles)	non
taille maximale en une acquisition pour l'OCT ligne : l'OCT cube : l'OCT-A :	15 mm 15 x 15 mm 15 x 15 mm	12 mm 12 x 12 mm 12 x 12 mm	9 mm 7.5 x 9 mm 4.5 x 9 mm
durée moyenne d'acquisition d'un 6x6mm	absence d'information officielle ~3 sec	absence d'information officielle ~3 sec	absence d'information officielle ~30 sec
nombre de A scans: 3x3 mm 6x6 mm	3x3 : 300 x 300 points 6x6: 500 x 500 points	3x3 : 245 x 245 points 6x6: 350 x 350 points (jusqu'à 490x490 points)	10x10° (-3x3mm) : 512 x 512 points 20x20° (-6x6mm): 512 x 512 points
analyse des données quantitatives : -sur la machine -export sur logiciel	Macular thickness + Advanced RPE analysis sur instrument. Autres analyses dispo sur le ARI Network	-sur la machine	-sur la machine
paramètres quantitatifs OCT-B disponibles sur la machine directement	thickness map	-RNFL -GCC -thickness map	-RNFL -GCC -thickness map -BMOC
paramètres quantitatifs OCT-A (sur la machine ou logiciel dédié) :	-VD (vessel density) -PD (perfusion density) -indice de flux -analyse spécifique du RPC -CVI (choroidal vascular index) -ZAF	-VD (vessel density) -PD (perfusion density) -indice de flux -analyse spécifique du RPC -CVI (choroidal vascular index) -ZAF	aucun
base de donnée pour OCT / OCT-A	pas de données normatives (ni Oct ni OCT-A)	base de donnée pour OCT mais pas OCT-A	base de donnée pour OCT mais pas OCT-A
angiographie	non	non	en option
autofluorescence	non	non	oui
acquisition protocolisée	non	non	oui

Table 2 : comparaison des caractéristiques d'OCT/OCT-A utilisés dans notre étude.
*d'après [38], **14 µm d'après [38]

5.3 Etat des connaissances en OCT/OCT-A sur la maladie de Horton

Vaste sujet en plein essor dont on tire ici quelques exemples de la bibliographie sans cesse croissante. L'angio-OCT permet de reconnaître une NOIAA, avec la distinction d'un œdème papillaire et la présence d'une réduction de capillaire péripapillaire. Aujourd'hui, il est pour autant bien difficile de faire la différence avec une NOIAA non artéritique. Quelques paramètres semblent utiles :

-tortuosité vasculaire (*vessel tortuosity, VT*): un paramètre étudié dans une publication de 2020 dans le cadre des NOIAA (15 artéritiques prouvées par biopsie d'artère temporale et 15 non artéritiques) et 15 contrôles [39]. *PIERRO et al* montrent une différence significative de la VD (*vessel density*) et de la VT entre NOIAA artéritiques et NOIAA non artéritiques mais aussi comparativement aux contrôles sains [39].

-densité vasculaire (VD, *vessel density*) : cette même étude de Pierro et al [39] et une autre de Cerdà et al [7] montrent une diminution de la densité vasculaire péripapillaire superficielle (capillaires radiaires péripapillaires) dans les NOIAA artéritiques.

-dilatation capillaire : *gaier et al* [40] ne précisent pas leur évaluation de la dilatation capillaire, mais il s'agit probablement d'un critère qualitatif. Ce patron serait présent dans toutes les NOIAA artéritiques et dans au moins 50% des yeux adelphe dans leur série de 4 patients artéritiques examinés à l'angio-OCT.

-une ischémie choroïdienne avec une correspondance parfaite entre l'OCT-A et l'angiographie fluoresceïne grâce à la reconstruction "EN FACE" avait été décrite par une équipe bordelaise en 2016 [41].

-une ischémie des couches moyennes de la rétine appelée PAMM en anglais (*paracentrale acute middle maculopathy*) présente dans 16% des patients Horton tout venant a été rapportée en 2021 par une équipe de la fondation Rothschild et Kevin Mairot venu de Marseille [42]. Celui-ci a ensuite mené une étude dans son affectation d'origine (APHM) et a trouvé que cette lésion était 100% spécifique d'une maladie de horton dans le contexte de NOIAA [43].

-un index choroïdal vasculaire diminué dans les NOIAA artéritiques versus non artéritiques [44].

6. Objectif

Dans cette série de cas, nous avons utilisé l'OCT et l'OCT-A, des techniques d'imagerie non invasives, pour caractériser les aspects de la circulation sanguine oculaire chez les patients atteints de GCA et d'atteinte oculaire.

L'objectif principal est de constater un panel de le plus exhaustif des lésions ischémiques liées à la maladie de Horton et non de se concentrer uniquement sur le nerf optique ou la macula.

B. Article en anglais

7. Title : Optical coherence tomography : a powerful tool for early diagnosis of giant cell arteritis ?

8. Introduction:

Giant cell arteritis (GCA) is a panarteritis affecting medium and large vessels [13]. It is a granulomatous inflammation with intimal hyperplasia and arterial thrombosis [13]. GCA involves the major branches of the aorta with predilection for the extracranial branches of the carotid artery. The symptoms can be classified into four subsets: cranial arteritis (headaches, jaw claudication and visual impairment), extracranial arteritis, systemic symptoms and polymyalgia rheumatica which all occur in variable combinations [15].

The incidence of ocular involvement in GCA is poorly defined. About 40% of patients have visual involvement: amaurosis fugax, diplopia, eye pain, and possibly permanent visual loss due to arteritic anterior ischemic optic neuropathy (AAION), central retinal artery occlusion (CRAO), cilioretinal artery occlusion, panocular ischemia, posterior ischemic optic neuropathy and occipital lobe infarction [16–24].

The retina is vascularized by the central retinal artery (CRA) that divides and forms superficial (SCP), intermediate and deep capillary plexus (DCP) within the retina. The choroidal circulation ensures vascularization of the external retina and of the major part of the optic nerve head (ONH). The superficial part of the ONH is also vascularized by the CRA spreading through radial peripapillary capillaries (RPC) [1,7].

In this case-series, we used OCT and OCT-A, non-invasive imaging techniques, to characterise ocular blood circulation aspects in patients with GCA and ocular involvement.

9. Material and methods:

Bicentric retrospective case-series of 6 GCA patients (diagnosis based on EULAR guidelines [28], see [Table 3](#)) examined in the ophthalmology department of Lille university hospital (centre 1: patients 2-6) and of Boulogne-sur-Mer Hospital, France (centre 2: patient 1) between 2021 and 2023. Centre 1 used Spectralis HRA+OCT and OCT-A module (Heidelberg Engineering, Inc, Heidelberg, Germany) and/or Zeiss Plexelite (Carl Zeiss Meditec AG, Dublin, CA) OCT and centre 2 used Zeiss Cirrus 6000. Using 6x6mm OCT-A images, perfusion density was calculated with in-house software for Zeiss OCT (analysis of 3mm inner ETDRS circle centred on fovea or average perfusion density for papillary images) and after image binarization with ImageJ FIJI software (<https://imagej.net/software/fiji/>) for Heidelberg captures (based on full 6x6 mm images). All OCT images selected had a signal strength $\geq 7/10$ on Zeiss products and were not modified for the analysis. Fluorescein angiography (FA) images (HRA, Heidelberg for both centres) were obtained after pharmacological dilation and administration of 500 mg of IV fluorescein.

Our study complies with the MR-004 reference methodology under French law. All patients have been informed of the anonymised use of data from their routine medical records for research purposes. None of them objected to this use.

10. Results:

10.1 Case 1 :

Patient 1 was referred for transitory “blue dots” in her left eye (LE). Biomicroscopy, fundus, and best corrected visual acuity (BCVA) were normal (20/20) in both eyes (BE). In the LE, OCT-A showed altered foveolar avascular zone (FAZ), decreased SCP perfusion density (43%, [figure 16A](#)) and perifoveal spots of DCP hyperreflectivity ([figure 16B](#)) that correlated with OCT ([figure 16C](#)). On follow-up, retinal thickness (RT) decreased by 3/20 μm (mean/maximum) ([figure 17table](#)) as the hyperreflectivity disappeared ([figure 17B,C](#)). ONH was affected with a RPC temporal defect ([figure 18B,C](#)) and low perfusion density (44% versus 46% in the asymptomatic eye). Of note, foveal choroidal thickness (FCT) was measured at 130 μm BE. FA, performed several weeks after the initial episode, was normal ([supplementary figure 1A](#)) which led us to conclude to a PAMM.

10.2 Case 2 :

Patient 2 had transitory diplopia, transient visual loss (TVL) in BE followed by visual loss in RE. BCVA was preserved LE (second column of all figures) and “counting fingers” (“CF”) RE (third column of the figures). Fundus revealed several cotton-wool spots LE and retinal whitening with cherry red spot RE. Superficial capillaries were affected BE with a perfusion density drop out (32/35% LE/RE respectively) and altered FAZ ([figure 16D,G](#)) detected by OCT-A. DCP images disclosed dispatched (LE, [figure 16H](#)) and diffuse (RE, [figure 16E](#)) hyperreflectivity. This hyperreflectivity

spared peri-arterial zones in OCT-A ([figure 16H](#)) and was directly correlated with OCT reflectivity ([figure 16I](#)). These SCP and DCP lesions were reversible ([figure 17D,E,G,H](#)) as vascular tortuosity and dilation (OCT-A in [figure 17D,G](#)) and elevation of EZ (OCT in [figure 17F,I](#)). Retinal thickness decreased by 27/30 μm (mean/max) and 93/121 μm LE and RE respectively ([figure 17table](#)). ONH was also bilaterally affected with RPC temporal defects ([figure 18D,G](#), perfusion density : 53/47% LE/RE respectively) and reversible choriocapillaris defects ([figure 18E,F,H,I](#)) stackable with FA ([supplementary figure 1D,G](#)). Interestingly, FCT increased in both eyes (+36 μm LE, + 81 μm RE). BCVA improved to 20/200 RE and was preserved LE. FA showed normal arterial circulation ([supplementary figure 1D,G](#)) and we concluded on reperfused PAMM LE and CRAO RE.

10.3 Case 3 :

TVL was ongoing in the LE of patient 3, followed by acute visual loss to « hand motion » (20/20 RE). Fundus revealed retinal whitening ([supplementary figure 1N](#)). SCP was severely affected with altered FAZ ([figure 16J](#)) and retinal perfusion density drop out (7 % LE versus 11% RE). DCP “en face” OCT-A and OCT showed diffuse hyperreflectivity sparing periarterial zones ([figure 16K,L respectively](#)). Retinal vasculature recovered partially ([figure 17J](#)) as RT decreased by 36/58 μm (mean/maximum, [figure 17table](#)), and reflectivity normalised ([figure 17K,L](#)). EZ elevation disappeared ([figure 17L](#)). OCT-A depicted RPC defects LE ([figure 18J](#), 26/22% RE/LE perfusion density respectively) and peripapillary choroidal defects ([figure 18K,L](#)). FCT was low in BE (140/190 μm RE/LE respectively). Delayed arterial

circulation was noticed on FA for this CRAO ([supplementary figure 1J](#)) that had minimal visual field sequelae ([supplementary figure 1K](#)). BCVA rose up to 20/30 and residual amalric triangular sign persisted ([supplementary figure 1N](#)) after steroids with tocilizumab.

10.4 Case 4 :

Patient 4 consulted for a sudden vision loss LE. BCVA was “CF” LE (5th column of the figure 1,2,3) and 20/25 RE (6th column of the figure 3). Initial fundus revealed retinal whitening and ONH swelling LE and was normal RE. A few days after, despite ongoing pulses of steroids, nasal ONH swelling appeared RE. SCP was bilaterally affected (perfusion density of 27/38% LE/RE respectively) but FAZ was altered only in the LE ([figure 16M](#)). Diffuse DCP hyperreflectivity was associated with periarterial spared zones on OCT-A and OCT ([figure 16N,O](#) respectively) in the LE (unaffected RE). Retinal vasculature of the LE was partially restored as the vascular dilation and tortuosity diminished ([figure 17M](#)), as the RT decreased by 129/160 μm (mean/maximum, [figure 17table](#)) and the reflectivity normalised ([figure 17N,O](#)). OCT-A disclosed diffuse RPC defects in BE ([figure 18M,P](#), perfusion of 50/52% LE/RE respectively) with reversible choriocapillaris defects BE ([figure 18N,O,Q,R](#)). Of note, FCT was 219 μm and 307 μm LE/RE respectively and peripapillary retinal nerve fibre layer (pRNFL) thickness decreased BE. FA was not performed but we based our diagnosis of CRAO (LE) and early AAION (RE) on context, fundus and OCT aspects.

10.5 Case 5 :

Patient 5 had a scotoma in her right visual field. BCVA was 20/50 RE (20/20 LE). RE fundus was unusual, no chalky white edema was found but only a temporal optic disk swelling with a single flame-shaped haemorrhage. OCT-A revealed altered FAZ with SCP reduced perfusion density of 8.9% ([figure 17P](#)). At follow-up, RT decreased by 32/47 μm RE ([figure 17table](#)) and 10/16 μm (mean/maximum) LE (asymptomatic eye). In the right eye, OCT showed increased pRNFL and OCT-A revealed RPC defect ([figure 18S](#), perfusion density : 10%) and a reduced choroidal vascularization delineated by the watershed zone. This lack of ONH vascularization was confirmed by FA and the direct superposition of both images ([figure 18T](#)), along with ONH late swelling confirming AAION.

10.6 Case 6 :

Patient 6 was referred for a sudden vision loss RE. BCVA was limited to “CF” BE. Slit lamp examination showed a corticonuclear cataract and fundus revealed a chalky ONH swelling in the RE, with no haemorrhage. Pulses of methylprednisolone were initiated but two days after this, AAION recurred LE. Tocilizumab was started. SCP and FAZ were altered (perfusion density = 10/8% RE/LE), vessels were tortuous and dilated in BE ([figure 17R,T](#)). Interestingly, the tortuosity seemed to diminish over time ([supplementary figure 1V,Y](#)). Retinal thickness decreased by 24/37 μm and 23/29 μm (mean/maximum) RE and LE respectively ([figure 17table](#)). There was an EZ disruption RE and elevation LE ([figure 17S,U](#)). RPC focal defects were bilateral ([figure 18V,W](#), perfusion density = 22/20.5% RE/LE respectively) as pRNFL

increased thickness. Optic disk swelling resolved in a few days, and BCVA improved to 20/200 RE, but remained at “CF” LE. FA confirmed the bilateral AAION but did not show choroidal ischemia.

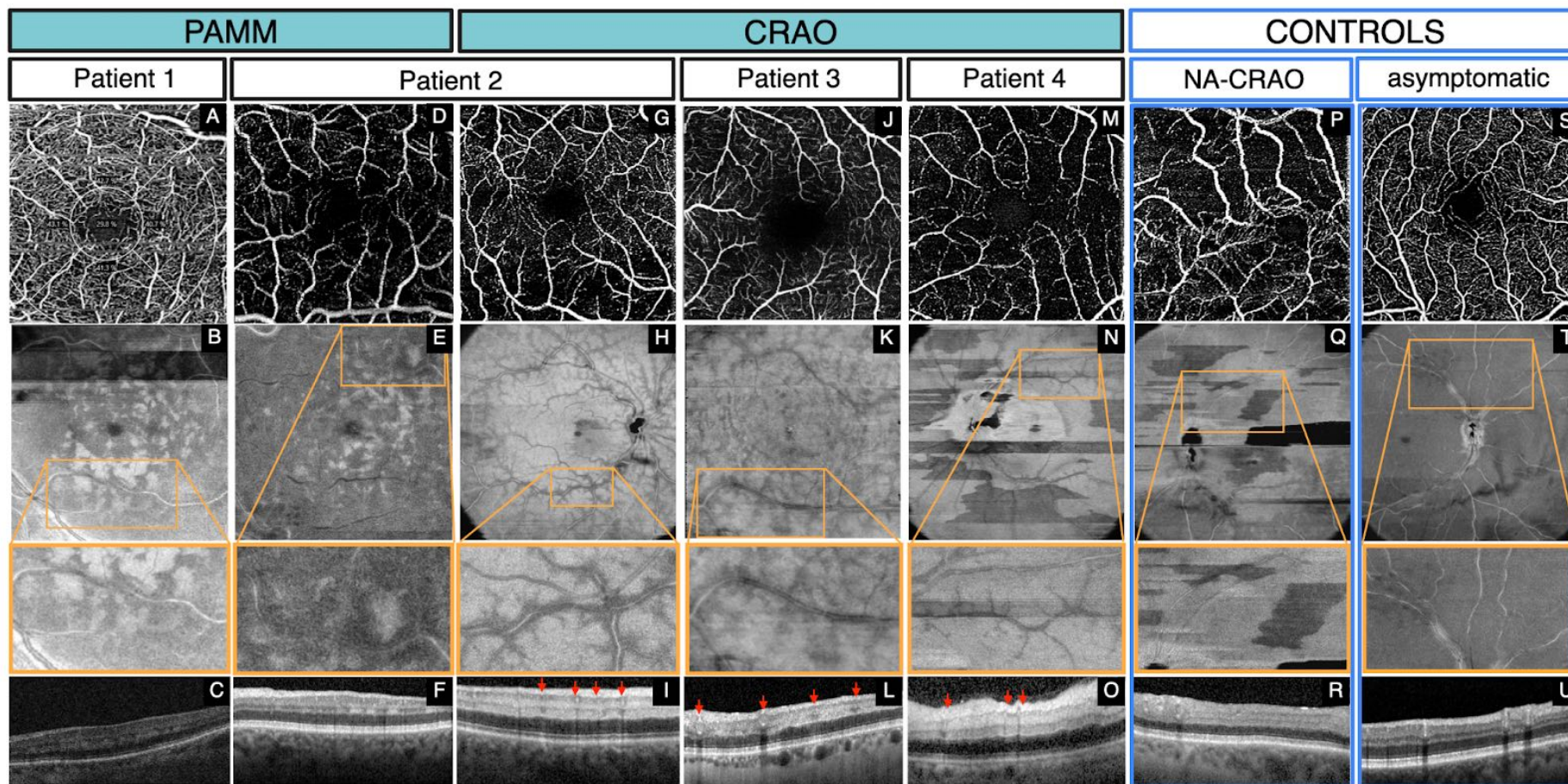


Figure 16 : Two different patterns of retinal ischemia showed in OCT and OCT-A.

Each column designates a patient's eye and the two last columns depict a control patient, with non-arteritic CRAO (NA-CRAO) and the ipsilateral asymptomatic eye.

First line is a 3x3mm panel of macular superficial capillary plexus on OCT-A with altered foveolar avascular zone and capillary density dropout (except for asymptomatic control).

Second line is composed of deep capillary plexus « en face structure » images with OCT-A with zoom on vessels (orange borders). Control image shows an homogenous gray color whereas column 1 and 2 show perifoveolar dispatched hyperreflectivity zones. This hyperreflectivity is diffuse for the other symptomatic eye (column 3-6) but spares the surrounding area of arteries (and not veins) for arteritic patients (column 1-5). Hyperreflectivity seems more homogenous for NA-CRAO (column 6, upper retina unperfused).

Third line is an OCT scan crossing vessels with peri arterial hyporeflectivity halo (red arrows) for patient 2 RE, patient 3 and patient 4 but not other patients. We suggest that the hyperreflectivity seen on OCT and OCT-A correspond to retinal cytotoxic edema and thus ischemia that is more or less extended depending on the severity of arterial occlusion. Hyporeflectivity halo around arteries shall correspond to persistent permeability of inflammatory arteries preventing relative ischemia around arteries. It is thus present in GCA patients but not in controls. Of note, NA-CRAO had a close pattern after reperfusion around big inferior branches of central retinal arteries which is consistent with the inflammatory arterial subocclusion theory of ours. Overall, we distinguish two different patterns of retinal ischemia : para-centra acute middle maculopathy (PAMM, patient 1 and 2 LE) and central retinal arterial occlusion (CRAO, patient 2 RE, patient 3 and 4 LE).

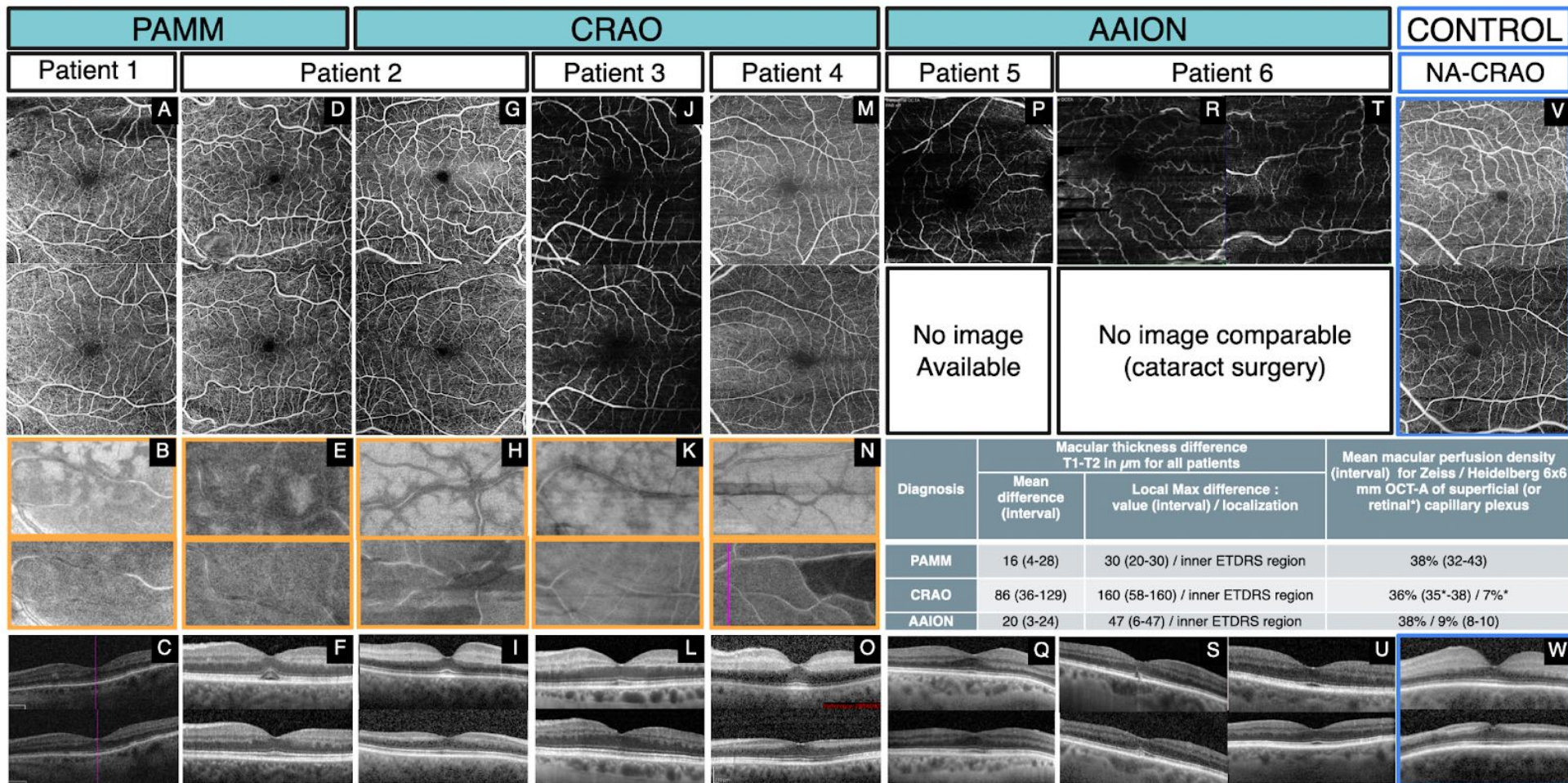


Figure 17 : Follow-up of macular structures and vascularization.

Each column corresponds to a patient's eye of our case-series : PAMM (column 1-2), CRAO (column 3-5), AAION (column 6-8) and non-arteritic CRAO (blue squares, column 9).

First line depicts a partial recovery of superficial capillary plexus (SCP) and foveal avascular zone (FAZ) structure for all patients except patient 6 and 7 (no comparable images) and NA-CRAO. To avoid segmentation artifacts, we analyzed « retina » segmentation images for patients 3, 4 LE and 6 and control. There was a clear decrease of vascular dilation (patient 2 BE, patient 4 LE), and tortuosity (patient 2 RE, patient 4 LE, patient 6 - see supplementary figure 1.22 and 1.25 for the latest). Interestingly, control CRAO, showed a decrease in vascular tortuosity but no obvious increase in vascular density.

Second line represents deep capillary plexus (DCP) dispatched or diffuse hyperreflectivity and the corresponding halo sign that vanished for column 3-5. Table indicates the retinal thickness (RT) changes between initial (T1) and follow-up visit (T2) and the location of the maximal difference. All patients had an important RT difference of at least 20 μm (except for the early AAION of patient 4 RE already undergoing treatment, 6 μm difference) and this change was always located in the inner ETDRS grid regions. All patients had decreased superficial (or retinal* for patient 3, 4 LE, 6 and control) plexus perfusion density, more than 2% below ipsilateral asymptomatic eye or controls (data not shown). Of note, patient 4 had early AAION in the RE with altered SCP perfusion density (38%) but preserved FAZ (data not shown).

Third line shows reversible elevation of ellipsoid zone (patient 2 BE, patient 3) or persistent disruption/elevation of it (patient 6) in contrast to control (column 9) or to patient 4.

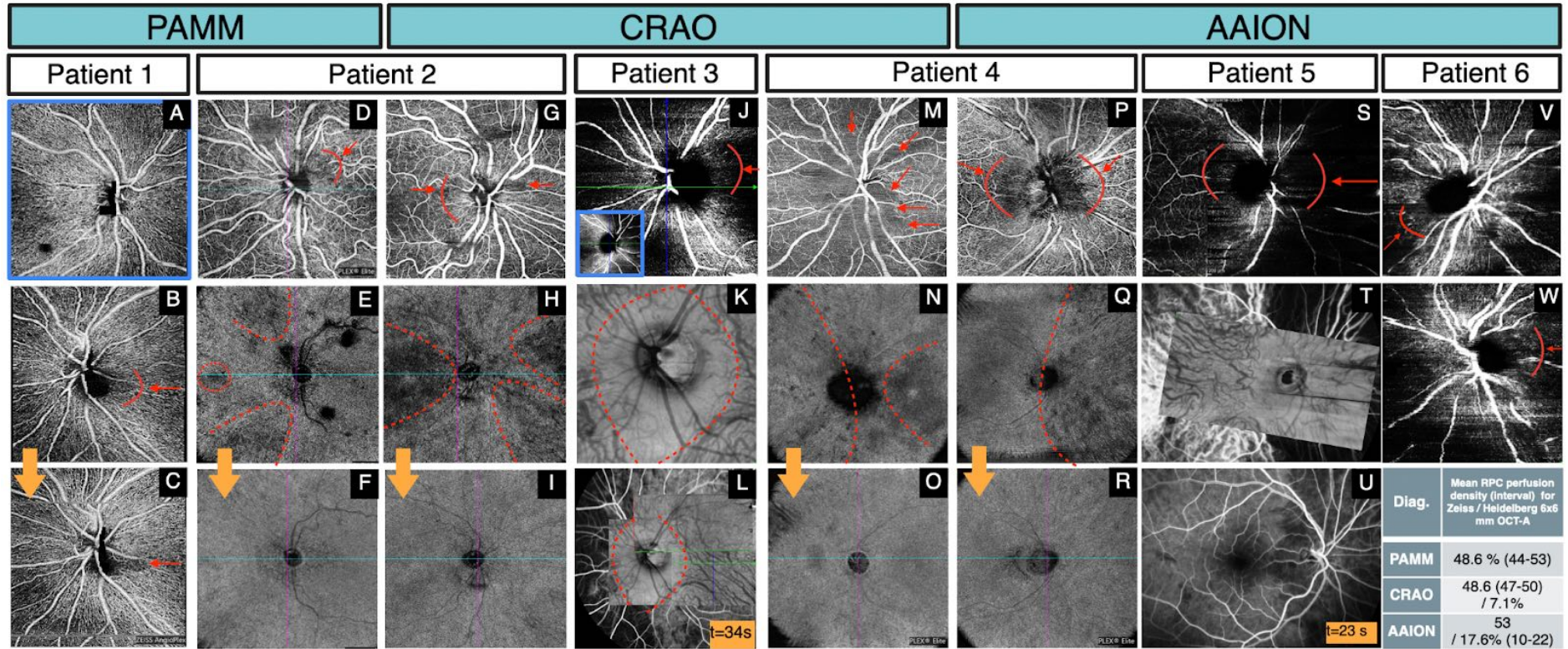


Figure 18 : Different patterns of optic nerve ischemia.

Each column corresponds to a patient's ONH vascularization. Four ONH vascularization disturbances were described : low radial peripapillary capillary (RPC) perfusion density or focal RPC defect for all patients, reversible choriocapillaris defects (patient 2 BE, patient 4 BE), choroidal defect (patient 3 and 5) stackable with FA, vascular tortuosity and dilation (patient 2 and 6). Blue squares are for the ipsilateral asymptomatic eye and take part of the figure as control for Heidelberg Spectralis OCT (patient 3) and Zeiss (patient 1). Perfusion defects are indicated with red arches or arrows.

First line shows RPC segmentation of all ONH of the patients (except for patient 4 LE with a « retina » segmentation to avoid artifacts).

Table shows mean RPC perfusion density in every situation with variable ranges more than 2% below the ipsilateral asymptomatic eye or controls (data not shown).

patient (age, sex)	ocular symptoms and diagnosis	extra-ocular involvement	Ancillary tests (positive tests only)
1 (70-80 y.o, F)	-blue scotoma LE -PAMM LE	-polymyalgia rheumatica, -headaches -altered general health status -decreased TA pulsation	-CRP = 92 mg/L -FA (day 45 A.T) : negative -PET scanner : hyper metabolism of superficial TA, VA,, SCA, aorta, hips and shoulders -CDUSTA : thrombosis (right TA), limited flow (left TA) -DUSSAT : negative
2 (60-70 y.o, F)	-transitory diplopia, TVL RE followed by LE then massive visual loss RE -CRAO RE; PAMM LE	-headaches -jaw claudication -scalp hyperesthesia -TA hardened	-CRP = 25 mg/L -FA : delayed arterial circulation BE, choriocapillaris defects BE -cerebral MRI : Circumferential parietal contrast of the TAs -PET scanner : hyper metabolism of aorta and supra aortic branches
3 (60-70 y.o, F)	-TVL then massive visual loss LE -CRAO LE	-headaches -lower limb claudication with further angioplasty	-CRP = 104 mg/L -FA : choroidal ischemia, delayed retinal flow LE -cerebral MRI : right ICA stenosis, multiple VA stenosis -TAB : positive -PET scanner (day 2 A.T) : focal lesions on lower limb arteries -CDUSTA : resistive flows of the TA -DUSSAT : CCA Isoechogenic circumferential thickening, VA stenosis -TCDUS : VA stenosis, Right ACA reversed in hyperflow 200 cm/s -DUS / angioTDM : stenosis and thrombosis of the iliofemoral arteries
4 (70-80 y.o,M)	-TVL then massive visual loss LE -AAION RE; CRAO LE	-headaches -jaw claudication -scalp hyperesthesia -TA hardened	-CRP = 78 mg/L -CDUSTA : halo sign -TAB : positive
5 (70-80 y.o, F)	-scotoma RE -AAION RE	-headaches -scalp hyperesthesia -decreased TA pulsation -chest pain -altered general health status	-CRP =147 mg/L -FA : choroidal ischemia, optic disc hyperfluorescence -cerebral MRI : parietal enhancement of the ICA, VA and the aortic arch -PET-scanner (day 2 A.T) : negative -DUSSAT : isoechoic parietal thickening on the SCAs and CCAs, -chest TDM : dissecting hematoma of the aorta
6 (80-90 y.o,M)	-bilateral massive visual loss -AAION BE	-scalp hyperesthesia -headaches -altered general health status -TA hardened -jaw claudication	-CRP : 230 mg/L -FA : bilateral optic disc hyperfluorescence, no choroidal ischemia -cerebral MRI : Circumferential parietal contrast of the TAs and OA -TAB : positive -CDUSTA : halo sign (right TA) -PET scanner (day 8 A.T) : hypermetabolism of the VAs and the left TA

Table 3 : clinical characteristics and complementary exams of the patients.

ACA : anterior cerebral artery. A.T : after treatment. BCVA : best corrected visual acuity. BE : both eyes. EZ : ellipsoid zone. ICA : internal carotid artery. CCA : common carotid artery. CDUSTA : colour duplex ultrasound of the temporal arteries. "CF" : counting fingers. DUS : doppler ultrasound. DUSSAT : doppler ultrasound of the supra aortic trunks. F : female. FA : fluorescein angiography. HM : hand movement. LE : left eye. M : male. MRI : magnetic resonance imaging. OA : occipital artery. RE : right eye. RNFL : retinal nerve fibre layer. SCA : subclavian artery. TA : temporal artery. TAB : temporal artery biopsy. TVL : transient visual loss, VA : vertebral artery. TCDUS : transcranial doppler ultrasound.

11. Discussion

In this case-series, we described early lesions in the retina and optic disc of six patients (9 eyes) developing GCA. 4 eyes suffered from AAION (patient 4 RE, patient 5 RE, patient 6 BE), 2 had PAMM (patient 1 LE, patient 2 LE) and 3 had CRAO (patient 2 RE, patient 3 LE, patient 4 LE). Patient 1 and 2 LE had a similar pattern with focal hyperreflective lesions of the inner retinal layers revealed by OCT. OCT-A pointed out diffuse capillary density dropout in the superficial capillary plexus and focal hyperreflectivity zones in the deep capillary plexus. Patient 2 RE, patient 3 and patient 4 LE had extensive hyperreflectivity of the inner layers on OCT/OCT-A and severe capillary plexus density dropout (OCTA). This hyperreflectivity spared the surrounding zones of the arteries in these eyes. Patient 5 had an atypical AAION with choroidal ischemia suspected on OCT-A and confirmed by FA. OCT-A depicted tortuous and dilated vessels for patient 2 and 6. In total, the OCT/A characteristics were as follow (table 4) : 9/9 reversible increased retinal thickness (and the asymptomatic eye of patient 5), 9/9 radial peripapillary capillary defects, 9/9 diffuse alteration of the superficial and/or deep capillary plexus of the macula (partial restructuration of SCP and FAZ in 5/5 patients), 5/9 ellipsoid zone irregularity (3/5 reversible) or disruption, 6/9 choriocapillaris defects (4/6 reversible), 4/9 foveal choroidal thickness < 250 μm , 4/9 mainly reversible tortuous and dilated vessels. Among CRAO eyes, 3/3 had reversible hyporeflective bands surrounding arteries.

<u>OCT/OCT-A findings and reversibility</u>	<u>PAMM (n=2)</u>	<u>CRAO (n=3)</u>	<u>AAION (n=4)</u>	<u>Total (n=9)</u>
Patients concerned	1,2LE	2RE,3,4LE	4RE,5,6BE	9/9 (100%)
FAZ alteration ↳ Reversible	2/2 ↳ 1/2	3/3 ↳ 2/3	4/4 ↳ NA	9/9 (100%) ↳ NA
RT increased ↳ Reversible	2/2 ↳ 2/2	3/3 ↳ 3/3	4/4 ↳ 4/4	9/9 (100%) ↳ 9/9 (100%)
SCP/DCP vascular density dropout ↳ Reversible	2/2 ↳ 2/2 *	3/3 ↳ 3/3 *	4/4 ↳ NA	9/9 (100%) ↳ NA
RPC defects ↳ Reversible	2/2 ↳ 0	3/3 ↳ 0	4/4 ↳ 0	9/9 (100%) ↳ 0/9 (0%)
Choriocapillaris defects ↳ Reversible	1/2 ↳ 1/1	3/3 ↳ 2/3	2/4 ↳ 1/2	6/9 (66.6%) ↳ 4/6 (66.7%)
Increased Vessel Tortuosity ↳ Reversible	1/2 ↳ 1/1	2/3 ↳ 2/2	2/4 ↳ 2/2	5/9 (55.6%) ↳ 5/5 (100%)
Increased Vessel Dilation ↳ Reversible	1/2 ↳ 1/1	2/3 ↳ 2/2	2/4 ↳ 2/2	5/9 (55.6%) ↳ 5/5 (100%)
EZ alteration ↳ Reversible	1/2 ↳ 1/1	2/3 ↳ 2/2	2/4 ↳ 0/2	5/9 (55.6%) ↳ 3/5 (60%)
Foveal choroidal thickness < 250 µm ↳ Reversible	1/2 ↳ NA	2/3 ↳ NA	1/4 ↳ NA	4/9 (44.4%) ↳ NA
Halo sign ↳ Reversible	0/2 ↳ NA	3/3 ↳ 3/3	0/4 ↳ NA	3/9 (33.3%) ↳ 3/3 (100%)

NA : not applicable

* : apparent capillary structure restoration (not enough data for consistent trend in statistical analysis)

Table 4: OCT/OCT-A findings and reversibility of each sign.

Early lesions, even before constituted AAION or complete CRAO, were identified and led to rapid initiation of methylprednisolone pulses which prevented visual loss in 5/9 eyes where infarction of the retina or the optic nerve head was ongoing (case 1, 2 LE, 3, 4 RE and possibly in asymptomatic patient 5 LE with increased RT). Even in severely affected eyes, significant improvement was obtained ([table 5](#)).

Mean BCVA (logMAR)	<u>PAMM (n=2)</u>	<u>CRAO (n=3)</u>	<u>AAION (n=4)</u>
<u>initial</u>	0	2.74	1.47
<u>final</u>	0	0.86	1.04
<u>Mean Difference (lign)</u>	0	+19 ligns	+ 4.24 ligns

Table 5: Best corrected visual acuity follow-up in logMAR.

Overall, AAION presented with macular damages, as PAMM or CRAO were associated with optic nerve head lesions. These lesions are mostly caused by inflammatory ocular ischemia, as suggested by their reversibility. The wide spectrum of ischemia indicates several degrees of arterial occlusion. Patches of retinal hypoperfusion, causing edema with hyperreflectivity on OCT scans, and focal lack of vascular density on OCT-A corresponded to fern-like PAMM [45] for patient 1 and 2 LE. These lesions have already been described in 16% of GCA patients [42,46–48] suggesting that diagnosis of the former should trigger investigations for the latter. Papillary SCP/DCP density have been used to differentiate AAION from NA-AION [39]. We used macular capillary density drop out in 100% of the eyes of our cohort, firstly described here in whatever form of ocular GCA presentation. The partial restoration of retinal capillary structures could be in link either with reperfusion of partial occlusion (increasing perfusion density) or by vanishing the retinal oedema (artificially decreasing perfusion density as the softwares consider white oedema

pixels equivalent to vessels) leading to insignificant quantitative changes. Another new finding of retinal damage, i.e. EZ disruption or reversible elevation, is thought to be in link with early serous retinal detachment. Central retinal artery decreased flow is responsible for retinal ischemia and transitory intracellular edema, depicted by reversible increased RT ([supplementary figure 1C,F,I,L,P,S,T,W,Z](#)) and retinal inner layers hyperreflectivity on OCT and DCP OCT-A “en face”. But, on the contrary of non-arteritic CRAO, GCA induces a vasculitis responsible for a minimal leakage of extravascular oxygenated blood preserving the surrounding tissues (relative hyporeflectivity around arteries) from ischemia and cytotoxic edema (hyperreflectivity) ongoing elsewhere on the retina. This aspect is comparable to reperfused CRAO, ischemic central retinal vein occlusion or other arterial vasculitis, and signs partial occlusion in our hypothesis, easily detectable on OCT/OCT-A. The periarterial darkening seemed to be more pronounced and was present in 100% of our arteritic CRAO patients unlike in 3 other non-arteritic CRAO, even after reperfusion (data not shown). It might as well be present in PAMM eyes if lesions are extensive. We suppose this periarterial darkening is equivalent to a “halo sign” detected by doppler US in temporal arteries of GCA patients and could be evaluated as such in other larger studies. Vessel tortuosity depicted by OCT-A is also thought to be a sign of retinal ischemia [49] and could help differentiate arteritic AION from non arteritic one according to Pierro *et al* [39]. Vessel dilation and low capillary density have been described in papillary capillaries of AAION [39,40]. Quantifying choroidal vascularization with standard OCT could also be helpful in this distinction in cases of ONH ischemia [44]. Finally, in ambiguous cases of AAION as for patient 6, detection of choroidal ischemia on OCT-A should incite practitioners to rapidly perform FA and prompt treatment administration [41]. FA is still a gold standard for choroidal ischemia

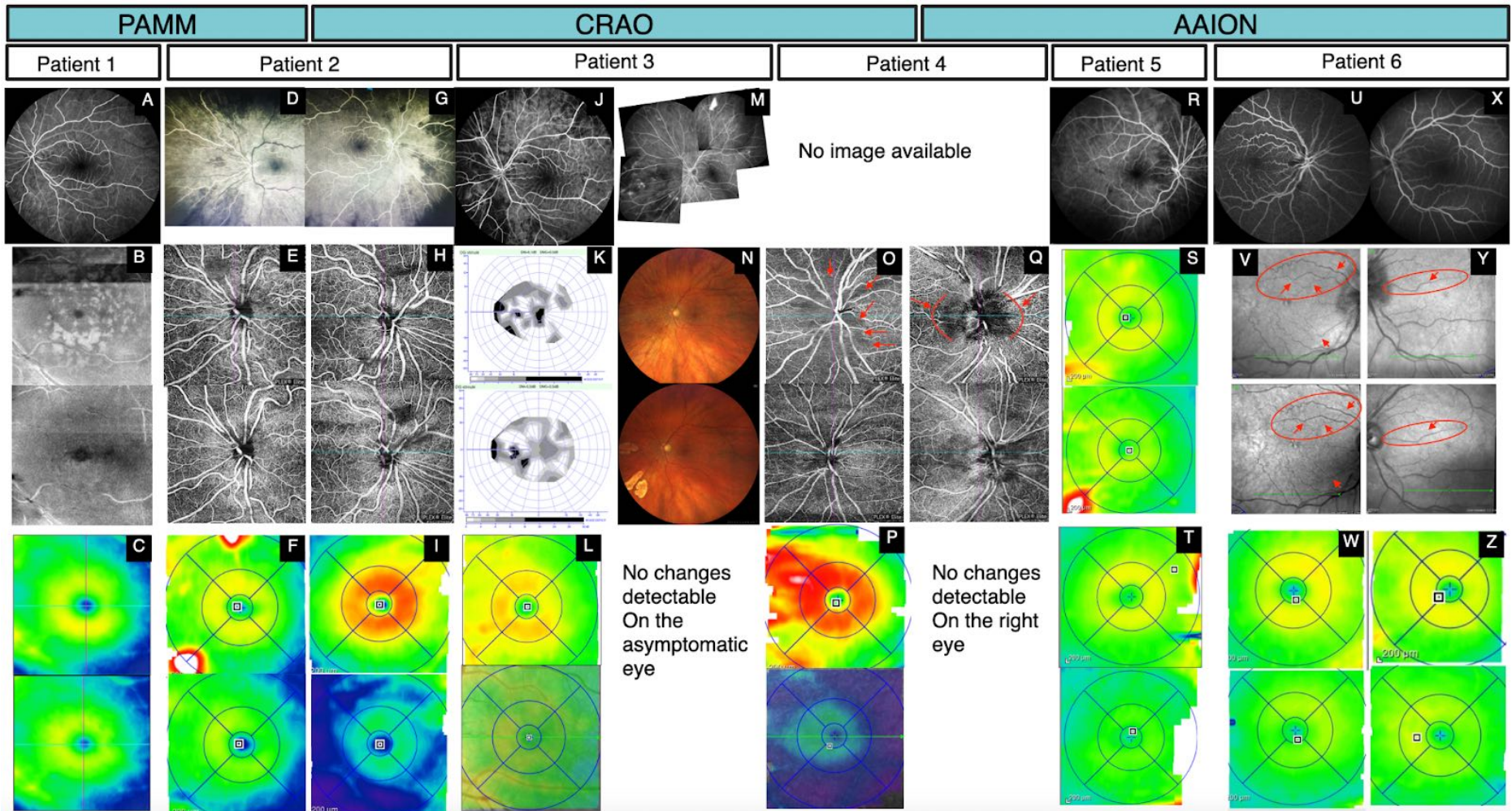
diagnosis or delayed retinal perfusion (4/8 eyes and 2/8 eyes respectively). OCT-A seems more sensitive to detect choriocapillaris ischemia (6/9 eyes).

Our study has some biases: small sample size of retrospectively assessed patients with a few quantitative parameters of non-comparable OCT devices. Further investigations are necessary to confirm the diagnostic and prognostic significance of these OCT GCA-related signs.

OCT/OCT-A is a non-invasive technique using light in the near-infrared spectral range to provide images of ocular perfused vasculature [37]. OCT-A analyses moving erythrocytes flowing through vessels to quantify many parameters: vessel density, flow index, etc...[37]. It has limitations: medium opacities (e.g. cataract) alter the signal; decreased BCVA triggers motion artefacts; slab segmentation (especially for choriocapillaris) might be inaccurate and thus can lead to false positive signs, oedema alters slab segmentation and can be considered as mask effect toward vessels (leading to variable quantitative results, as suggested before). Moreover, some parameters (notably vessel tortuosity and dilation) are qualitative parameters, depending on readers' skills. In addition, previous cardiovascular disease can disturb capillary plexus structure and should be taken into account.

Timing is the key in GCA as suggests amaurosis fugax noticed in 44% of our cohort before constitutive lesions. The unspecific complaints could be present from 1 week to 3 years before visual loss [50–53]. 65% of patients experienced premonitory visual symptoms for an average of 8.5 days [23]. OCT seems relevant in patients with ocular symptoms. Involvement of two different vascular territories of the eye (the CRA and the posterior ciliary arterial circulations) is strongly suggestive of GCA [54] as in our patients where retinal ischemia was associated with choroidal ischemia, both in the setting of PAMM/CRAO or AAION. OCT might also detect early ischemic

lesions, especially in cases with normal fundus (as for patient 1). Thus, our study suggests that clinical suspicions of GCA should undergo systematic OCT examination. OCT can also be particularly useful in tricky and rare cases of GCA such as persistent placoid maculopathy [55]. To the best of our knowledge, this is the first report of macular superficial and deep capillary plexus density dropout in AAION and the first description of transitory retinal thickening, EZ alterations, reversible choriocapillaris defects on OCT-A and RPC focal defects in any type of GCA presentation or “halo sign” in CRAO. Thus, OCT/OCTA could allow early identification of choroidal and/or retinal ischemia in patients with nonspecific ocular symptoms. In a clinical context of GCA suspicion, presence of a PAMM, a OCT “halo sign” or a combination of other signs (vascular tortuosity/dilation, capillary density dropout) should be taken into account for rapid initiation of glucocorticoids. Considering underestimation of ocular involvement in GCA, we suggest that all patients presenting with GCA symptoms should have an ophthalmological examination with multimodal retinal imaging, including OCT and OCT-A.



Supplementary figure 1.

Each column corresponds to a patient with its affected eye. First line is for fluorescein angiography of the symptomatic eye. It shows choroidal defects in patients 2, 3, 5, 6. Of note, the FA of patient 1 was performed 3 weeks after treatment and might have been altered in the early stage of the disease. Second line is for diverse results of follow-up. Patient 1 had DCP dispatched perifoveolar hyperreflectivity vanishing after treatment. Patient 2 had comparable RPC defect images over follow-up. Patient 3 had an important recovery of BCVA but persistent visual field defects with significant improvement of the foveal defect. Of note, amalric triangular sign seen on fundus were stackable with the FA choroidal diffusion. Patient 4 had comparable RPC defects over follow-up. Patient 5 had ipsilateral asymptomatic eye retinal thickness decrease after treatment : - 10/10 μm (mean/maximum). Patient 6 had reversible vascular tortuosity seen on cSLO of Heidelberg OCT images. Third line shows that every symptomatic eye had a decrease in retinal thickness, predominant in inner ETDRS regions.

C. Conclusion en Français

Dans cette série de cas, nous avons décrit des lésions précoces de la rétine et du nerf optique chez six patients (9 yeux) ayant développé une ACG. 4 yeux souffraient de NOIAA, 2 avaient une PAMM et 3 avaient une OACR. Au total, les caractéristiques de l'OCT/OCT-A étaient les suivantes : 9/9 augmentation réversible de l'épaisseur rétinienne (et l'œil asymptomatique du patient 5), 9/9 diminution de perfusion des capillaires péripapillaires radiaux, 9/9 altération diffuse des plexus capillaires superficiels et/ou profonds de la macula (restructuration partielle du SCP et de la FAZ chez 5/5 patients), 5/9 irrégularité ou interruption de la zone ellipsoïde (dont 3 réversibles), 6/9 diminution de perfusion choriocapillaire (dont 4 réversibles), 4/9 épaisseur choroïdienne fovéale < 250 µm, 4/9 vaisseaux tortueux et dilatés principalement réversibles. Parmi les OACR, 3/3 présentaient des bandes hyporéfléctives réversibles entourant les artères.

Des lésions précoces, avant même de constituer une authentique NOIAA ou OACR, ont été identifiées et ont conduit à l'initiation rapide de boli de méthylprednisolone. Cela a empêché la perte visuelle dans 5/9 yeux où l'infarctus de la rétine ou de la tête du nerf optique était en cours (cas 1, 2 OG, 3, 4 OD et probablement chez le patient asymptomatique 5 OG avec une augmentation de l'épaisseur rétinienne). Dans l'ensemble, les NOIAA présentaient des lésions maculaires, tandis que les PAMM ou les OACR étaient associés à des lésions de la tête du nerf optique.

La restauration partielle des structures capillaires rétinienne pourrait être liée soit à la reperfusion d'une occlusion partielle (augmentation de la densité de perfusion), soit à la disparition de l'œdème rétinien en tant qu'effet masque (diminution artificielle de la densité de perfusion car les logiciels considèrent les pixels blancs de l'œdème comme des vaisseaux). En somme, malgré une apparente restauration des plexus vasculaires, il n'y a pas de changement quantitatif significatif de densité de perfusion. La diminution du débit de l'artère centrale de la rétine est responsable de l'ischémie rétinienne et de l'œdème intracellulaire transitoire, illustré par une augmentation réversible de l'épaisseur rétinienne ([figure supplémentaire 1C,F,I,L,P,S,T,W,Z](#)) et par l'hyperréfléctivité des couches internes de la rétine sur l'OCT et le DCP OCT-A "en face". Mais, contrairement aux OACR non artéritiques, l'ACG induit une vascularite responsable d'une fuite minime de sang oxygéné extravasculaire préservant de l'ischémie les tissus environnants (hypo-réfléctivité relative autour des artères) et donc de l'œdème cytotoxique (hyperréfléctivité) en cours ailleurs sur la rétine. Cet aspect est proche des OACR reperfusées, des occlusions de la veine centrale de la rétine ischémiques [56] ou d'autres vascularites artérielles. Il signe une occlusion partielle dans notre hypothèse, facilement détectable à l'OCT/OCT-A. L'assombrissement périartériel semblait ici plus prononcé que ces situations contrôles sus-citées et était présent chez 100% de nos patients OACR artéritiques contrairement à 3 autres OACR non artéritiques, même après reperfusion (données non montrées). Il pourrait tout aussi bien être présent dans les yeux atteints de

PAMM si les lésions sont étendues au plexus superficiel. Nous supposons que cet assombrissement périartériel est équivalent à un "signe de halo" détecté par échographie doppler des artères temporales des patients ACG et pourrait être évalué en tant que tel dans d'autres études plus larges ([figure 19](#)).

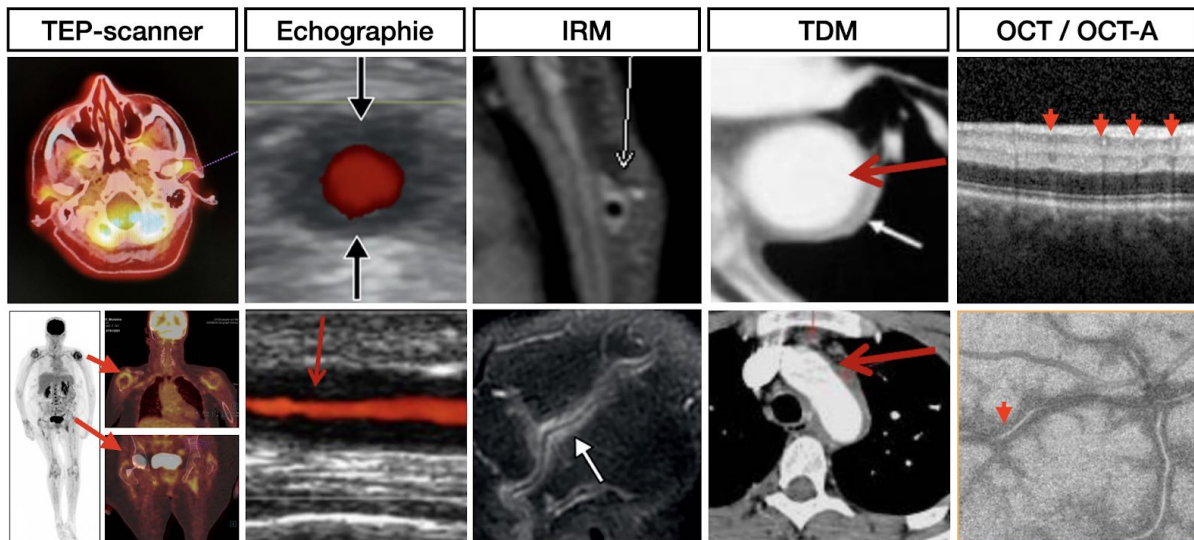


Figure 19 : panorama complété de l'OCT/OCT-A des outils diagnostiques de la maladie de Horton.

En pratique, si ce signe (et les autres sous-cités) est validé par des études statistiques, une attitude thérapeutique adaptée peut rapidement en découler. Deux situations se présentent chez un patient avec un tableau proche de l'occlusion d'artère centrale de la rétine :

-Soit « OACR artéritique » avec mise rapide sous bolus de corticoïdes en médecine interne.

-Soit « OACR autre » avec éventuelle thrombolyse / thrombectomie selon le délai en neurologie [57].

Le raisonnement est analogue pour les NOIAA avec un simple contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire et/ou une mise en place de corticoïdes.

On peut imaginer un *circuit rapide diagnostique*, comme les fameuses "fast-track" d'échographie des artères temporales réduisant de 3 jours le délai de prise en charge et de 88% le risque relatif d'atteinte visuelle de l'ACG [58].

Concernant l'altération de la zone ellipsoïde, elle est probablement en rapport avec un décollement séreux rétinien sur une pression vasculaire augmentée.

A propos de la tortuosité vasculaire, elle est considérée comme un signe d'ischémie rétinienne [21] et pourrait aider à différencier la NOIAA artéritique (tortuosité accrue) de la NOIAA non artéritique selon Pierro et al [20].

De même, la dilatation vasculaire, associée ou non à la tortuosité vasculaire, pourrait être en lien avec un trouble rhéologique ou une pression vasculaire modifiée. Ces

hypothèses peuvent être indirectement vérifiées par la mesure du flux au laser doppler holographique [59] ou par l'étude des parois vasculaires par optique adaptative [60].

L'OCT/OCT-A permet la description d'une nouvelle séméiologie et élargit le panel des lésions décrites dans la maladie de Horton notamment. Ces lésions semblent être d'origine inflammatoire car réversibles pour la plupart d'entre elles, assez rapidement après instauration des corticoïdes.

Contrairement à d'autres études se focalisant sur une partie anatomique spécifique, nous avons décidé d'étudier tout le pôle postérieur ce qui rend l'état des connaissances plus exhaustif. Si on met à jour ces connaissances avec celles apportées par ce papier, on peut stipuler les assertions suivantes :

-il y a une atteinte variée de la circulation choroïdienne : ralentissement du flux choroïdien (visible uniquement en angiographie), ischémie choriocapillaire (meilleure sensibilité à l'OCT-A qu'à l'angiographie mais probables faux positifs plus nombreux), ischémie choroïdienne, diminution de l'épaisseur choroïdienne,

-il y a une atteinte focale de la tête du nerf optique (capillaires radiaux péripapillaires) plus rapidement accessible en OCT-A comparativement à l'angiographie,

-il y a une atteinte rétinienne variée : PAMM jusqu'à un tableau proche de l'OACR et qui présente un signe du halo caractéristique des vascularites artérielles en subocclusion. La séméiologie s'étend également à décrire un "détachement séreux rétinien" centro-fovéolaire ou encore une tortuosité et dilatation vasculaire accrue.

-il n'y a pas de franche dichotomie NOIAA / OACR puisque les patients ont souvent une atteinte combinée de la choroïde et de la rétine.

Certaines lésions précoces, rétiniennes (PAMM) et choroïdiennes (ischémie choriocapillaire) sont peut-être le signe d'une souffrance ischémique en rapport avec une amaurose fugace. Ainsi, l'OCT/OCTA pourrait permettre une identification rapide de l'ischémie en cours et aider au traitement efficace comme pour 5 des yeux présentés dans notre étude. Cette hypothèse est supportée par la haute fréquence de bilatéralisation des NOIAA artérielles (environ 50% sans traitement) [16], suggérant un état prédisposant à ce genre de complication. Dans l'étude de Hayreh et al, presque la totalité des patients Horton (parmi 170) avait une atteinte des artères ciliaires postérieures à l'angiographie fluoresceïne, alors que seulement 50% étaient symptomatiques sur le plan ophtalmologique [16].

À notre connaissance, il s'agit du premier rapport de perte de densité des plexus capillaires *maculaires* superficiels et profonds dans la NOIAA et de la première description d'un épaissement rétinien transitoire, d'altérations de la zone ellipsoïde, de défauts de perfusion réversibles de la choriocapillaire sur l'OCT-A et de défauts focaux des capillaires radiaux péripapillaires dans tout type de présentation de l'ACG ou de "signe du halo" dans l'OACR.

Dans un contexte clinique de suspicion d'ACG, la présence d'une PAMM, d'un signe du "halo" ou d'une combinaison d'autres signes (tortuosité/dilatation vasculaire, perte

de densité capillaire) devrait être prise en compte pour l'initiation rapide de glucocorticoïdes. Compte tenu de la sous-estimation de l'atteinte oculaire dans l'ACG, nous suggérons que tous les patients présentant des symptômes d'ACG subissent un examen ophtalmologique avec imagerie rétinienne multimodale, incluant l'OCT et l'OCT-A. Il reste encore un travail quantitatif à effectuer sur une cohorte plus large afin d'évaluer les valeurs statistiques des paramètres sus-cités.

Références

- [1] Pournaras CJ. Pathologies vasculaires oculaires. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2008.
- [2] Hayreh SS. ACUTE RETINAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISORDERS. *Prog Retin Eye Res* 2011;30:359–94. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.05.001>.
- [3] Rapport SFO 2014 - Glaucome primitif à angle ouvert n.d. https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file_100014.html (accessed February 8, 2021).
- [4] Lavia C, Mecê P, Nassisi M, Bonnin S, Marie-Louise J, Couturier A, et al. Retinal Capillary Plexus Pattern and Density from Fovea to Periphery Measured in Healthy Eyes with Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep* 2020;10:1474. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58359-y>.
- [5] Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:493–519. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2004.12.001>.
- [6] Nesper PL, Fawzi AA. Human Parafoveal Capillary Vascular Anatomy and Connectivity Revealed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2018;59:3858. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24710>.
- [7] Cerdà-Ibáñez M, Duch-Samper A, Clemente-Tomás R, Torrecillas-Picazo R, Ruiz del Río N, Manfreda-Dominguez L. Correlation Between Ischemic Retinal Accidents and Radial Peripapillary Capillaries in the Optic Nerve Using Optical Coherence Tomographic Angiography: Observations in 6 Patients. *Ophthalmol Eye Dis* 2017;9:117917211770288. <https://doi.org/10.1177/1179172117702889>.
- [8] Prokofyeva E, Zrenner E. Epidemiology of Major Eye Diseases Leading to Blindness in Europe: A Literature Review. *Ophthalmic Res* 2012;47:171–88. <https://doi.org/10.1159/000329603>.
- [9] Yannuzzi LA, Freund KB, Sarraf D, Mieler WF, Shields CL. The retinal atlas. Second edition. Philadelphia: Elsevier; 2017.
- [10] Retinal Vasculitis - EyeWiki n.d. https://eyewiki.aao.org/Retinal_Vasculitis#cite_note-ali0-1 (accessed May 7, 2023).
- [11] Watts RA, Lane S, Scott DGI. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:191–207. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2004.11.006>.
- [12] Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:603–6. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0869-6>.
- [13] Ly K-H, Régent A, Tamby MC, Mouthon L. Pathogenesis of giant cell arteritis: More than just an inflammatory condition? *Autoimmun Rev* 2010;9:635–45. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.05.002>.
- [14] Mahr PA. Protocole National de Diagnostic et de Soins sur l'artérite à cellules géantes 2017.
- [15] Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, editors. Diagnostic criteria in autoimmune diseases. Totowa, NJ: Humana Press; 2008.
- [16] Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 1998;125:509–20. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(99\)80192-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(99)80192-5).
- [17] Jonasson F, Cullen JF, Elton RA. Temporal Arteritis: A 14-Year Epidemiological, Clinical and Prognostic Study. *Scott Med J* 1979;24:111–7. <https://doi.org/10.1177/003693307902400203>.
- [18] Aiello PD, Trautmann JC, McPhee TJ, Kunselman AR, Hunder GG. Visual Prognosis in Giant Cell Arteritis. *Ophthalmology* 1993;100:550–5. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(93\)31608-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(93)31608-8).
- [19] Glutz von Blotzheim S, Borruat FX. Neuro-ophthalmic complications of biopsy-proven

- giant cell arteritis. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:375–82.
- [20] González-Gay MA, García-Porrúa C, Llorca J, Hajeer AH, Brañas F, Dababneh A, et al. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:283–92. <https://doi.org/10.1097/00005792-200009000-00001>.
- [21] Singh AG, Kermani TA, Crowson CS, Weyand CM, Matteson EL, Warrington KJ. Visual manifestations in giant cell arteritis: trend over 5 decades in a population-based cohort. *J Rheumatol* 2015;42:309–15. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140188>.
- [22] Gonzalez-Gay MA, Miranda-Fillooy JA, Lopez-Diaz MJ, Perez-Alvarez R, Gonzalez-Juanatey C, Sanchez-Andrade A, et al. Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:61–8. <https://doi.org/10.1097/md.0b013e31803d1764>.
- [23] Font C, Cid MC, Coll-Vinent B, López-Soto A, Grau JM. Clinical features in patients with permanent visual loss due to biopsy-proven giant cell arteritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:251–4. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.2.251>.
- [24] Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ, Smith JL. Visual Morbidity in Giant Cell Arteritis: Clinical Characteristics and Prognosis for Vision. *Ophthalmology* 1994;101:1779–85. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(94\)31102-X](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(94)31102-X).
- [25] Oiwa H, Ichimura K, Hosokawa Y, Araki K, Funaki M, Kawashima M, et al. Diagnostic Performance of a Temporal Artery Biopsy for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis in Japan-A Single-center Retrospective Cohort Study -. *Intern Med* 2019;58:2451–8. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2788-19>.
- [26] Romera-Villegas A, Vila-Coll R, Poca-Dias V, Cairols-Castellote MA. The Role of Color Duplex Sonography in the Diagnosis of Giant Cell Arteritis. *J Ultrasound Med* 2004;23:1493–8. <https://doi.org/10.7863/jum.2004.23.11.1493>.
- [27] Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2010;33:1122–8. <https://doi.org/10.1002/art.1780330810>.
- [28] Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:19. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215672>.
- [29] Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, Falzon L, Schmidt WA, Ramiro S. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD Open* 2018;4:e000612. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000612>.
- [30] Lecler A, Hage R, Charbonneau F, Vignal C, Sené T, Picard H, et al. Validation of a multimodal algorithm for diagnosing giant cell arteritis with imaging. *Diagn Interv Imaging* 2022;103:103–10. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2021.09.008>.
- [31] Lariviere D, Benali K, Coustet B, Pasi N, Hyafil F, Klein I, et al. Positron emission tomography and computed tomography angiography for the diagnosis of giant cell arteritis: A real-life prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4146. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004146>.
- [32] Dentel A, Clavel G, Savatovsky J, Vignal C, Senè T, Charbonneau F, et al. Use of Retinal Angiography and MRI in the Diagnosis of Giant Cell Arteritis With Early Ophthalmic Manifestations. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc* 2022;42:218–25. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001517>.
- [33] Parreau S, Dentel A, Mhenni R, Dumonteil S, Régent A, Gondran G, et al. Clinical, biological, and ophthalmological characteristics differentiating arteritic from non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye* 2022. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02295-w>.
- [34] Sane M, Selvadurai A, Reidy J, Higgs D, Gonzalez-Fernandez F, Lincoff N. Transient visual loss due to reversible ‘pending’ central retinal artery occlusion in occult giant cell arteritis. *Eye* 2014;28:1387–90. <https://doi.org/10.1038/eye.2014.181>.
- [35] Talbi farah. Intérêt de l’angiographie à la fluorescéine dans la recherche de signes précoces d’atteinte ischémique ophtalmologique de l’artérite à cellules géantes 2020.

- [36] Korobelnik J-F. OCT en ophtalmologie: rapport 2019. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.
- [37] Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: Bille JF, editor. High Resolut. Imaging Microsc. Ophthalmol. New Front. Biomed. Opt., Cham (CH): Springer; 2019.
- [38] Flore de Bats, PC. L'OCT-ANGIOGRAPHIE AU QUOTIDIEN Tome 2 2017.
- [39] Pierro L, Arrigo A, Aragona E, Cavalleri M, Bandello F. Vessel Density and Vessel Tortuosity Quantitative Analysis of Arteritic and Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathies: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *J Clin Med* 2020;9:1094. <https://doi.org/10.3390/jcm9041094>.
- [40] Gaier ED, Gilbert AL, Cestari DM, Miller JB. Optical coherence tomographic angiography identifies peripapillary microvascular dilation and focal non-perfusion in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol* 2018;102:1141–6. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310718>.
- [41] Rougier M-B, Delyfer M-N, Korobelnik J-F. OCT angiographie d'une ischémie choroïdienne au cours d'une maladie de Horton. *J Fr Ophtalmol* 2017;40:438–9. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2016.11.026>.
- [42] Mairot K, Sené T, Lecler A, Philibert M, Clavel G, Hemmendinger A, et al. Paracentral Acute Middle Maculopathy in Giant Cell Arteritis. *Retina Phila Pa* 2021. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003339>.
- [43] Mairot K, Gascon P, Stolowy N, Comet A, Attia R, Beylerian M, et al. Paracentral Acute Middle Maculopathy as a Specific Sign of Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2023;248:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.09.019>.
- [44] Pellegrini M, Giannaccare G, Bernabei F, Moscardelli F, Schiavi C, Campos EC. Choroidal Vascular Changes in Arteritic and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2019;205:43–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.03.028>.
- [45] Sridhar J, Shahlaee A, Rahimy E, Hong BK, Khan MA, Maguire JI, et al. Optical Coherence Tomography Angiography and En Face Optical Coherence Tomography Features of Paracentral Acute Middle Maculopathy. *Am J Ophthalmol* 2015;160:1259-1268.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.09.016>.
- [46] Ahuja AS, El-Dairi MA, Hadziahmetovic M, Gospe SM. Paracentral Acute Middle Maculopathy as a Manifestation of Giant Cell Arteritis. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc* 2021;41:e153–6. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001170>.
- [47] Broyles H, Chacko J, Chancellor J, LoRusso F, Phillips PH, Mashayekhi A, et al. Paracentral Acute Middle Maculopathy as the Initial Presentation of Giant Cell Arteritis. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc* 2021;41:e157–9. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001222>.
- [48] Kasimov M, Popovic MM, Micieli JA. Paracentral Acute Middle Maculopathy Associated With Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Cilioretinal Artery Occlusion in Giant Cell Arteritis. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc* 2021. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001306>.
- [49] Khansari MM, Garvey SL, Farzad S, Shi Y, Shahidi M. Relationship between retinal vessel tortuosity and oxygenation in sickle cell retinopathy. *Int J Retina Vitreol* 2019;5:47. <https://doi.org/10.1186/s40942-019-0198-3>.
- [50] Hamilton CR, Shelley WM, Tumulty PA. Giant cell arteritis: including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Medicine (Baltimore)* 1971;50:1–27.
- [51] Hollenhorst RW, Brown JR, Wagener HP, Shick RM. Neurologic aspects of temporal arteritis. *Neurology* 1960;10:490–8. <https://doi.org/10.1212/wnl.10.5.490>.
- [52] Harrison MJ, Bevan AT. Early symptoms of temporal arteritis. *Lancet Lond Engl* 1967;2:638–40. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(67\)90684-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(67)90684-8).
- [53] Olhagen B. POLYMYALGIA RHEUMATICA. A FORM OF SENILE ARTERITIS? *Acta Rheumatol Scand* 1963;9:157–64.
- [54] Kawasaki A, Purvin V. Giant cell arteritis: an updated review. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2009;87:13–32. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01314.x>.
- [55] Ness SD, Butler NJ, Poulaki V. Bilateral Macular Choroidal Infarction as a Manifestation

- of Giant Cell Arteritis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2018;49:540–3.
<https://doi.org/10.3928/23258160-20180628-12>.
- [56] Ghasemi Falavarjani K, Phasukkijwatana N, Freund KB, Cunningham ET, Kalevar A, McDonald HR, et al. En Face Optical Coherence Tomography Analysis to Assess the Spectrum of Perivenular Ischemia and Paracentral Acute Middle Maculopathy in Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 2017;177:131–8.
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.02.015>.
- [57] Mac Grory B, Nackenoff A, Poli S, Spitzer MS, Nedelmann M, Guillon B, et al. Intravenous Fibrinolysis for Central Retinal Artery Occlusion: A Cohort Study and Updated Patient-Level Meta-Analysis. *Stroke* 2020;51:2018–25.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028743>.
- [58] Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Lindland A, Myklebust G. The fast-track ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? *Rheumatology* 2016;55:66–70. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev289>.
- [59] Puyo L, Paques M, Atlan M. Retinal blood flow reversal quantitatively monitored in out-of-plane vessels with laser Doppler holography. *Sci Rep* 2021;11:17828.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-96877-5>.
- [60] Errera M-H, Coisy S, Fardeau C, Sahel J-A, Kallel S, Westcott M, et al. Retinal Vasculitis Imaging by Adaptive Optics. *Ophthalmology* 2014;121:1311-1312.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.12.036>.

Annexe 1 : liste des co-auteurs de l'article 'Optical coherence tomography : a powerful tool for early diagnosis of giant cell arteritis ?'

Alexandre Barbé, Olivier Outteryck (MD, PhD), Melisa Picco (MD), Ryadh Pokeerbux (MD), Maxime Landrieux (MD), François Moritz (MD), Julien Bouleau (MD), Farah Talbi (MD), Jean-françois Rouland (MD, PhD), Eric Hachulla (MD, PhD), Vasily Smirnov (MD, PhD) and Pierre Labalette (MD, PhD)

Alexandre Barbé : resident in ophthalmology, alexandre.barbe01@gmail.com
Service d'ophtalmologie, centre hospitalier universitaire de Lille, Hôpital Huriez, Lille France Université de Lille, Faculté de Médecine, 59000 Lille, France

Olivier Outteryck : Medical Doctor in neurology, PhD, olivier.outteryck@chru-lille.fr
Service de neuroradiologie, Centre hospitalier Universitaire de Lille, INSERM U1172, Hôpital Salengro, Lille France

Melisa Picco : Medical Doctor in ophthalmology, melipicco@hotmail.com
Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier Duchenne, Boulogne-sur-mer, France

Ryadh Pokeerbux : Medical Doctor in internal medicine, r.pokeerbux@gmail.com

Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Centre de référence des maladies autoimmunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest de France (CeRAINO), INSERM U1286 - INFINITE - Institute for Translational Research in Inflammation, Centre hospitalier Universitaire de Lille, Hôpital Huriez, Lille France

François Moritz : Medical Doctor in ophthalmology, f.moritz@ch-boulogne.fr

Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier Duchenne, Boulogne-sur-mer, France

Julien Bouleau : Medical Doctor in ophthalmology, julien.bouleau@chru-lille.fr

Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier Universitaire de Lille, Hôpital Huriez, Lille France

Farah Talbi : Medical Doctor in ophthalmology, farah.talbi@chru-lille.fr

Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier Universitaire de Lille, Hôpital Huriez, Lille France

Maxime Landrieux : Medical Doctor in ophthalmology, m.landrieux@gmail.com

Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier Duchenne, Boulogne-sur-mer, France

Jean-françois Rouland : Professor in ophthalmology, PhD, Jean-Francois.ROULAND@chru-lille.fr

Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier Universitaire de Lille, Hôpital Huriez, Lille France

Eric Hachulla : Professor in internal medicine, PhD, Eric.HACHULLA@chru-lille.fr

Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Centre de référence des maladies autoimmunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest de France (CeRAINO), INSERM U1286 - INFINITE - Institute for Translational Research in Inflammation, Centre hospitalier Universitaire de Lille, Hôpital Huriez, Lille France

Pierre Labalette : Professor in ophthalmology, PhD, pierre.labalette@chru-lille.fr

Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier Universitaire de Lille, Hôpital Huriez, Lille France

Vasily Smirnov : Medical Doctor in ophthalmology, PhD, vasily.smirnov@chu-lille.fr

Service d'exploration de la vision et neuro-ophtalmologie, Centre hospitalier Universitaire de Lille, Hôpital Roger Salengro, Lille France

Annexe 2 : autres articles traitant de l'OCT en cours de soumission

Elschnig's Pearls as a new predisposing factor of malignant glaucoma ? A case report

a. Title

Key words: case report, malignant glaucoma, Elschnig's Pearls

a. authors information :

Alexandre Barbé (1), Gabin Momal (MD) (1), Alexis Cooren (MD) (1), Valentin Bachet (MD) (1), Jean-françois Rouland (MD, PhD) (1)

Alexandre Barbé : resident in ophthalmology,
Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier Universitaire de Lille, Hôpital Huriez, Lille France

Gabin Momal : Medical Doctor in ophthalmology,
Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier Universitaire de Lille, Hôpital Huriez, Lille France

Alexis Cooren : Medical Doctor in ophthalmology,
Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier Universitaire de Lille, Hôpital Huriez, Lille France

Valentin Bachet : Medical Doctor in ophthalmology,
Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier Universitaire de Lille, Hôpital Huriez, Lille France

Jean-françois Rouland : Professor in ophthalmology, PhD, Jean-Francois.ROULAND@chru-lille.fr
Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier Universitaire de Lille, Hôpital Huriez, Lille France

(c) correspondence :

adress : Hôpital Claude Huriez, rue michel Polonowski, 59037 Lille, France

tel : +33 (0320444248)

e-mail: main author : alexandre.barbe01@gmail.com

word count :

abstract : 141

text : 1148

Précis :

Elschnig's pearls, along with predisposing zonular weakness, could impair normal aqueous humor flow into the anterior chamber, causing a misdirection syndrome also known as malignant glaucoma.

Abstract:

A 78 years-old female was referred with rapidly progressive left ocular pain with redness and blurred vision. She had undergone cataract surgery 5 years prior without complications, with preoperative diagnosis of moderate capsular pseudoexfoliation syndrome. Intraocular pressure was elevated and gonioscopy with complementary exams led to the conclusion of aqueous misdirection syndrome presumably caused by Elschnig's pearls. High intra-ocular pressure was managed by maximal pressure-lowering drops 1% ISOPTOPILOCARPINE then 1% ATROPINE, peripheral irididotomy, intravenous ACETAZOLAMIDE, intravenous 10% MANNITOL and finally posterior capsulotomy / anterior hyaloidotomy.

Conclusion: This is, to our knowledge, the second description of Elschnig's pearls closing the irido-corneal angle, causing a relative pupillary blockage, subsequently triggering malignant glaucoma.

Introduction :

Malignant glaucoma (MG) was first described by von Graefe in 1869 as an aggressive form of postoperative glaucoma resistant to medical treatment and resulting in blindness [1]. It mostly occurs after filtration surgery for angle-closure glaucoma, but has also been reported after phacoemulsification, laser iridotomy, laser capsulotomy, cyclophotocoagulation, trabeculectomy, scleral flap suture lysis, trabeculectomy bleb needling [2]–[4]. Moreover, it can be induced by miotics or, occur spontaneously [3],[4]. MG is classified among the angle-closure glaucoma. The diagnosis is based on high intraocular pressure (IOP) associated with shallow central and peripheral anterior chamber, myopic shift [2] in the absence of acute pupillary block (patent iridotomy) and exclusion of posterior segment pathologies (suprachoroidal hemorrhage and choroidal effusions) [5]–[7]. The pathogenesis remains unclear. It is believed to be the consequence of an anterior rotation of the ciliary body leading to misdirection of aqueous humor flow into the vitreous cavity, resulting in forward displacement of the iris-lens diaphragm [6]–[10] in an anatomically predisposed eye. In this report, we describe a possible association between Elschnig’s Pearls (EP) and angle closure leading to malignant glaucoma in a pseudophakic patient.

Results:

A 78 years-old woman went through bilateral phacoemulsification in 2015. Preoperative findings were bilateral pseudoexfoliation (PEX) syndrome (*supplementary figure 1 A*), predominant in the left eye. No complications occurred during the operation, nor was the post-operative IOP elevated (14-19 mmHg from 2016 to 2019, pachymetry = 510 μm oculi utriusque -OU). She presented to the emergency unit in 2020 with crucial pain, nausea and vomiting, redness and blurred vision oculus sinister (OS) ongoing for 3 days. Noticeable was a myopic shift OS: -0.25 spherical diopters (D) in march 2019 and -4.00 D the day of the crisis whereas no change was noted oculus dexter (OD). The best-corrected visual acuity (BCVA) was 20/20 OD and 20/100 OS. IOP was 18 mmHg OD and 60 mmHg OS. The initial slit lamp examination (SLE) of the left eye revealed a shallow anterior chamber, corneal oedema, pericorneal vascular injection, no sign of anterior chamber inflammation and posterior chamber intraocular lens (PCIOL) in place with EP (*supplementary figure 1 B*). The pupil was unreactive to light, mid-dilated. The irido-corneal angle (ICA) was 360°-closed and fundus inaccessible. OD examination was unremarkable except for the presence of EP. B-mode echography ruled out choroidal effusion or suprachoroidal hemorrhage. Ultrasound biomicroscopy (UBM) (*figure 1, A,B*) and anterior segment OCT (*figure 1, C, D*) confirmed the angle closure OS and the presence of Elschnig’s pearls circularly attached to the iris. No “iris bombé” sign was found. PCIOL was correctly set in the posterior chamber.

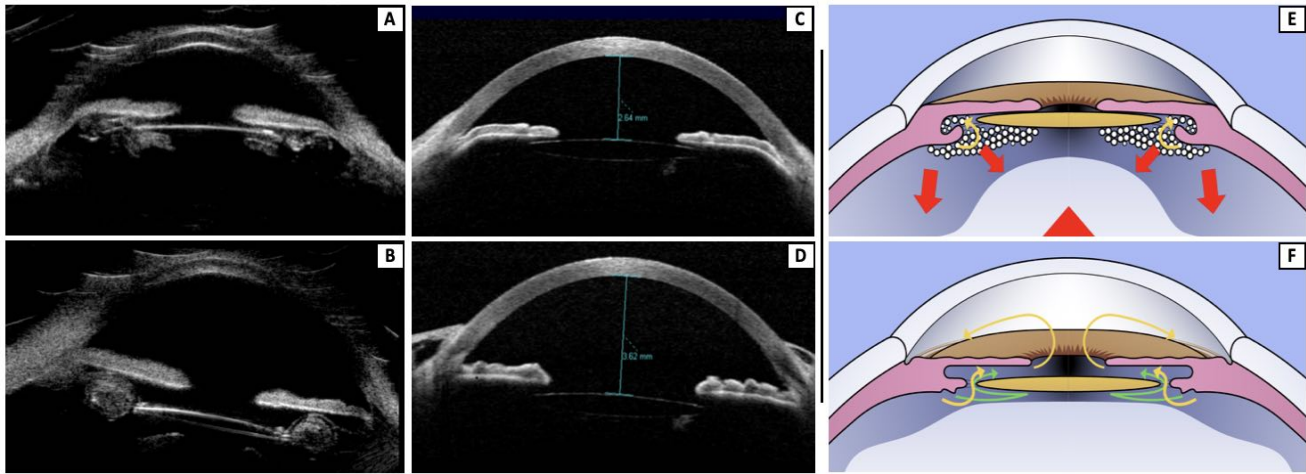


Figure 1 : Anterior segment images of the left eye before (A,C) and after treatment (B,D) of the malignant glaucoma (left panel) and hypothetical pathophysiology of the phenomenon (right panel : E,F). A and B : ultrasound biomicroscopy (UBM) showing surrounding mass, Elschnig's Pearls (EP), aside the posterior chamber implant. Choroidal effusion and complete pupillary block (no « iris bombé » sign) were ruled out. C and D : anterior segment OCT with deepening of the anterior chamber and opening of the irido-corneal angle (ICA) after treatment. E : hypothesis of misdirection of aqueous humor (AH) in case of EP with relative blockage of AH in the posterior chamber, AH accumulating posteriorly increasing vitreous pressure thus displacing forward the iris-lens diaphragm. This vicious circle leads to the closure of the ICA. F : physiological aqueous humor circulation (yellow arrow) in a pseudophakic patient with alternative route after Nd:YAG capsulotomy / anterior hyaloidotomy (green arrow), i.e in our case after treatment.

The following treatment was initiated: drops of APRACLONIDINE 1%, TIMOLOL, BIMATOPROST and DORZOLAMIDE every 5 minutes and intravenous (IV) ACETAZOLAMIDE 250mg in addition to Nd:YAG laser iridotomy. 1% ISOPTOPILOCARPINE drops were rapidly switched for 1% ATROPINE drops and, as IOP did not lower, 500 cc of MANNITOL 10% were introduced. Despite maximal medical therapy, IOP remained elevated at 60 mmHg OS on the third day. Eventually, the patient underwent iridotomy enlargement and Nd:YAG laser capsulotomy with disruption of the anterior hyaloid membrane (*supplementary figure 1, C*). Pain disappeared, IOP dropped to 19 mmHg OS and SLE normalized: fading of corneal oedema and pericorneal vascular injection, anterior chamber deepening and opening of the ICA (*figure 1 A-D*). Gonioscopy showed a fully open angle without synechia. Refraction was $-1,25$ D with a visual acuity of 20/25 two weeks after, close to her BCVA before. No subsequent RNFL damage was not noted on peripapillary OCT at one month.

Discussion:

Malignant glaucoma, also known as misdirection of aqueous humor or ciliary block, is a rare condition. It is characterized by elevated IOP, shallow anterior chamber, myopic shift [2], absence of suprachoroidal effusion [11], no response to miotics or peripheral iridectomy, and good response to cycloplegics [2], [5]–[7], [12]. It is associated with anatomical conditions (axial hyperopia, a narrow angle [9], [13], ciliary sulcus or plateau iris configuration[14]) or PEX induced laxity of the zonule in the sunset syndrome [13] or when anterior IOL displacement [2] [13], [14]. MG is thought to be a deviation of aqueous flow, accumulating behind a posterior hyaloid detachment, increasing vitreous pressure and leading to forward displacement of the iris-lens diaphragm [8], [15]. It mostly occurs post filtration surgery in hyperopic eyes, but can follow laser iridotomy/capsulotomy, cyclophotocoagulation, cataract

surgery [2], trabeculectomy scleral flap suture lysis, and trabeculectomy bleb needling [3], [4]. It appears with various latencies, from the immediate postoperative period up to 16 years after surgery [2]. Medical treatment consists of cycloplegic agents (relaxing the ciliary muscle) and aqueous suppressants (reducing the vitreous pressure)[16]. In refractory cases, laser or surgery may be of great help. A patent argon laser iridotomy shrinks the ciliary processes; Nd:YAG laser ruptures the posterior capsule and anterior hyaloid membrane which allows the aqueous flow between posterior and anterior segment. Prophylactic iridotomy/iridectomy in the fellow eye should be considered if the irido-corneal angle is narrow before any surgical intervention [16]. Pars plana vitrectomy or combined vitrectomy-iridectomy-zonulectomy (and phacoemulsification) have also been proposed [2], [16].

Our patient had normal axial length, no filtration surgery, no subluxation of PCIOL, iridocorneal angle was 360°-open in 2018. Her risk factors for MG were phacoemulsification in 2015 and moderate PEX syndrome predominant in OS. An acute complete pupillary block was ruled out as no “iris bombé” was present on UBM images and neither ISOPTOPILOCARPINE or patent Nd:YAG iridotomy succeeded in decreasing the IOP. We thus suggest that Elschnig’s pearls led to misdirection of aqueous humor that increased vitreous pressure and triggered MG, in the context of PEX-induced zonular laxity. Elschnig’s pearls are part of regenerative posterior capsular opacification (PCO). Residual equatorial lens epithelial cells migrate and proliferate between the posterior capsule and the IOL, first forming syncytial PCO and later EP. There has been a single report of MG in a patient with nanophthalmic eyes undergoing phacoemulsification and trabeculectomy complicated by immediate MG. Treatment consisted of anterior vitrectomy and peripheral lens capsular hole with peripheral iridectomy [17]. Two months later, EP caused closure of the capsular hole with recurrence of MG treated by enlargement of the lens capsular hole. In this extremely predisposed patient for MG, EP acted as a direct obstacle to aqueous humor flow. In our case, EP were also believed to trigger a relative aqueous flow blockage and displacement to the posterior segment leading to increased vitreous pressure, thus generating anterior displacement of the iris-lens diaphragm in a PEX-induced zonular weakness context. This chronic aqueous humor misdirection by EP might be another predisposing factor of malignant glaucoma and should be taken in consideration with an anticipated Nd:YAG laser capsulotomy before surgery.

To our knowledge, this is the second report of Elschnig’s pearls as the primary cause of a malignant glaucoma case.

References:

- [1] A. Graefe, « Beiträge zur Pathologie und Therapie des Glaucoms », *Albrecht Von Graefes Arch. Für Ophthalmol.*, vol. 15, n° 3, p. 108-252, déc. 1869, doi: 10.1007/BF02721215.
- [2] C. Wilde, M. U. Morales, D. Kumudhan, J. Sim, et W. Amoaku, « Spontaneous onset pseudophakic malignant glaucoma secondary to zonular weakness and cilio-lenticular block », *Oman J. Ophthalmol.*, vol. 11, n° 2, p. 178-180, août 2018, doi: 10.4103/ojo.OJO_34_2016.
- [3] A. L. Schwartz et D. R. Anderson, « "Malignant Glaucoma" in an Eye With No Antecedent Operation or Miotics », *Arch. Ophthalmol.*, vol. 93, n° 5, p. 379-381, mai 1975, doi: 10.1001/archophth.1975.01010020391015.
- [4] S. Fanous et G. Brouillette, « Ciliary block glaucoma: malignant glaucoma in the absence of a history of surgery and of miotic therapy », *Can. J. Ophthalmol. J. Can. Ophtalmol.*, vol. 18, n° 6, p. 302-303, oct. 1983.
- [5] S. Ruben, J. Tsai, et R. A. Hitchings, « Malignant glaucoma and its management », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 81, n° 2, p. 163-167, févr. 1997, doi: 10.1136/bjo.81.2.163.
- [6] A. Sharma, F. Sii, P. Shah, et G. R. Kirkby, « Vitrectomy-phacoemulsification-vitrectomy for the management of aqueous misdirection syndromes in phakic eyes », *Ophthalmology*, vol. 113, n° 11, p. 1968-1973, nov. 2006, doi: 10.1016/j.ophtha.2006.04.031.
- [7] F. Gonzalez, M. Sanchez-Salorio, et P. Pacheco, « Simultaneous Bilateral "Malignant Glaucoma" Attack in a Patient with no Antecedent Eye Surgery or Miotics », *Eur. J. Ophthalmol.*, vol. 2, n° 2, p. 91-93, avr. 1992, doi: 10.1177/112067219200200208.
- [8] R. N. Shaffer, « The role of vitreous detachment in aphakic and malignant glaucoma », *Trans. - Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, vol. 58, n° 2, p. 217-231, avr. 1954.
- [9] H. A. Quigley, « Angle-closure glaucoma-simpler answers to complex mechanisms: LXVI Edward Jackson Memorial Lecture », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 148, n° 5, p. 657-669.e1, nov. 2009, doi: 10.1016/j.ajo.2009.08.009.
- [10] V. Debrouwere, P. Stalmans, J. Van Calster, W. Spileers, T. Zeyen, et I. Stalmans, « Outcomes of different management options for malignant glaucoma: a retrospective study », *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 250, n° 1, p. 131-141, janv. 2012, doi: 10.1007/s00417-011-1763-0.
- [11] I. Basgil Pasaoglu, C. Altan, S. Bayraktar, B. Satana, et B. Basarir, « Surgical Management of Pseudophakic Malignant Glaucoma via Anterior Segment-Peripheral Iridectomy Capsulo-Hyaloidectomy and Anterior Vitrectomy », *Case Rep. Ophthalmol. Med.*, vol. 2012, p. 794938, 2012, doi: 10.1155/2012/794938.
- [12] A. Ștefan Ștefănescu-Dima, C. A. Tănăsie, M. F. Mercuț, I. M. Mercuț, M. Ionete, et C. L. Mocanu, « Pseudophakic malignant glaucoma - a case report », *Romanian J. Ophthalmol.*, vol. 63, n° 3, p. 268-272, sept. 2019.
- [13] I.-N. Chalkias, E. Chalkias, et A. Halkias, « Management of Pseudophakic Malignant Glaucoma in Sunset Syndrome: A Case Report and Literature Review », *Med. Hypothesis Discov. Innov. Ophthalmol. J.*, vol. 8, n° 2, p. 92-95, 2019.
- [14] W. Schroeder, K. Fischer, I. Erdmann, et R. Guthoff, « [Ultrasound biomicroscopy and therapy of malignant glaucoma] », *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, vol. 215, n° 1, p. 19-27, juill. 1999, doi: 10.1055/s-2008-1034664.
- [15] P. A. Chandler, « Malignant Glaucoma », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 34, n° 7, p. 993-1000, juill. 1951, doi: 10.1016/0002-9394(51)91168-3.
- [16] J. Foreman-Larkin, P. A. Netland, et S. Salim, « Clinical Management of Malignant Glaucoma », *J. Ophthalmol.*, vol. 2015, p. 283707, 2015, doi: 10.1155/2015/283707.
- [17] A. A. Faisal, M. I. Kamaruddin, R. Toda, et Y. Kiuchi, « Successful recovery from misdirection syndrome in nanophthalmic eyes by performing an anterior vitrectomy through the anterior chamber », *Int. Ophthalmol.*, vol. 39, n° 2, p. 347-357, févr. 2019, doi: 10.1007/s10792-017-0818-6.

Supplementary figure:



Supplementary figure 1 : Slit-lamp biomicroscopy images of the possible cascade leading to malignant glaucoma (MG). A : pseudoexfoliation materials deposited on iris collarette (white arrow), known as a risk factor of zone laxity and thus of the iris-lens forward displacement during MG . B : before treatment, shallow anterior chamber, posterior chamber intraocular lens with Elschnig's Pearls here hypothetically responsible for aqueous humor relative blockage to the anterior chamber and misdirection to the vitreous. C : Nd:YAG capsulotomy / anterior hyaloidotomy allowing AH to circulate to the anterior chamber deepened.

Bilateral ocular granulomatosis with phthisis bulbi process occurring after cataract surgery: a case report

Alexandre Barbé, Julia Proença-Pina, Jean-françois Rouland, Pierre Labalette, Julien Bouleau

1. title
2. authors information :

(a) Alexandre Barbé : resident in ophthalmology,

alexandre.barbe01@gmail.com

Service d'ophtalmologie, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France.

(b) Julia Proença-Pina : Medical doctor in ophthalmology,

julia.casciana@chru-lille.fr

Service d'ophtalmologie, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France.

(c) Jean-françois Rouland : Professor in ophthalmology, PhD,

Jean-Francois.ROULAND@chru-lille.fr

Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier Universitaire de Lille, Hôpital Huriez, Lille France

(d) Pierre Labalette : Professor in ophthalmology, PhD

pierre.labalette@chru-lille.fr

Service d'ophtalmologie, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France.

(e) Julien Bouleau : Medical doctor in ophthalmology,

julien.bouleau@chru-lille.fr

Service d'ophtalmologie, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France.

3. correspondence :

address : Hôpital Claude Huriez, rue michel Polonowski, 59037 Lille, France

tel : +33 (0611771921)

e-mail: main author : alexandre.barbe01@gmail.com,

Abstract :**Purpose :**

to report a bilateral inflammatory phthisis bulbi process after cataract surgery treated by several DMARDs and steroids.

Observation :

In Djibouti, our 19-year-old patient had a bilateral granulomatous uveitis treated by long-term local and oral steroids and occasionally by AZATHIOPRINE. She developed an early cataract and the phacoemulsification of her right eye was complicated by irreversible phthisis bulbi. Once in France, severe uveitis was still ongoing in both eyes. After months of glucocorticoid and a quiet left eye, phacoemulsification was performed but an early inflammatory rebound with severe hypotony and disorganization of the ocular globe appeared. Urgent pulse of steroids 1g/day with local steroids followed by ADALIMUMAB 80mg/week allowed a control of the inflammation after several weeks, with correlated decrease of spherical equivalent, slight increase of intraocular pressure and recovery of visual acuity.

Conclusion and importance :

In this peculiar context of probable sarcoidosis, phacoemulsification caused an inflammatory rebound which triggered the phthisis process sequentially in each eye. This severe condition could finally be controlled by a combination of glucocorticoids and anti-TNF α . We recommend steroid prophylaxis in case of cataract surgery, with the prompt addition of anti-TNF α biotherapy if needed.

Keywords : phthisis bulbi, sarcoidosis, phacoemulsification, inflammation, anti-TNF α

introduction :

Phthisis bulbi denotes end-stage eye disease characterized by shrinkage and disorganization of the eye with the resultant functional loss¹. The major factors associated with the pathogenesis of phthisis are hypotony, deranged blood-ocular barriers, and inflammation.¹ Common causes include trauma, surgery, infection, inflammation, malignancy, retinal detachment, and vascular lesions. A phthisical globe shows a small squared off shape, opaque and thickened cornea, thickened sclera, neovascularization of iris, cataract, cyclitic membrane, ciliochoroidal detachment, and retinal detachment. Microscopic features include internal disorganization, inflammatory reaction, a reactive proliferation of various cells, calcification, and ossification.¹ It had rarely been reported after inflammation such as ocular granulomatosis.² Here we describe a case of probable sarcoidosis with bilateral granulomatous uveitis leading to the phthisis process, early after phacoemulsification and its recovery with adequate treatment.

Case report :

Our patient, originally living in Djibouti, had no past medical history. At the age of 19 y.o, she started having bilateral ocular inflammation. She was there treated by long term oral corticosteroids and occasionally by AZATHIOPRINE. Two years after this, she developed a steroid-induced cataract, which was treated by phacoemulsification on the right eye (OD). This was complicated by phthisis bulbi, pupillary seclusion, peripheral neovascularization. In 2020, she arrived in France (24 y.o), with bilateral granulomatous uveitis in the right and left eye (OS). Best corrected visual acuity (BCVA) was « light perception » (LP) and « hand motion » (HM) OD/OS respectively. Slit lamp examination (SLE) was as described above with important flare OD. In the OS, SLE revealed an important flare, a cyclitic membrane, 360° irido-crystalline synechia, tent-shaped peripheral anterior synechiae, granulomatous corneal precipitates and iris nodules. Fundus was inaccessible, B-mode ultrasound depicted no retinal detachment in both eyes (OU). Intraocular pressure (IOP) was 3 mmHg and 16 mmHg OD/OS respectively. We introduced bilateral subconjunctival injection of TRIAMCINOLONE (80mg/2mL) 0,3 mL and oral glucocorticoids at 60 mg/day. After three months of resolved inflammation, BCVA rose to 20/200 OS. We performed phacoemulsification OS, with 27-diopters MA50BM (ACRYSOF®) intraocular lens, with success. But 3 days later, inflammation significantly increased with cyclitic membrane and 3+flare. Subsequent severe hypotony of 6 mmHg with descemet folds appeared and was correlated with atrophy, shrinkage and disorganization of the retina, seen on OCT (*figure 1, A*). In parallel, BCVA was decreased at « counting fingers » and refraction test showed hyperopic sphere of +7.5 diopters (D) of sphere (cylinder was stable at -4,5 at 8° all along). Once again, bilateral subconjunctival injection of TRIAMCINOLONE and oral corticosteroids were initiated (60mg/day). We also performed 3 pulses of intravenous 500mg of SOLUMEDROL (*figure 1, B*). While the flare decreased slightly, the hyperopic sphere and the OCT were stable showing an ongoing phthisis process. We added subcutaneous ADALIMUMAB at a high dose (80mg/week) until inflammation was low and OCT showed stable normal architecture of the retina, *i.e* for 2 months. A myopic shift to +2,25 D with an increase of IOP (up to 9mmHg) and, above all, an increase of BCVA to 20/25 appeared during these 2 months (*figure 1, C*). After several months of follow-up, BCVA achieved normal (20/20) OS.

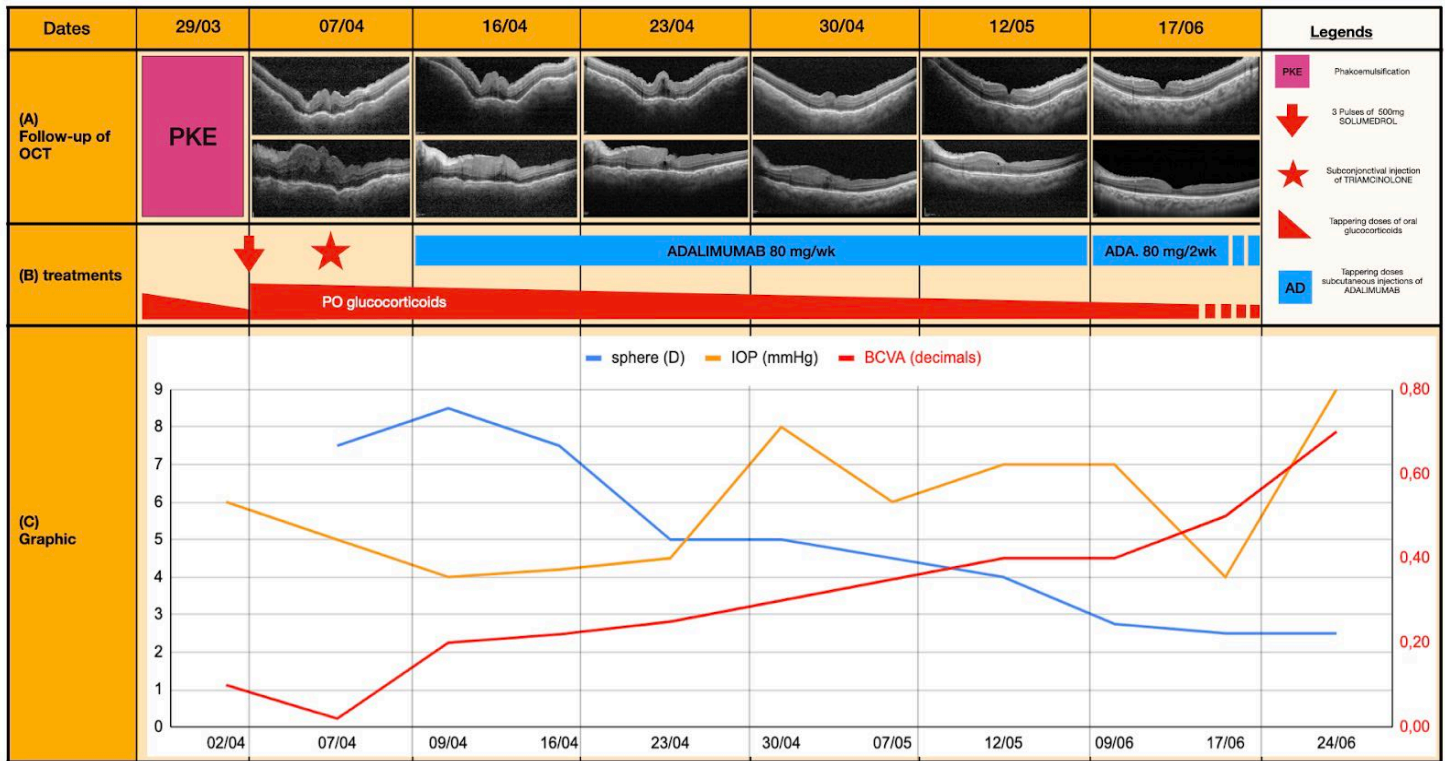


Figure 1 : Follow-up of acute inflammatory phthisis bulbi in the left eye (OS). A : follow-up of OCT vertical line (superior line) and horizontal line (inferior line) with time after phacoemulsification (PKE, purple square). Retina is first disorganized with folds then organized. B : treatments administered. C : graphic with sphere (D for diopters), intraocular pressure (IOP) and best corrected visual acuity (BCVA) over time in the left eye. Hypermetropic shift due to phthisis bulbi decreased while IOP and BCVA increased.

Concerning the etiology of this severe granulomatous inflammation, two main hypotheses were retained : tuberculosis and sarcoidosis. ACE enzyme was above normal level at 84 mg/L (N < 82 mg/L) in december 2020 and diminished at 60 mg/L several months after. No lymphopenia was noted. Chest CT scanner revealed a right hilar adenomegaly (12x21 mm) and a subcentric lymph node after 1 month of high dose corticosteroids. PET scanner (*figure 2, A*) interestingly showed bilateral ocular hypermetabolism, despite months of corticosteroids and anti-TNF α treatment, but no other site of inflammation. Tuberculin intradermal reaction was positive (no anergy) and tuberculosis ELISpot assay was positive. She received anti-latent tuberculosis treatment while initiating ADALIMUMAB with no infectious complications. Minor salivary glands (MSG) did not detect any granuloma. Sputum test and gastric lavage were negative. From a genetic point of view, she had 7 siblings with no particular history other than active tuberculosis and detection of NOD2/CARD15 mutation was negative. Cerebral and orbital MRI (*figure 2, B*) depicted bilateral scleral enhancement and thickening, predominantly on the right side where a discrete FLAIR hypersignal was consistent with the inflammation ongoing. The phthisis process was confirmed by the asymmetry of axial lengths (18mm/21mm OD/OS respectively).

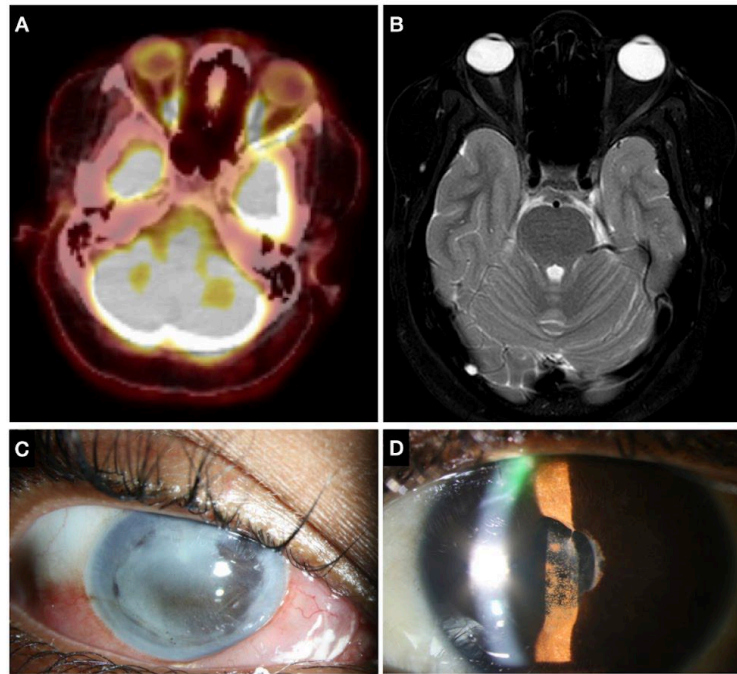


Figure 2 : *Clinical and paraclinical examinations after months of systemic and local anti-inflammatory treatments. A. PET scanner with bilateral ocular hyper metabolism. B. Cerebral MRI T2 sequence showing bilateral scleral enhancement and thickening, predominantly on the right eye and Asymmetry of size of the eyeballs (anteroposterior axis measured at 18mm OD and 21mm OS). C : photography of the right eye with phthisis bulbi, pupillary seclusion, peripheral neovascularization. Subconjunctival injection of TRIAMCINOLONE is responsible for this inferior chemosis. D : photographs of the left eye after phacoemulsification with posterior synechiae and descemet folds.*

Discussion :

Phthisis is a severe condition generally leading to blindness after shrinkage and disorganization of the eye's structures. The known risk factors are hypotony, deranged blood-ocular barriers, and inflammation.¹ Many treatments have been proposed : intravitreal triamcinolone acetonide 0.3 mL, vitrectomy with peeling of membranes, symptomatic treatments (topical artificial tears, cycloplegics, and steroids) and finally enucleation.¹ Treating the cause, i.e here the inflammation, remains the gold standard. TNF α , as a pro-inflammatory cytokine, seems to play a role in this process. Disruption of the blood-ocular barrier (trauma, inflammation, infection, ischemia...) leads to a disturbed intraocular milieu and increased expression of inflammatory mediators. This induces proliferation and transformation of retinal pigmented epithelium and glial cells into fibroblast- and myofibroblast-like cells with subsequent fibrovascular membrane formation leading to phthisis bulbi.¹ Thus, using anti-TNF α seems to be a good strategy in this situation. Glucocorticoids also appear to be interesting to control inflammation and hypotony, but in our case it was insufficient for the first (right) eye and probably for the second (left) one, both ongoing the phthisis process sequentially. Moreover, steroids can have severe side effects : this young woman suffered from exogenous cushing syndrome (fatty tissue deposits, moon face, pink striae...), cataract, corticosteroid-induced rosacea-like dermatitis and osteoporosis. Anti-TNF α treatment is recommended by several experts in panuveitis^{3,4}, in particular in patients with ocular sarcoidosis.^{5,6} This biotherapy has a shorter onset of action than other DMARDs and is widely used because of its good tolerance profile and the great adaptability of the administration schedule.⁷ Here we decided to inject ADALIMUMAB with a personalized loading dose of 80 mg/week until the inflammation was controlled. Another possibility of treatment would have been intravitreal injection of glucocorticoids.

In this case, we could not strongly affirm the diagnosis of sarcoidosis but the inflammation part of the process is indisputable. Bilaterality, granulomatous nature of the panuveitis, iris nodules, tent-shaped peripheral anterior synechiae, slight and transitory increase of ACE, PET scanner positivity, hilar adenomegaly, good response to anti-TNF α and negativity of the ancillary tests for other causes were our arguments for a probable sarcoidosis.⁸ Strikingly, the PET scanner revealed an hypermetabolism in both eyes which is particularly rare. This technique can show comparable images in cases of tumors but most often unilaterally. Another technique was very appropriate to assess inflammation : OCT. It clearly showed the disorganization of the retina then its recovery. It was part of our treatment effect evaluation and should be considered as such in other phthisis processes, among the parameters already used here (spherical equivalent, hypotony, axial length and BCVA).

This is a rare case of inflammatory rebound after cataract surgery causing phthisis bulbi in the context of a probable sarcoidosis. For the OD, phthisis bulbi was a clear consequence of her cataract surgery in Djibouti. Therefore, we suppose the same phenomenon happened when we operated the OS, despite apparent control of the inflammation. Indeed, increased inflammation, severe hypotony, retinal disorganization, thickened sclera and shortened axial length let us think of the phthisis process ongoing. Phthisis bulbi is more frequent after cataract surgery in cases of microphthalmos (lensectomy), persistent hyperplastic primary vitreous, and retinopathy of prematurity¹. It is associated with phacoemulsification in inflammatory conditions such as juvenile chronic iridocyclitis⁹ or Vogt-Koyanagi-Harada syndrome¹⁰ but was not reported in the case series of Akova *et al*¹¹ describing cataract surgery in sarcoidosis patients. It is consistent with the extremely rare reported cases of phthisis bulbi in sarcoidosis.² Agrawal *et al* recommended that steroid prophylaxis should be administered in eyes at risk of phthisis bulbi (low IOP, pre operative uncontrolled inflammation, ciliary body atrophy).¹² We agree with that statement and also suggest promptly adding anti-TNF α therapy in cases of uncontrolled inflammation with a loading dose of 80mg/week as long as necessary.

Conclusion :

In this peculiar context of probable sarcoidosis, phacoemulsification caused an inflammatory rebound which triggered the phthisis process sequentially in each eye. This severe condition could be controlled by a combination of glucocorticoids and anti-TNF α . We recommend steroid prophylaxis in case of cataract surgery, with the prompt addition of anti-TNF α biotherapy if the inflammation is not controlled.

Patient consent :

The patient consented to publication of the case orally. This case report does not contain any personal identifying information.

Funding :No funding or grant support.

Authorship : All authors attest that they meet the current ICMJE criteria for Authorship.

Declaration of competing interest: The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements: None.

References :

1. Tripathy K, Chawla R, Temkar S, et al. Phthisis Bulbi—a Clinicopathological Perspective. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(6):788-803. doi:10.1080/08820538.2018.1477966
2. Lindsley CB, Petty RE. Overview and report on international registry of sarcoid arthritis in childhood. *Curr Rheumatol Rep*. 2000;2(4):343-348. doi:10.1007/s11926-000-0073-z
3. Touhami S, Gueudry J, Leclercq M, et al. Perspectives for immunotherapy in noninfectious immune mediated uveitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(9):977-989. doi:10.1080/1744666X.2021.1956313
4. Leclercq M, Desbois AC, Domont F, et al. Biotherapies in Uveitis. *J Clin Med*. 2020;9(11):E3599. doi:10.3390/jcm9113599
5. Crommelin HA, Vorselaars AD, van Moorsel CH, Korenromp IH, Deneer VH, Grutters JC. Anti-TNF therapeutics for the treatment of sarcoidosis. *Immunotherapy*. 2014;6(10):1127-1143. doi:10.2217/imt.14.65
6. Baughman RP, Lower EE, Ingledue R, Kaufman AH. Management of ocular sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. 2012;29(1):26-33.
7. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 4:iv2-14. doi:10.1136/ard.2005.044941
8. Mochizuki M, Smith JR, Takase H, et al. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(10):1418-1422. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313356
9. Kanski JJ. Lensectomy for complicated cataract in juvenile chronic iridocyclitis. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(2):72-75. doi:10.1136/bjo.76.2.72
10. Ganesh SK, Padmaja null, Babu K, Biswas J. Cataract surgery in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(1):95-100. doi:10.1016/S0886-3350(03)00552-2
11. Akova YA, Foster CS. Cataract Surgery in Patients with Sarcoidosis-associated Uveitis. *Ophthalmology*. 1994;101(3):473-479. doi:10.1016/S0161-6420(94)31310-8
12. Agrawal R, Murthy S, Ganesh SK, Phaik CS, Sangwan V, Biswas J. Cataract Surgery in Uveitis. *Int J Inflamm*. 2012;2012:1-16. doi:10.1155/2012/548453

AUTEUR : Nom : Barbé **Prénom :** Alexandre

Date de Soutenance : 23/06/2023

Titre de la Thèse : Intérêt de l'OCT et de l'OCT-angiographie dans le diagnostic de la maladie de Horton : une étude rétrospective bicentrique.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Ophtalmologie

DES + FST ou option : Ophtalmologie

Mots-clés : rétine, choroïde, diagnostic, horton, artérite à cellules géantes, OCT, signe du halo

Résumé :

Aims: to highlight the interest of Optical Coherence Tomography (OCT) and OCT-angiography (OCT-A) for diagnosis of giant cell arteritis (GCA).

Methods: retrospective case-series of patients, with early or challenging diagnosis of ocular involvement in GCA. Patients underwent OCT/OCT-A with either Zeiss Cirrus 5000, Plexelite or Heidelberg Spectralis at Lille university or Boulogne-sur-Mer hospitals between 2021 and 2023.

Results: Six patients (9 eyes) with visual impairment were selected: 4 arteritic anterior ischemic optic neuropathy (AAION), 2 paracentral acute middle maculopathy (PAMM), and 3 central retinal artery occlusion (CRAO). Among all, there were 9/9 reversible increased retinal thickness (RT), 9/9 radial peripapillary capillary defects, 9/9 diffuse alteration of macular capillary plexus (partial recovery of altered foveolar avascular zone in 5/5 patients), 5/9 ellipsoid zone (EZ) irregularity (3 reversible) or disruption, 6/9 choriocapillaris defects (4 reversible), 4/9 foveal choroidal thickness (FCT) < 250 µm, 5/9 reversible tortuous and dilated vessels. Among CRAO, 3/3 had hyporeflective peri-arterial zones likely corresponding to a "halo sign".

Conclusion: OCT/OCT-A could help diagnose GCA in patients with visual symptoms. It might show indirect signs of choroidal (low FCT, choriocapillaris/choroidal defects) or retinal (diffuse alteration of capillary plexus, variable RT, halo sign and inner retinal hyperreflectivity, EZ irregularity) ischemia occurring during GCA. These early OCT findings pointing towards GCA could prompt vision-saving therapy. Retinal or optic nerve head ischemia occurs in combination in both AAION and PAMM/CRAO in GCA patients making the analysis of both structures crucial to the diagnosis.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-françois Rouland

Asseseurs : Monsieur le Docteur Yann Classe, Monsieur le Docteur Maxime Landrieux ,Monsieur le Docteur Olivier Outteryck

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Pierre Labalette

