

## Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 septembre 2021

Par **Muhammad Faiz Ibrahim CURUMTHAULLEE**

Né(e) le 7 juillet 1991 à CANDOS ; Ile Maurice

**Description des atteintes visuelles ischémiques secondaires au cours de l'artérite à cellules géantes**

Thèse dirigée par Dr Simon PARREAU

Examineurs :

M. Pierre Yves ROBERT Professeur des Universités CHU de Limoges	Président
Mme. Marie Pierre TEISSIER Professeur des Universités CHU de Limoges	Juge
M. Kim LY Professeur des Universités CHU de Limoges	Juge
M. Éric LIOZON Docteur CHU de Limoges	Juge





## Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 septembre 2021

Par Muhammad Faiz Ibrahim CURUMTHAULLEE

Né(e) le 7 juillet 1991 à CANDOS ; Ile Maurice

### Description des atteintes visuelles ischémiques secondaires au cours de l'artérite à cellules géantes

Thèse dirigée par Dr Simon PARREAU

Examineurs :

M. Pierre Yves ROBERT Professeur des Universités CHU de Limoges	Président
Mme. Marie Pierre TEISSIER Professeur des Universités CHU de Limoges	Juge
M. Kim LY Professeur des Universités CHU de Limoges	Juge
M. Éric LIOZON Docteur CHU de Limoges	Juge

## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

Le 7 septembre 2020

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE

<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
<b>KARAM</b> Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
<b>MOREAU</b> Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>BARRAUD</b> Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

<b>COUVE-DEACON</b> Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

#### **P.R.A.G.**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS**

<b>SALLE</b> Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	---

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

<b>DUMOITIER</b> Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>HOUDARD</b> Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
<b>LAUCHET</b> Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
<b>PAUTOUT-GUILLAUME</b> Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)
<b>SEVE</b> Léa	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

#### **PROFESSEURS EMERITES**

<b>ADENIS</b> Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020

<b>BUCHON</b> Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
<b>MERLE</b> Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
<b>TREVES</b> Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
<b>VIROT</b> Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021



## **Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique**

---

Le 12 juin 2020

### **ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

<b>AUDITEAU</b> Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
<b>DAURIAT</b> Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
<b>DERBAL</b> Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
<b>DOUCHEZ</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>DUPONT</b> Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
<b>DURIEUX</b> Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
<b>GUYOT</b> Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
<b>HERMINEAUD</b> Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
<b>HUMMEL</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>LABRIFFE</b> Marc	PHARMACOLOGIE
<b>LEFEBVRE</b> Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
<b>LOPEZ</b> Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
<b>PIHAN</b> Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>RIVAILLE</b> Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
<b>SANSON</b> Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
<b>TCHU HOI NGNO</b> Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

### **CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX**

<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ARMENDARIZ-BARRIGA</b> Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBLANC</b> Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BAÏSSE</b> Arthur	REANIMATION POLYVALENTE

<b>BEEHARRY</b> Adil	CARDIOLOGIE
<b>BLOSSIER</b> Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>BRISSET</b> Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>CHASSANG-BRUZEAU</b> Anne-Hélène	RADIOLOGIE
<b>CHAUVET</b> Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
<b>CISSE</b> Fatou	PSYCHIATRIE
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DE POUILLY-LACHATRE</b> Anaïs	RHUMATOLOGIE
<b>DESCHAMPS</b> Nathalie	NEUROLOGIE
<b>DESVAUX</b> Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>DUVAL</b> Marion	NEPHROLOGIE
<b>EL OUAFI</b> Zhour	NEPHROLOGIE
<b>FAURE</b> Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>FAYEMENDY</b> Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>FROGET</b> Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE
<b>GHANEM</b> Khaled	ORL
<b>GILBERT</b> Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
<b>GUTTIEREZ</b> Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
<b>HANGARD</b> Pauline	PEDIATRIE
<b>HARDY</b> Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>HESSAS-EBELY</b> Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>LALOZE</b> Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
<b>LEGROS</b> Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys	RADIOTHERAPIE

<b>MEUNIER</b> Amélie	ORL
<b>MICLE</b> Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
<b>MOWENDABEKA</b> Audrey	PEDIATRIE
<b>PARREAU</b> Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
<b>PELETTE</b> Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
<b>PEYRAMAURE</b> Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>PLAS</b> Camille	MEDECINE INTERNE B
<b>QUILBE</b> Sébastien	OPHTALMOLOGIE
<b>SIMONNEAU</b> Yannick	PNEUMOLOGIE
<b>SURGE</b> Jules	NEUROLOGIE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>VAIDIE</b> Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
<b>VERLEY</b> Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
<b>VIDAL</b> Thomas	OPHTALMOLOGIE

### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**BERTRAND** Adeline

**SEVE** Léa

### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

Néant

*L'art de la connaissance, c'est de savoir ce que doit être ignoré.*

*Rûmi*

## Remerciements

---

A notre Maitre et président du jury,

**Monsieur le Professeur Robert :**

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement ainsi que pour votre bienveillance. J'ai eu la chance de profiter d'un stage enrichissant et formateur à vos côtés.*

*Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.*

A notre Maitre et juge,

**Monsieur le Professeur LY :**

*Vous avez accepté sans hésiter de me faire l'honneur de juger mon travail. Soyez assuré de mon profond respect dans l'expertise de votre domaine. Je suis ravi de pouvoir collaborer avec vous par la suite.*

A notre Maitre et juge

**Madame le Professeur Teissier :**

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail. J'ai passé un excellent semestre dans votre service qui m'a accueilli avec chaleur et bienveillance.*

*Soyez assurée de ma plus haute considération et de mon profond respect.*

A notre Maitre et juge

**Monsieur le Docteur Liozon :**

*Je vous remercie d'avoir honoré ce jury de votre présence. J'ai eu plaisir d'échanger avec vous sur le sujet de ma thèse et vos connaissances m'ont été précieuses.*

*Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.*

A notre Maitre et directeur de thèse,

**Monsieur le Docteur Parreau :**

*Tu me fais l'honneur d'encadrer ce travail. Merci pour ta patience, ta gentillesse et ta relecture avisée de ma thèse.*

*Je ne te remercierai jamais assez pour ton aide et ta disponibilité.*

*Bon courage pour la suite de ta carrière.*

## **A ma famille,**

A ma tendre et chère Bibi qui a toujours été à mes côtés dans les meilleurs comme dans les pires moments. Je suis heureux et fier de partager ta vie. L'amour que je te porte est éternel. Grâce à toi, j'envisage l'avenir sereinement.

Le meilleur est à venir...

**A mes parents** qui me vouent un soutien inconditionnel dans tous les aspects de ma vie, avec amour et reconnaissance. Avec toute ma fierté et mon admiration. Mon amour pour vous est infini.

**A mes frères** ; vous qui occupez une place importante dans ma vie. Je ne me lasserai jamais de nos parties de carrom accompagnés de fous rires et de nos séances d'entraînement côte à côte.

**A mes grands-parents**, surtout Nana qui occupe une grande place en moi.

**A mes beaux-parents**, merci pour votre soutien durant mes années d'études, pour les bons moments passés ensemble toujours accompagné de délicieux mets.

**A mon oncle**, Firoz qui m'a énormément aidé notamment lors de mes premiers pas en France. Sans vous, je n'en serai probablement pas là.

**A Dawood et Zaynab**, que de bons moments passé autour du barbecue, nous reviendrons vous voir à coup sûr !

**A Saad, Zaafir et Adil**, le trio de choc ; on ne s'ennuie jamais avec vous, la bonne humeur est toujours au rendez-vous !

**A Yusuf et Saddaf**, toujours agréable de partager ces repas ensemble avec Aymaan et bientôt le petit dernier.

**Au Professeur Brie**, merci pour votre accueil et la patience dont vous avez fait preuve lors de mon initiation à la chirurgie. Vos qualités chirurgicales, pédagogiques et humaines profiteront à plusieurs générations d'internes et étudiants.

Vous êtes la preuve qu'avec courage et détermination tout est possible.

**A Yohan**, merci pour tous ce que tu m'as apporté pendant mon stage à la clinique. Je suis admiratif de ton travail et de ton parcours.

**A tous mes co-internes**, qui ont partagé le travail et les moments riches de mon internat.

Merci pour votre soutien. Notre complicité et les bons moments passés ensemble me manquent chaque jour.

Une dédicace spéciale pour le **Dr Nguyen** et toute l'équipe d'ophtalmologie du CHU de Saint Denis qui m'ont accueilli avec tant de bienveillance. J'ai appris énormément de choses à vos côtés. C'est à la Réunion qu'est née ma passion pour la chirurgie vitréorétinienne, merci Fred!

Merci à **Jahoor**. Je pourrai toujours compter sur vous.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

I. Introduction .....	19
II. Patients et Méthodes.....	20
II.1. Patients et collecte des données.....	20
II.1.1. Cohorte historique d'ACG.....	20
II.1.2. Atteintes visuelles ischémiques .....	20
II.1.3. Variables et définitions cliniques et biologiques .....	20
II.1.4. Traitement .....	21
II.2. Analyses statistiques .....	21
II.3. Comité d'éthique .....	21
III. Résultats .....	22
III.1. Caractéristiques de la cohorte.....	22
III.2. Atteinte visuelle secondaire.....	25
III.3. Comparaison entre les 2 groupes .....	25
IV. Discussion .....	27
IV.1. Incidence .....	27
IV.2. Facteurs prédictifs d'amaurose secondaire.....	29
IV.2.1. Hypothèses physiopathologiques.....	29
V. Conclusion .....	32
Références bibliographiques .....	33
Annexes .....	38
Serment d'Hippocrate.....	48



# Table des illustrations

---

Figure 1: Flow Chart.....22

## Table des tableaux

---

Tableau 1: Caractéristiques cliniques et biologiques de la cohorte .....	23
Tableau 2 : Caractéristiques des patients avec atteinte visuelle ischémique secondaire .....	26
Tableau 3: Revue de la littérature.....	28

## I. Introduction

---

L'artérite à cellules géantes (ACG) ou maladie de Horton (MH) est la vascularite la plus fréquente après l'âge de 50 ans. Cette maladie touche l'aorte et ses principales branches incluant l'artère temporale. Les principales complications sont l'anévrisme de l'aorte et la cécité causée par l'ischémie du nerf optique. Globalement le taux d'incidence est plus élevé dans les pays d'Europe du Nord suggérant une influence génétique et environnementale à la survenue de la maladie (1).

Elle se manifeste le plus souvent par des céphalées, une hyperesthésie du cuir chevelu, une claudication de la mâchoire, une altération de l'état général et une augmentation des paramètres inflammatoires biologiques (2).

Le diagnostic de certitude se base sur la présence d'un infiltrat inflammatoire au sein de la paroi artérielle, composé de monocytes, macrophages, cellules géantes et lymphocytes sur une biopsie d'artère temporale (BAT). Cet infiltrat s'accompagne d'une destruction de la média et d'une hyperplasie intimale responsable des complications ischémiques de la maladie (3).

L'*American college of Rheumatology* (ACR) a défini 5 critères diagnostiques: l'âge supérieur à 50 ans, la présence de céphalées inhabituelles récentes, une palpation d'artère temporale anormale, une vitesse de sédimentation supérieure à 50 mm et une BAT positive. Ce score présente une sensibilité et une spécificité de plus de 90% si plus de 3 critères sur 5 sont présents (4).

Le traitement repose sur la corticothérapie à fortes doses pendant une longue durée (5). Les rechutes surviennent chez la moitié des patients durant la décroissance et l'arrêt du traitement (6).

La première cause d'invalidité dans l'ACG est l'atteinte visuelle ischémique permanente qui est présente chez 10 à 20% des patients (7). Compte tenu du risque de cécité, l'ACG reste une urgence médicale absolue en ophtalmologie (8–11). L'atteinte visuelle est le plus souvent inaugurale et tout retard de mise en route du traitement risque de causer une aggravation ou une bilatéralisation de l'atteinte. Elle peut aussi survenir dans les premiers jours de la mise en place du traitement ou plus tard durant la décroissance ou l'arrêt (12). Cette atteinte visuelle ischémique secondaire est un évènement rare et peu décrit dans la littérature.

Notre étude a pour but d'évaluer le taux de survenue des atteintes visuelles ischémiques secondaires, c'est à dire après l'initiation du traitement au cours de l'ACG dans une cohorte suivie au CHU de Limoges et d'identifier les facteurs cliniques et biologiques initiaux permettant de reconnaître précocement ces patients.

## II. Patients et Méthodes

---

### II.1. Patients et collecte des données

#### II.1.1. Cohorte historique d'ACG

Tous les patients avec une ACG diagnostiqués dans le service de Médecine interne au CHU de Limoges de 1976 jusqu'en 2020 ont été inclus. L'ACG était diagnostiquée en se basant sur les critères de l'ACR (4). En cas d'absence de preuve histopathologique, le diagnostic était posé si plus de 3 critères étaient présents ou sur seulement 2 critères avec un PET scanner retrouvant un hypermétabolisme des gros vaisseaux (13).

Les données cliniques, biologiques et pathologiques étaient recueillies de manière prospective au moment de l'admission du patient avec un questionnaire de 176 items spécialement conçu. Toutes les données ont été stockées dans des fichiers informatiques et régulièrement mis à jour (14).

#### II.1.2. Atteintes visuelles ischémiques

Les atteintes visuelles prises en compte dans cette étude sont celles qui donnent une perte ou une baisse visuelle permanente.

Il s'agit de la neuropathie optique ischémique antérieure aiguë (NOIAA), la neuropathie optique ischémique postérieure aiguë (NOIP), l'occlusion de l'artère centrale de la rétine et l'ischémie occipitale. L'amaurose fugace, la diplopie et les paralysies oculomotrices ont été exclus car ne donnent pas de baisse de vue.

Toutes les baisses d'acuité visuelle ont été confirmées par un ophtalmologue.

Tous les patients qui ont déjà fait une atteinte ischémique ophtalmologique bilatérale avant la mise en route de la corticothérapie ont été exclus de notre étude. Seuls les accidents visuels ayant eu lieu après la mise en route de la corticothérapie ont été considérés comme des atteintes visuelles ischémiques secondaires.

#### II.1.3. Variables et définitions cliniques et biologiques

Les détails cliniques extraits des fichiers informatisés sont l'existence d'une pseudopolyarthrite rhizomélique associée, de céphalées nouvellement apparues, une hyperesthésie du cuir chevelu, une claudication de la mâchoire, des troubles pharyngés et les atteintes ischémiques visuelles. Les artères temporales étaient considérées comme anormales en cas de diminution ou abolition de leur pouls et/ou en cas de présence de nodules, d'érythème ou d'hyperesthésie sur le trajet d'au moins une artère. Le syndrome constitutionnel était défini par une température de plus de 38°C durant plus d'une semaine associée à une asthénie sévère et/ou une un amaigrissement de plus de 5%.

Les antécédents médicaux tels que les événements cardiovasculaires et les facteurs de risques (tabac, hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète) étaient aussi notifiés.

Tous les paramètres biologiques ont été recueilli au moment du diagnostic de l'ACG et avant traitement.

#### **II.1.4. Traitement**

Les patients ont reçu un traitement standardisé par prednisone à la dose initiale de 0.6-1 mg/kg/j en rapport avec la sévérité clinique de la maladie.

Les patients ne présentant pas de symptômes ischémiques visuels ont reçu une dose d'attaque de 0.6-0.8mg/kg/j de prednisone jusqu'à l'absence de symptômes et une CRP inférieure à 5mg/l. Puis la dose de prednisone a été progressivement diminuée à 0.35mg/kg/j en 4-6 semaines.

Les patients avec atteinte visuelle ischémique ou menace visuelle (amaurose fugace, fond d'œil anormal ou doppler des artères ophtalmiques altérés) ont reçu initialement une dose d'attaque de 0.9-1mg/kg/j de prednisone précédée de bolus de méthylprednisolone pour certains puis une décroissance identique.

La phase d'attaque correspond à la période pendant laquelle les patients ont reçu des bolus ou une dose initiale de corticothérapie. La phase de décroissance est la période durant laquelle les patients ont reçu une dose dégressive de cortisone jusqu'à arrêt total.

#### **II.2. Analyses statistiques**

Les données ont été extraites et analysées rétrospectivement à partir d'informations détaillées initialement collectées prospectivement dans le dossier des patients. Nous avons comparé les variables cliniques et biologiques des patients ayant fait une atteinte visuelle ischémique secondaire avec les autres patients de la cohorte. Nous avons également comparé le taux d'atteinte visuelle ischémique secondaire en fonction de l'état oculaire initial. Les variables quantitatives ont été exprimées par des médianes et déviation standard. Les variables qualitatives ont été exprimées par des fréquences avec pourcentages. Les comparaisons ont été faites par le test de Khi-2 de Pearson, le test exact de Fisher ou le test de Wilcoxon selon le cas pour chaque variable. Les tests étaient bilatéraux et une valeur de  $p < 0.05$  était considérée comme significative. Tous les calculs ont été effectués à l'aide de la version 3.2.2 du logiciel R (R foundation for statistical computing, Vienna, Austria)

#### **II.3. Comité d'éthique**

Toutes les données concernant les patients atteints d'ACG ont été rétrospectivement collectées. Cette étude a été menée conformément aux bonnes pratiques cliniques et la déclaration des principes d'Helsinki. Conformément à la loi française, l'approbation formelle d'un comité d'éthique n'était pas nécessaire pour ce type d'étude rétrospective.

### III. Résultats

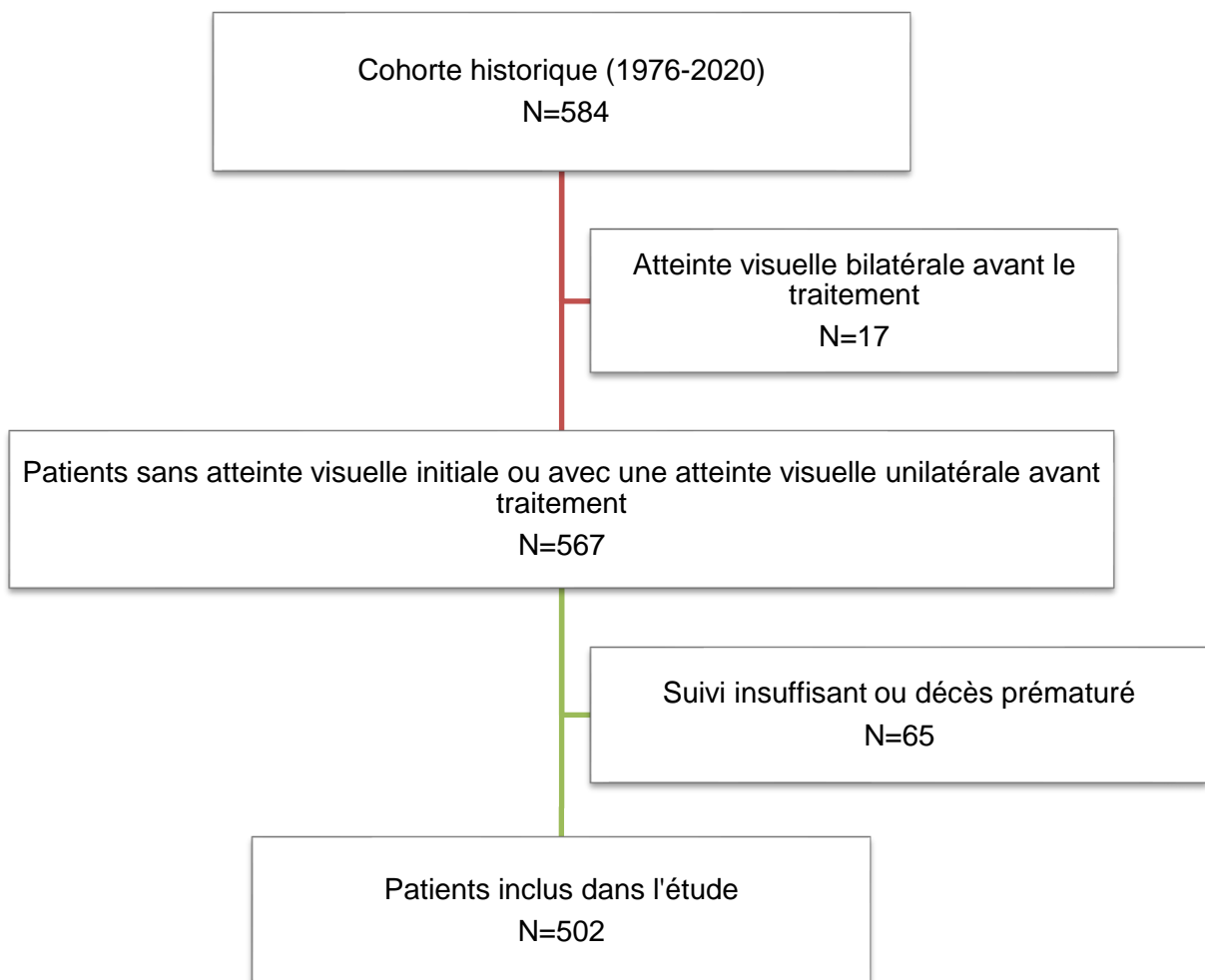
#### III.1. Caractéristiques de la cohorte

Au total ,584 patients ont été diagnostiqués pour une ACG de janvier 1976 à mai 2020. Tous les patients qui ont déjà fait une atteinte ischémique ophtalmologique bilatérale avant la mise en route de la corticothérapie ont été exclus de notre étude (N=17). Soixante-cinq autres patients ont été exclu de notre étude car étaient soit perdus de vue ou décédés prématurément. Seuls les patients qui ont bénéficié d'un suivi de plus de 1 an ont été retenu.

La figure 1 représente le flow chart de notre étude.

Les détails clinico-biologiques des patients sont présentés dans le tableau 1.

Figure 1: Flow Chart



Légende :

N : nombre de patients

Tableau 1: Caractéristiques cliniques et biologiques de la cohorte

	Absence d'atteinte visuelle secondaire	Atteinte visuelle secondaire	Total	p*
	N=491	N=11	N=502	
<b>VARIABLES CLINIQUES</b>	N (%) ou moyenne (écart-type)			
Hommes	174 (35.4)	3 (27.3)	177 (35.3)	0.7541
Poids (kg)	62.9 (12.4)	61.5 (12.7)	62.8 (12.4)	0.7099
Age (années)	74.0 (7.8)	79.4 (9.0)	74.1 (7.9)	0.0138
Anomalie temporale	277 (57.2)	10 (90.9)	287 (58.0)	0.0293
PPR	161 (32.8)	2 (18.2)	163 (32.5)	0.5161
Céphalée	405 (82.5)	10 (90.9)	415 (82.7)	0.6987
Hyperesthésie du cuir chevelu	230 (48.4)	8 (72.7)	238 (49.0)	0.1344
Claudication mâchoire	154 (31.4)	6 (54.5)	160 (31.9)	0.1938
Fièvre	207 (42.6)	3 (27.3)	210 (42.3)	0.3699
SC	364 (74.7)	6 (54.5)	370 (74.3)	0.2432
Amaurose fugace	43 (8.8)	0 (0.0)	43 (8.7)	0.6105
BAT positive	346 (72.5)	9 (81.8)	355 (72.7)	0.7350
Critères ACR	4.0 (0.9)	4.6 (0.7)	4.04 (0.9)	0.0656
<b>BIOLOGIE</b>				
VS (mm/h)	86.4 (29.5)	85.1 (30.0)	86.4 (29.5)	0.9373
CRP (mg/l)	95.8 (67.6)	102.9 (40.0)	96.0 (67.1)	0.3415
Fibrinogène (g/l)	6.8 (1.7)	7.7 (1.4)	6.8 (1.7)	0.1293
Albumine (g/l)	33.8 (5.7)	31.4 (4.5)	33.8 (5.7)	0.2238
Hémoglobine (g/l)	115.6 (17.2)	119.0 (16.9)	115.7 (17.2)	0.5175
Globules blancs (/mm <sup>3</sup> )	9289 (3123)	9901 (2880)	9304 (3116)	0.4239
Plaquettes (G/l)	436.0 (156)	537.3 (159)	438.1 (157)	0.0116
<b>TRAITEMENT</b>				
Bolus de solumédrol	109 (22.2)	7 (63.6)	116 (23.1)	0.0043
Dose de prednisone initiale (mg/kg/j)	0.8 (0.2)	0.9 (0.1)	0.8 (0.2)	0.0030
Durée du traitement d'attaque (jours)	19.1 (10.0)	21.9 (7.5)	19.1 (10.0)	0.1550
Dose à 3 mois (mg/kg/j)	18.3 (6.3)	18.0 (5.5)	18.3 (6.2)	0.9505
Dose à 6 mois (mg/kg/j)	12.3 (4.8)	10.3 (5.2)	12.2 (4.8)	0.4562
Dose à 1 an (mg/kg/j)	7.0 (4.4)	12.0 (7.9)	7.1 (4.5)	0.0531
Durée du traitement (mois)	34.2 (26.3)	30.2 (25.6)	34.1 (26.3)	0.8631
<b>SUIVI</b>				
Durée de suivi (mois)	95.0 (66.5)	68.6 (66.5)	94.4 (66.5)	0.1332
Rechutes	301 (61.3)	8 (72.7)	309 (61.6)	0.5430
Décès pendant traitement	32 (6.5)	4 (36.4)	36 (7.2)	0.0051

\* Les comparaisons ont été faites selon le test de Khi 2 de Pearson, le test exact de Fischer ou le test de Wilcoxon selon le type de variable

Légende :

ACR : American academy of rheumatology ; BAT : biopsie artère temporale ; CRP : C-actif protein, G : Giga ; Kg : kilogramme ; l : litre ; mg : milligramme, mm : millimètre ; N : nombre ; PPR : pseudopolyarthrite rhizomélisque; SC : syndrome constitutionnel ; VS : vitesse de sédimentation



### III.2. Atteinte visuelle secondaire

Onze patients (2,2%) ont fait une atteinte visuelle ischémique secondaire après la mise en place de la corticothérapie. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau 2.

Six patients sur 11 (55%) ont eu un accident visuel durant la phase d'attaque (médiane de 6 jours) de la corticothérapie et les 5 restants (45%) ont fait un évènement lors de la décroissance (médiane de 11 mois).

Parmi ces 11 patients, 6 (55%) ont présenté une NOIAA inaugurale. Parmi ces 6 patients, 4 ont bilatéralisé leur atteinte durant la phase d'attaque de la corticothérapie et 2 ont bilatéralisé durant la décroissance. Les 5 autres (45%) n'avaient pas de manifestation ischémique ophtalmologique initiale lors du diagnostic d'ACG.

Tous les patients ayant fait une atteinte visuelle secondaire lors de la décroissance ont parallèlement augmenté leurs paramètres inflammatoires biologiques, excluant de ce fait toute autre atteinte non artéritique. Aucun patient n'a fait de rechute visuelle après l'arrêt du traitement.

### III.3. Comparaison entre les 2 groupes

La moyenne d'âge était plus élevée dans le groupe avec complication secondaire et les patients présentaient plus d'anomalies de l'artère temporale à la palpation. Il n'y avait pas d'autre différence clinique entre les 2 groupes. Parmi les paramètres inflammatoires biologiques seul le taux de plaquettes initial était statistiquement plus élevé dans le groupe avec atteinte visuelle secondaire.

Les patients avec complications secondaires ont bénéficié plus souvent de bolus de méthylprednisolone et ont reçu une dose initiale de prednisone plus élevée. En revanche, il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant la durée du traitement et les doses à 3, 6 et 12 mois.

Ces informations sont détaillées dans le tableau 1.

Le taux de décès pendant le traitement était plus élevé que le restant de la cohorte. Parmi les 4 patients décédés, 3 ont fait un syndrome de glissement à la suite d'une cécité totale et le dernier est décédé d'une embolie pulmonaire massive.

Un risque plus élevé de récurrence contralatérale a été mise en évidence pendant le traitement chez les patients présentant atteinte visuelle ischémique initial par rapport au reste de la cohorte (10.5% vs 1.1%, OR = 10.26, 95% IC : 2.51-44.08,  $p < 0.001$ )

Tableau 2 : Caractéristiques des patients avec atteinte visuelle ischémique secondaire

Cas	Sexe/Age	Atteinte visuelle initiale*	Signes associés	CRP (mg/l)	BAT	CTC Initiale (mg/kg/j)	Bolus	Durée du traitement d'attaque (J)	Atteinte visuelle secondaire**	Délai de survenue	Dose de CTC lors de l'atteinte visuelle (mg)
1	F/79	NOIAA OD	Céphalées	97	+	1	+	11	NOIAA OG	J4	50
2	F/85	-	CMx, SG	91	+	1	+	16	NOIAA ODG	J2+J9	60
3	M/90	NOIAA OD	-	-	+	0,85	-	23	NOIAA OG	J6	50
4	F/91	NOIAA OD	-	66	+	1	+	30	NOIAA OG	J7	60
5	F/78	NOIAA OG	-	141	+	1	+	32	NOIAA OD	J8	80
6	F/78	-	Céphalées, CMx	120	+	0,7	-	21	OACR OD	J11	85
7	M57	NOIAA OG	Céphalées	19	-	1	+	23	NOIP OD	M6	17
8	F/78	-	Céphalées, PPR	120	+	1	-	30	NOIAA OG	M8	9
9	M/77	-	Céphalées, SG	89	+	0,7	-	14	NOIAA OG	M11	11
10	F/78	-	Céphalées, PPR	157	+	0,7	-	13	AVC occipital	M13	7
11	F/82	NOIAA OD	-	129	-	1	+	28	NOIAA OG	M15	3

Légende :

F : femme ; H : homme ; CMx : claudication de la mâchoire ; SG : syndrome constitutionnel ; NOIAA : neuropathie optique ischémique antérieure aigue ; NOIP : neuropathie optique ischémique postérieure ; OD : œil droit, OG : œil gauche ; BAT : biopsie de l'artère temporale ; CTC : cortancyl ; OACR : occlusion de l'artère centrale de la rétine ; CRP : C-reactif protein ; kg : kilogramme ; mg : milligramme ; l : litre ; J : jour

\* Atteinte visuelle avant la mise en route du traitement

\*\* Atteinte visuelle pendant le traitement

## IV. Discussion

---

### IV.1. Incidence

Le risque de survenue d'accident oculaire grave après l'initiation du traitement ainsi qu'à l'occasion de récurrence ou rechute de l'ACG est un élément clé de la prise en charge thérapeutique. Cependant la littérature à ce sujet n'est pas consensuelle.

Dans notre étude comparative de 502 patients, nous avons mis en évidence 2.2% d'amaurose permanente après la mise en place d'une corticothérapie efficace avec une proportion de 55% durant la phase d'attaque et 45% durant la décroissance.

Dans leur série de 327 patients Aiello et al. ont retrouvé 1.5% d'atteinte visuelle ischémique secondaire dont 3 cas (60%) durant la phase d'attaque et 2 cas (40%) durant la phase de décroissance et après l'arrêt des corticoïdes (12). Liu et al. décrivent 4.8% récurrences au total dont 56% durant la phase d'attaque et 44% lors de la décroissance et l'arrêt, de même que Neshet et al. qui ont retrouvé 4.8% d'amauroses secondaires dans leur étude multicentrique de 166 patients (15,16). Ces chiffres sont plus élevés mais concordent avec les résultats de notre étude. Dans une méta analyse récente, l'incidence des amauroses permanentes secondaires était de 1.5% (17). Cependant, les auteurs ont exclu les récurrences à moins de 4 semaines de la mise en route de la corticothérapie.

D'autres études retrouvent des résultats plus éloignés, allant jusqu'à 16% d'amauroses permanentes secondaires dans la série de Hoffmann et al. (18). L'explication la plus plausible serait une décroissance plus rapide de la corticothérapie. Effectivement, les patients recevaient moins de 10mg/kg/j de prednisone à 3 mois.

Dans notre analyse de la littérature (tableau 3) regroupant 18 études cliniques avec un total de 2463 patients, l'incidence des amauroses secondaires permanentes était de 2.8% avec une proportion de 25% de récurrences durant la phase d'attaque et 75% de récurrences durant la décroissance. L'incidence se rapproche du chiffre de notre étude mais la proportion entre les récurrences diffère largement. Ceci peut être expliqué par le faible nombre de cas dans notre cohorte par rapport à la revue de la littérature.

Tableau 3: Revue de la littérature

<b>ETUDES</b>	Cohorte	Atteinte durant l'attaque, n (%)	Atteinte durant la décroissance ou l'arrêt, n (%)	Total, n (%)
Beevers 1973 (19)	36	0	2 (5.5)	2 (5.5)
Jonasson 1979 (20)	136	4 (2.9)	4 (2.9)	8 (5.9)
Myles 1992 (21)	96	0	1 (1)	1 (1)
Kyle 1993 (22)	35	0	1 (2.8)	1 (2.8)
Aiello 1993 (12)	327	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (1.5)
Liu 1994 (15)	185	3 (1.6)	6 (3.2)	9 (4.9)
Font 1997 (23)	146	1 (0.7)	1 (0.68)	2 (1.4)
Gonzalez Gay 1998 (24)	239	4 (1.6)	0	4 (1.6)
Hoffman 2002 (25)	98	0	8 (8)	8 (8)
Hayreh 2003 (26)	144	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Nesher 2004 (27)	166	0	8 (4.8)	8 (4.8)
Salvarani 2005 (28)	136	0	1 (0.74)	1 (0.7)
Hoffman 2007 (18)	44	0	7 (16)	7 (16)
Nesher 2008 (29)	116	0	5 (4.3)	5 (4.3)
Alba 2014 (2)	106	0	1 (0.94)	1 (0.9)
Hoçevan 2016 (30)	68	0	1 (1.5)	1 (1.5)
Restucia 2017 (31)	157	0	1 (0.64)	1 (0.6)
Leon 2018 (32)	168	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Unizony 2021 (33)	60	0	2 (3.3)	2 (3.3)
<b>TOTAL</b>	<b>2463</b>	<b>16 (0.7)</b>	<b>52 (2.1)</b>	<b>68 (2.8)</b>

n : Nombre de patients

## IV.2. Facteurs prédictifs d'amaurose secondaire

Dans notre cohorte les facteurs prédictifs d'amaurose permanente secondaire sont un âge avancé, une artère temporale pathologique à l'examen clinique et une thrombocytose avant traitement.

Il est à noter que 6 patients sur 11 (55%) dans notre groupe d'intérêt (4 durant la phase d'attaque et 2 durant la décroissance) ont présenté une NOIAA inaugurale controlatérale. Il existe un surrisque de récurrence controlatérale chez ces patients (10.5% vs 1.1%, Odds Ratio {OR}= 10.26, 95% IC : 2.51-44.08,  $p < 0.001$ ).

Selon Neshet et al. il existe un OR de 8.3 ( $p=0.001$ ) en analyse multivariée de faire une récurrence ischémique crânienne (amaurose permanente ou AVC) en cas d'atteinte visuelle ischémique initiale (27). Dans l'étude de Aiello et al., en cas d'atteinte visuelle ischémique initiale, la probabilité de faire une amaurose permanente secondaire à 5 ans était de 13% alors qu'en son absence la probabilité était de 1% (12). Dans une autre série de 67 NOIAA artéritique, Chan et al. ont rapporté des récurrences survenant entre 3 et 36 mois mais n'ont pas mis en évidence de facteurs prédictifs de ces rechutes (34). Dans leur méta analyse de 39 études englobant 1296 patients Loddenkemper et al. ont trouvé une corrélation très significative (coefficient de corrélation de Pearson 0.604,  $p < 0.0001$ ) entre amaurose permanente initiale et amaurose permanente durant la corticothérapie (35).

Ainsi, les ACG compliquées de perte visuelle initiale doivent bénéficier d'une surveillance clinico-biologique accrue lors de la corticothérapie jusqu'à la guérison afin de dépister dans les meilleurs délais les récurrences ophtalmologiques.

### IV.2.1. Hypothèses physiopathologiques

Les atteintes visuelles secondaires ont une distribution bimodale. Le premier pic de fréquence étant durant la première semaine de la mise en route du traitement et le deuxième pic durant la phase de décroissance.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour les récurrences précoces. Afin de mieux les appréhender il est essentiel de revoir le mécanisme de la perte visuelle dans l'ACG. Dans la vaste majorité des cas l'amaurose est due à la NOIAA (36). La tête du nerf optique est vascularisée principalement par les artères ciliaires courtes postérieures (37). Les études angiographiques et histologiques montrent que ces artères sont complètement occluses dans les NOIAA artéritiques (36,38,39). Selon Hayreh, il existe aussi une diminution de la perfusion choroïdienne objectivée en angiographie à la fluorescéine dans l'œil non atteint, malgré une acuité visuelle normale, chez les patients atteints de NOIAA artéritiques (40).

La progression de la perte visuelle chez ces patients peut être due au délai de la mise en place de la corticothérapie et au délai d'action des corticoïdes. Les études histologiques des artères ciliaires courtes postérieures dans l'ACG ont montré une inflammation granulomateuse avec des cellules géantes, un épaississement intimal et l'occlusion thrombotique de la lumière artérielle (41,42). Une corticothérapie, même agressive, mettra du temps à stopper le processus artéritique et surtout le remodelage vasculaire déjà installé. Plus le traitement est débuté tôt, meilleures sont les chances de prévenir la cécité. Les résultats de Gonzalez Gay et al. et Hoçevvar et al. vont dans ce sens (24,30).

L'hypoperfusion de la tête du nerf optique peut être un autre facteur précipitant les récurrences précoces. La perfusion oculaire dépend de la pression artérielle moyenne, de la pression intra oculaire et de la résistance de la circulation sanguine (43). Toute baisse de la pression

artérielle moyenne ou augmentation de la pression intra oculaire ou une combinaison des deux peut compromettre l'approvisionnement sanguin de la papille et accélérer la perte visuelle (36).

La baisse de vue survient souvent le matin au réveil comme dans les NOIAA non artéritiques, suggérant que l'hypotension artérielle nocturne pourrait soit contribuer à compléter une occlusion thrombotique par stase soit diminuer la pression de perfusion sous le seuil critique des artères ciliaires partiellement occluses (44). Cela compromettrait la circulation pendant une période suffisamment longue pour provoquer une NOIAA (45). Il est de ce fait légitime de prévenir toute sur-médication hypotensive durant cette période critique.

Bien que la plupart des manifestations de l'ACG s'améliorent dans les heures ou les jours suivant la mise en route de la corticothérapie, l'inflammation pariétale vasculaire persiste pendant longtemps. L'analyse histologique de biopsies d'artères temporales des mois après traitement ont retrouvé des signes d'inflammation active (46–48), expliquant les récives tardives des amauroses, d'autant plus si la corticothérapie est diminuée ou stoppée prématurément. Deux études qui ont les taux les plus élevés de récives (8% et 16% respectivement) illustrent parfaitement cette hypothèse (18,25). Dans l'étude sur le rôle de l'épargne cortisonique du méthotrexate, la décroissance était rapide avec passage précoce aux doses à jours alternés et arrêt de la corticothérapie à 6 mois (25). L'autre étude évaluant l'efficacité de l'infliximab dans l'ACG, les patients ont commencé leur décroissance dès la deuxième semaine de traitement et étaient à 10mg ou moins de prednisone au troisième mois (18). Ces études mettent en lumière les dangers d'une corticothérapie trop brève.

Dans notre série, le patient 9 avait arrêté volontairement son traitement et a récidivé au onzième mois. Il a fait une rechute biologique 1 mois avant de présenter une cécité de l'œil gauche et a consulté 1 mois après un ophtalmologue qui a posé le diagnostic de NOIAA. Cette observation souligne la dangerosité d'un manque d'observance.

La thrombocytose (plaquettes >400G/L) est fréquente dans l'ACG (49,50). Le fait qu'elle participe ou non à la perte visuelle est débattue dans la littérature. Dans une étude prospective, l'analyse multivariée montre que les patients ayant une thrombocytose présentaient plus de risque de perte visuelle (51). De Kayser et al. ont aussi retrouvé une corrélation significative entre thrombocytose et complications ischémiques crâniennes (52). La thrombocytose pourrait non seulement être un marqueur d'une réponse inflammatoire aspécifique mais également être liée directement à la maladie artérielle dans l'ACG. Plusieurs auteurs ont démontré une corrélation entre le degré d'hyperplasie intimale observé dans les biopsies de l'artère temporale et les complications ischémiques crâniennes (53–55). L'interféron gamma, produit par les lymphocytes T CD4 présents dans les artères atteintes, induit l'hyperplasie intimale (53) menant à l'oblitération de la lumière artérielle et stimule aussi les mégacaryocytes conduisant à la thrombocytose (56–58). Le processus artéritique nuit aussi à la synthèse de prostacycline dans la paroi artérielle, perturbant l'équilibre entre prostacycline et thromboxane A2 libéré par les plaquettes activées (59). Le thromboxane A2 est vasoconstricteur et pro agrégant (60). L'ischémie pourrait résulter d'embolies de plaquettes des parois intimes artéritiques ou d'une libération de thromboxane A2 par des plaquettes activées (61). Ces études ont amené plusieurs auteurs à proposer un antiagrégant plaquettaire combiné à la corticothérapie dans l'ACG (16,62). Mais les résultats sont mitigés (63). D'un autre côté, plusieurs études ne retrouvent pas de lien entre thrombocytose et perte visuelle (49,64,65).

Nous avons noté plus de décès pendant le traitement par corticoïdes chez les patients présentant une atteinte visuelle ischémique secondaire par rapport aux autres patients. Plusieurs explications sont possibles. La moyenne d'âge était plus élevée dans ce groupe ce

qui en fait une population fragile. Ces patients étaient surmédiqués, avec plus de bolus de corticoïdes et une dose moyenne d'attaque plus élevée. Les décès étaient liés à un syndrome de glissement pour 3 patients et à une embolie pulmonaire massive pour le dernier. Ces décès étaient probablement précipités par le handicap visuel sévère induit par les récurrences.

Le tocilizumab, un inhibiteur de l'interleukine 6 a été utilisé avec succès dans le traitement et le maintien de la rémission dans l'ACG (66–68). Dans leur étude observationnelle de vraie vie, Unizony et al. ont récemment démontré que le tocilizumab diminue significativement le taux de récurrences visuelles ischémiques (amaurose fugace, diplopie transitoire, vision brouillée et amaurose permanente) chez les patients ayant présenté des manifestations visuelles ischémiques inaugurales dans l'ACG (33). Outre la nécessité d'une surveillance et d'une gestion plus étroites des récurrences de la maladie chez les patients présentant une perte visuelle unilatérale initiale, le contexte physiopathologique de la détérioration visuelle ischémique et les données récentes soutenant l'utilisation du tocilizumab dans les ACG non compliquées (67) ou compliquées (33) pointent à un besoin d'études prospectives visant à déterminer dans quelle mesure le tocilizumab prévient une détérioration visuelle supplémentaire et a un effet d'épargne stéroïdienne chez les patients présentant une perte visuelle unilatérale au début de l'ACG.

## V. Conclusion

---

Dans notre étude regroupant 502 patients inclus de 1976 à 2020 au CHU de Limoges pour une ACG, l'incidence d'atteinte visuelle ischémique secondaire était de 2.2%. 55% ont manifesté leur atteinte visuelle pendant la phase d'attaque de la corticothérapie et 45% durant la décroissance. Les facteurs prédictifs sont une atteinte visuelle ischémique initiale, un âge avancé, une artère temporale pathologique à l'examen clinique et une thrombocytose avant la mise en route du traitement. Une surveillance clinique, biologique et oculaire étroite des patients à haut risque est d'une importance primordiale.



## Références bibliographiques

---

1. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* déc 2013;9(12):731-40.
2. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, et al. Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. *Medicine (Baltimore).* juill 2014;93(5):194-201.
3. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis & Rheumatism.* 1990;33(8):1074-87.
4. 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 & Rheumatism.* 1990;33(8):1122-8.
5. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum.* 15 oct 2003;49(5):703-8.
6. Mainbourg S, Addario A, Samson M, Puéchal X, François M, Durupt S, et al. Prevalence of Giant Cell Arteritis Relapse in Patients Treated With Glucocorticoids: A Meta-Analysis. *Arthritis Care & Research.* 2020;72(6):838-49.
7. Gordon LK. Visual Loss in Giant Cell Arteritis. *JAMA.* 22 juill 1998;280(4):385.
8. 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. *The Journal of Rheumatology.* 1 févr 2015;42(2):309-15.
9. Hayreh SS. Steroid therapy for visual loss in patients with giant-cell arteritis. *The Lancet.* 6 mai 2000;355(9215):1572-3.
10. Danesh-Meyer H, Savino PJ, Gamble GG. Poor Prognosis of Visual Outcome after Visual Loss from Giant Cell Arteritis. *Ophthalmology.* 1 juin 2005;112(6):1098-103.
11. Kearns TP. Collagen and rheumatic diseases: ophthalmic aspects. In: Mausolf FA, ed. *The Eye and Systemic Disease.* St. Louis: Mosby, 1975:105-18. Back to cited text no. 71. In: *The Eye and systemic disease.* Mosby. 1975.
12. Aiello PD, Trautmann JC, McPhee TJ, Kunselman AR, Hunder GG. Visual Prognosis in Giant Cell Arteritis. *Ophthalmology.* 1 avr 1993;100(4):550-5.
13. de Boysson H, Dumont A, Liozon E, Lambert M, Boutemy J, Maigné G, et al. Giant-cell arteritis: concordance study between aortic CT angiography and FDG-PET/CT in detection of large-vessel involvement. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* déc 2017;44(13):2274-9.
14. Liozon E. Risk Factors for Permanent Visual Loss in Biopsy-proven Giant Cell Arteritis: A Study of 339 Patients | *The Journal of Rheumatology [Internet].* [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: <https://www-jrheum-org.docelec.u-bordeaux.fr/content/43/7/1393>
15. Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ, Smith JL. Visual morbidity in giant cell arteritis. Clinical characteristics and prognosis for vision. *Ophthalmology.* nov 1994;101(11):1779-85.

16. Neshet G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* avr 2004;50(4):1332-7.
17. Bugdayli et al. Visual Ischemia During Relapse and Follow-up of Giant Cell Arteritis: A Systematic Review [Internet]. *ACR Meeting Abstracts*. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/visual-ischemia-during-relapse-and-follow-up-of-giant-cell-arteritis-a-systematic-review/>
18. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1 mai 2007;146(9):621-30.
19. Beevers DG, Harpur JE, Turk KA. Giant cell arteritis--the need for prolonged treatment. *J Chronic Dis.* sept 1973;26(9):571-84.
20. Jonasson F, Cullen JF, Elton RA. Temporal arteritis. A 14-year epidemiological, clinical and prognostic study. *Scott Med J.* avr 1979;24(2):111-7.
21. MYLES AB, PERERA T, RIDLEY MG. PREVENTION OF BLINDNESS IN GIANT CELL ARTERITIS BY CORTICOSTEROID TREATMENT. *Rheumatology.* 1 févr 1992;31(2):103-5.
22. Kyle V, Hazleman BL. The clinical and laboratory course of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis after the first two months of treatment. *Ann Rheum Dis.* déc 1993;52(12):847-50.
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. *Rheumatology.* 1 janv 1997;36(2):251-4.
24. González-Gay MA, Blanco R, Rodríguez-Valverde V, Martínez-Taboada VM, Delgado-Rodríguez M, Figueroa M, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: Predictors and response to treatment. *Arthritis & Rheumatism.* 1998;41(8):1497-504.
25. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* mai 2002;46(5):1309-18.
26. Hayreh SS, Zimmerman B. Visual deterioration in giant cell arteritis patients while on high doses of corticosteroid therapy. *Ophthalmology.* juin 2003;110(6):1204-15.
27. Neshet G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Neshet R, Rubinow A, et al. Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore).* mars 2004;83(2):114-22.
28. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, Consonni D, Cantini F, Bajocchi G, et al. Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 15 avr 2005;53(2):293-7.
29. Neshet G, Neshet R, Mates M, Sonnenblick M, Breuer GS. Giant cell arteritis: intensity of the initial systemic inflammatory response and the course of the disease. *Clin Exp Rheumatol.* juin 2008;26(3 Suppl 49):S30-34.

30. Hocevar A, Rotar Z, Jese R, Semrl SS, Pizem J, Hawlina M, et al. Do Early Diagnosis and Glucocorticoid Treatment Decrease the Risk of Permanent Visual Loss and Early Relapses in Giant Cell Arteritis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 8 avr 2016 [cité 4 févr 2021];95(14). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998766/>
31. Restuccia G, Boiardi L, Cavazza A, Catanoso M, Macchioni P, Muratore F, et al. Long-term remission in biopsy proven giant cell arteritis: A retrospective cohort study. *Journal of Autoimmunity*. 1 févr 2017;77:39-44.
32. Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Morado I, Rosales Z, Vadillo C, Freites D, et al. Treatment with methotrexate and risk of relapses in patients with giant cell arteritis in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. avr 2018;36 Suppl 111(2):121-8.
33. Unizony S, McCulley TJ, Spiera R, Pei J, Sidiropoulos PN, Best JH, et al. Clinical outcomes of patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in real-world clinical practice: decreased incidence of new visual manifestations. *Arthritis Res Ther*. 6 janv 2021;23(1):8.
34. Chan CCK, Paine M, O'Day J. Predictors of Recurrent Ischemic Optic Neuropathy in Giant Cell Arteritis. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. mars 2005;25(1):14-7.
35. Loddenkemper T, Sharma P, Katzan I, Plant GT. Risk factors for early visual deterioration in temporal arteritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2007;78(11):1255-9.
36. Hayreh et al. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *American Journal of Ophthalmology*. 1 avr 1998;125(4):509-20.
37. SS Hayreh. The 1994 von sallman lecture the optic nerve head circulation in health and disease. *Experimental Eye Research*. 1 sept 1995;61(3):259-72.
38. Hayreh S. Anterior ischaemic optic neuropathy: II. Fundus on ophthalmoscopy and fluorescein angiography. *The British journal of ophthalmology*. 1 janv 1975;58:964-80.
39. Henkind P, Charles NC, Pearson J. Histopathology of ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. janv 1970;69(1):78-90.
40. Hayreh SS. *Ischemic Optic Neuropathies* [Internet]. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011 [cité 8 avr 2021]. 469 p. (Springer). Disponible sur: <http://www.springer.com/fr/book/9783642118494>
41. MacFaul PA. Ciliary artery involvement in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol*. août 1967;51(8):505-12.
42. SPENCER WH, HOYT WF. A Fatal Case of Giant-Cell Arteritis (Temporal or Cranial Arteritis) with Ocular Involvement. *Archives of Ophthalmology*. 1 déc 1960;64(6):862-7.
43. Hayreh SS. Factors influencing blood flow in the optic nerve head. *Journal of Glaucoma*. 1997;6(6):412-25.
44. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: Time of Onset of Visual Loss. *American Journal of Ophthalmology*. nov 1997;124(5):641-7.
45. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WLM. Nocturnal Arterial Hypotension and Its Role in Optic Nerve Head and Ocular Ischemic Disorders. *American Journal of Ophthalmology*. 1 mai 1994;117(5):603-24.

46. Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, O'Fallon WM, Gabriel SE. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med.* 15 juin 1994;120(12):987-92.
47. Evans JM, Batts KP, Hunder GG. Persistent Giant Cell Arteritis Despite Corticosteroid Treatment. *Mayo Clinic Proceedings.* 1 nov 1994;69(11):1060-1.
48. Maleszewski JJ, Younge BR, Fritzlen JT, Hunder GG, Goronzy JJ, Warrington KJ, et al. Clinical and Pathological Evolution of Giant Cell Arteritis: A Prospective Study of Follow-Up Temporal Artery Biopsies in 40 Treated Patients. *Mod Pathol.* juin 2017;30(6):788-96.
49. Costello F, Zimmerman MB, Podhajsky PA, Hayreh SS. Role of thrombocytosis in diagnosis of giant cell arteritis and differentiation of arteritic from non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol.* juin 2004;14(3):245-57.
50. Foroozan R, Danesh-Meyer H, Savino PJ, Gamble G, Mekari-Sabbagh ON, Sergott RC. Thrombocytosis in patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology.* 1 juill 2002;109(7):1267-71.
51. Liozon E, Herrmann F, Ly K, Robert P-Y, Loustaud V, Soria P, et al. Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: a prospective study of 174 patients. *The American Journal of Medicine.* 15 août 2001;111(3):211-7.
52. Keyser JD, Klippel ND, Ebinger G. Thrombocytosis and ischaemic complications in giant cell arteritis. *BMJ.* 5 oct 1991;303(6806):825-825.
53. Kaiser M, Weyand CM, Björnsson J, Goronzy JJ. Platelet-derived growth factor, intimal hyperplasia, and ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* avr 1998;41(4):623-33.
54. Makkuni D, Bharadwaj A, Wolfe K, Payne S, Hutchings A, Dasgupta B. Is intimal hyperplasia a marker of neuro-ophthalmic complications of giant cell arteritis? *Rheumatology.* 1 avr 2008;47(4):488-90.
55. Chatelain D, Duhaut P, Schmidt J, Loire R, Bosshard S, Guernou M, et al. Pathological features of temporal arteries in patients with giant cell arteritis presenting with permanent visual loss. *Ann Rheum Dis.* janv 2009;68(1):84-8.
56. Tsuji-Takayama K, Harashima A, Tahata H, Izumi N, Nishida Y, Namba M, et al. IFN-gamma in combination with IL-3 accelerates platelet recovery in mice with 5-fluorouracil-induced marrow aplasia. *J Interferon Cytokine Res.* juin 1996;16(6):447-51.
57. Tsuji K, Muraoka K, Nakahata T. Interferon- $\gamma$  and Human Megakaryopoiesis. *Leukemia & Lymphoma.* 1 janv 1998;31(1-2):107-13.
58. Li J, Franco RS, Wang Y, Pan HQ, Eaton D, Cheng T, et al. Megakaryocytic differentiation of HiMeg-1 cells induced by interferon gamma and tumour necrosis factor alpha but not by thrombopoietin. *Cytokine.* nov 1998;10(11):880-9.
59. Bengtsson B-Å, Malmvall B. HAEMATOLOGICAL OBSERVATIONS IN GIANT CELL ARTERITIS. *Acta Medica Scandinavica.* 1982;211(S658):44-7.
60. Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *N Engl J Med.* 17 mai 1979;300(20):1142-7.

61. Gibb WR, Urry PA, Lees AJ. Giant cell arteritis with spinal cord infarction and basilar artery thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 1985;48(9):945-8.
62. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. oct 2006;54(10):3306-9.
63. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Bertoni M, Salvarani C. Diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Drugs Aging*. 2008;25(4):281-97.
64. Cid MC, Font C, Oristrell J, de la Sierra A, Coll-Vinent B, López-Soto A, et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum*. janv 1998;41(1):26-32.
65. Gonzalez-Alegre P, Ruiz-Lopez AD, Abarca-Costalago M, Gonzalez-Santos P. Increment of the platelet count in temporal arteritis: response to therapy and ischemic complications. *Eur Neurol*. 2001;45(1):43-5.
66. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 7 mai 2016;387(10031):1921-7.
67. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *New England Journal of Medicine*. 27 juill 2017;377(4):317-28.
68. Adler S, Reichenbach S, Gloor A, Yerly D, Cullmann JL, Villiger PM. Risk of relapse after discontinuation of tocilizumab therapy in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1 sept 2019;58(9):1639-43.

## Annexes

---

Annexe 1. Abréviations : .....	39
Annexe 2. Article en anglais.....	40

## **Annexe 1. Abréviations :**

ACG : artérite giganto-cellulaire

ACR : American College of Rheumatology

AVC : accident vasculaire cérébral

BAT : biopsie de l'artère temporale

CHU : centre hospitalo-universitaire

CRP : C-actif protein

IC : intervalle de confiance

Mg/kg/j : milligramme par kilogramme par jour

MH : maladie de Horton

NOIAA : neuropathie optique ischémique antérieure aigue

NOIP : neuropathie optique ischémique postérieure

OACR : occlusion de l'artère centrale de la rétine

OR : odds ratio

PET : positron emission tomography

## **Annexe 2. Article en anglais**

### **INTRODUCTION**

Giant cell arteritis (GCA) is the most common vasculitis in individuals aged  $\geq 50$  years, and preferentially affects the thoracic aorta and its main branches, including the temporal arteries (1). Treatment involves long-term, high-dose corticosteroid therapy, which frequently has side effects (2). Moreover, relapses occur in half of all patients during tapering and discontinuation of treatment (3). Therefore, efforts have been made to better understand the pathophysiology of GCA and obtain new corticosteroid-sparing therapeutic agents (4).

The primary cause of disability in GCA is permanent visual impairment, which occurs in 14–18% of patients (5-12). Given the high risk of unforeseeable, sudden blindness, which is occasionally bilateral, GCA remains a medical emergency. Visual loss is most likely to occur in untreated subjects with new-onset GCA. The visual risk decreases dramatically after initiation of high-dose glucocorticoid (GC) treatment. Therefore, a delay in initiating treatment may be detrimental to the patient's sight.

New permanent visual loss (PVL) in treated patients is regarded as a rare occurrence, although it has been reported during the first few days of GC treatment, and during GC tapering (5-8,13,14). Although concern regarding secondary visual loss represents a major barrier to rapid tapering of GC, little research has been conducted on this topic. The present study describes the frequency, main features, and risk factors of permanent visual loss after initiating therapy in patients with newly diagnosed GCA.

### **METHODS**

#### **Patients and data collection**

##### *Inception GCA cohort*

We included all consecutive patients diagnosed and treated for GCA in the internal medicine department of a tertiary-care teaching hospital between 1976 and May 2020; all enrolled patients were regularly followed up until they recovered. GCA was diagnosed based on the criteria of the American College of Rheumatology (15), and was considered present in biopsy-negative cases if at least three of these criteria were fulfilled, or if only two criteria were fulfilled but fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) scans showed strong uptake by the large vessel walls (16). All GCA diagnoses were pathologically confirmed using currently accepted criteria. Clinical, laboratory, and pathological data were prospectively recorded at the time of the first admission, and a 176-item questionnaire was used to obtain a detailed history. All study data were stored in computerized files and updated regularly (17).

##### *Visual impairment*

We included all permanent visual impairments confirmed by ophthalmologists to result from anterior ischemic optic neuropathy (AION), posterior ischemic optic neuropathy (PION), central retinal artery occlusion (CRAO), or occipital stroke. Amaurosis fugax, diplopia, and oculomotor paralysis were excluded because they do not result in permanent visual impairment. Patients who already had bilateral visual impairment before initiating corticosteroid therapy were also excluded. Worsening of an already established visual complication at the beginning of GC treatment was not regarded as a new visual event; only ischemic visual events that started after initiating corticosteroid therapy were eligible for the study.



### *Clinical variables and definitions*

Clinical variables in the computerized files included polymyalgia rheumatica, new-onset localized headache, scalp tenderness, jaw claudication, and visual ischemic impairment. A temporal artery was considered abnormal if any of the following features were present: decreased or absent pulse, beaded and/or indurated artery, local redness, or tenderness. Constitutional syndrome was defined by a temperature > 38°C for more than 1 week, associated with severe asthenia and/or body weight loss > 5%.

### *Treatment*

Patients were treated with prednisone at a starting dose of 0.6–1 mg/kg/d, using standardized protocols according to the clinical severity of the disease. Patients without ischemic visual symptoms received a dose of 0.6–0.8 mg/kg/d prednisone until asymptomatic status was achieved and the C-reactive protein level had fallen below 0.5 mg/dl. Then, the dose was decreased gradually to 0.35 mg/kg/d over 4–6 weeks. Patients with ischemic visual impairment or risk factors (amaurosis fugax, abnormal eye fundus, or altered ophthalmic artery Doppler ultrasound) received a starting dose of 0.9–1 mg/kg/d prednisone, often preceded by a pulse of high-dose methylprednisolone; the dose was then decreased. The initial therapeutic phase, starting from the first dose, included days with methylprednisolone pulses. The tapering phase corresponded to the time between the first decrease in GC dose and the planned date of cessation.

### **Statistical analysis**

Data collected prospectively from the patients' charts were extracted and analyzed retrospectively. We compared the clinical and laboratory variables of patients with new visual impairment to those of the rest of the cohort. We also compared the rate of new PVL according to initial eye status (e.g. unilateral vs. bilateral PVL). Quantitative variables are expressed as medians and standard deviations. Qualitative variables are expressed as frequencies with percentages. Data were analyzed by Pearson's chi-square test, Fisher's exact test, or the Wilcoxon test, as appropriate. A p-value < 0.05 was considered significant. All calculations were performed using R software (version 3.2.2; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## **RESULTS**

### **Characteristics of the cohort**

A total of 584 patients were included in the inception cohort from 1976 through May 2020. Seventeen patients with bilateral PVL before the initiation of GC therapy were excluded, as were sixty-five other patients for various reasons, such as early death or inadequate follow-up. A total of 502 GCA patients met the inclusion criteria and were enrolled in the study. All except two patients received GC therapy and were followed for  $7.9 \pm 5.5$  years. Figure 1 shows a flow chart of the study. Table 1 depicts the clinical and biological characteristics, treatment, and follow-up data of the patients.

### **New visual impairment**

Eleven patients (2.2%) developed new ischemic visual impairment after initiating corticosteroid therapy. Table 2 shows the main characteristics of these patients. Six (55%) patients

experienced a visual event during the initial therapeutic phase (median = 6 days), while the remaining five (45%) experienced visual loss during the tapering phase (median = 11 months). Of those 11 patients, 6 had contralateral AION before corticosteroid treatment, 4 of whom developed contralateral loss during the early phase of GC treatment. The main new visual impairment during treatment was AION (73%). Other impairments included CRAO (n = 1), PION (n = 1), and occipital stroke (n = 1). One patient had two consecutive episodes of AION after the start of treatment (at 2 and 9 days, respectively). All patients with secondary visual impairment also showed an increase in biological inflammatory parameters during the tapering period. No patient experienced visual loss recurrence after planned treatment discontinuation.

### Group comparisons

As shown in Table 1, patients experiencing a new visual event were older and more likely to display abnormalities on temporal artery palpation compared to patients without a new event. Other symptoms characterizing GCA were not different between the two groups. Among the inflammatory parameters, only the platelet level was higher in the group with new visual events. Patients with a new visual event were more likely to have received pulsed methylprednisolone and an initial prednisone dose of 1 mg/kg/d. In contrast, the duration of treatment of the initial and tapering phases did not differ between the groups, and neither did the doses at 3, 6, and 12 months. A higher risk of contralateral recurrence was detected during treatment in patients with unilateral loss at GCA onset compared to the rest of the cohort (10.5% vs 1.1%, Fisher's exact test, OR = 10.26, 95% CI: 2.51–44.08,  $p < 0.001$ ).

## DISCUSSION

In patients with newly diagnosed GCA, the risk of permanent visual loss after initiating treatment is a key consideration during disease management. In this large comparative study, 2.1% of PVL cases occurred after the beginning of corticosteroid therapy, making it a rare event. Pooling the results of 18 clinical studies including 2,463 patients (5-8,11-13,18-29), secondary PVL occurred in 2.8% of cases (Table 3). Notably, the proportion of patients experiencing a visual event during the initial phase of GC treatment was higher in the present study (55%) than in the literature (25%). In a recent meta-analysis by Bugdayli et al. (30), the incidence of secondary permanent visual damage was lower (1.5%), but the authors excluded events occurring less than 4 weeks after starting GC treatment. The highest rate of secondary visual events was found in a clinical trial of methotrexate by Hoffmann et al., in which 16% of the patients suffered a secondary PVL (21). Aggressive GC tapering is the most plausible explanation for the high frequency of late visual events. The patients included in this study were scheduled to receive a prednisone dose  $< 10$  mg/d at 3 months, which could be risky.

The factors predicting a new visual event after beginning corticosteroid therapy are not well established. In the present study, most of the patients (four in the early group and two in the tapering group) who experienced visual loss during GC treatment already had unilateral PVL due to AION, and there was a high risk of contralateral recurrence during treatment in such patients. In line with this, Neshet et al. reported a strong association between ischemic visual impairment at GCA onset and subsequent cranial ischemic events, including PVL and stroke (OR = 8.3,  $p = 0.001$ ) (11). Aiello et al. reported a probability of new PVL in cases of initial ischemic visual damage of 13% at 5 years, whereas it was only 1% in the absence of initial ischemic visual damage (5). In a study of 67 patients with GCA-related AION, Chan et al. reported seven cases of ischemic eye disease recurrence (10%) between 3 and 36 months

(31). In this study, no predictive factors for recurrence were identified. In a meta-analysis of 39 studies including 1,296 patients, Loddenkemper et al. revealed a highly significant correlation (Pearson's correlation coefficient = 0.604,  $P < 0.0001$ ) between visual loss on presentation and visual loss under corticosteroid therapy (32). Thus, patients with PVL in one eye at GCA onset should be closely monitored during corticosteroid therapy until recovery, for early detection of disease flare. This should lead to prompt treatment readjustment, to avoid ischemic disease recurrence in the fellow eye.

Secondary visual impairment in GCA appears to be biphasic. The first peak of occurrence is seen during the first week of treatment, and the second peak during the tapering phase. In most patients, visual loss is due to AION. The optic nerve head is vascularized primarily by the short posterior ciliary arteries (33). Angiographic (34) and histological (35) studies showed that these arteries are completely occluded in AION. According to Hayreh, there is also a decrease in choroidal perfusion in the unaffected contralateral eye, despite normal visual acuity, in patients with AION (36). The progression of visual loss in these patients may be due to a delay in initiating corticosteroid therapy. In complicated GCA, the short posterior ciliary arteries exhibit granulomatous inflammation with giant cells, intimal thickening, and thrombotic occlusion of the arterial lumen (37). Even aggressive corticosteroid therapy takes time to show efficacy, and may be unable to attenuate the vasculitic process, particularly vascular remodeling that has already begun. Nevertheless, the earlier the treatment is started, the higher the likelihood of preventing blindness (7,26).

Hypoperfusion of the optic nerve head is another factor that precipitates early recurrence. Ocular perfusion depends on the mean arterial blood pressure, intraocular pressure, and blood flow resistance (38). Any decrease in mean arterial blood pressure or increase in intraocular pressure, or a combination of both, compromises the blood supply to the papilla and accelerates visual loss (39). Visual decline often occurs in the morning upon awakening, as in non-arteritic AION (40), suggesting that nocturnal arterial hypotension could either contribute to thrombotic occlusion or decrease the perfusion pressure below the critical threshold of partially occluded ciliary arteries, thereby compromising circulation for a sufficient period to cause AION (41). Therefore, it is important to prevent hypotensive overmedication during this critical period.

Although most reversible manifestations of GCA improve within hours or days of initiating corticosteroid therapy, vascular parietal inflammation persists for a long time. Histological analysis of temporal artery biopsies months after treatment demonstrated the persistence of inflammatory lesions *in situ*, which were present several months after the diagnosis of GCA even under corticosteroid therapy (42). This may explain late PVL recurrence, particularly if corticosteroid therapy is reduced too quickly, as highlighted by prospective methotrexate and infliximab trials (21,23), or stopped prematurely. Whether adding antiplatelet agents to GC therapy in GCA would improve the visual prognosis is controversial (43-45).

The role of tocilizumab in complicated GCA merits discussion. In a real-life observational study, Unizony et al. demonstrated that tocilizumab can significantly decrease the rate of recurrence of ischemic visual events, including amaurosis fugax, transient diplopia, blurred vision, and PVL, in patients with inaugural ischemic visual manifestations and GCA (29). Offering a therapy such as tocilizumab to patients with complicated GCA at an early stage could have a beneficial effect with respect to the ultimate visual prognosis. Further studies are needed to confirm this hypothesis. Moreover, early addition of tocilizumab in complicated forms of GCA could improve survival. Indeed, we noted more fatalities during GC treatment in patients with

secondary visual impairment compared to other patients. A higher mean patient age and heavier burden of GC treatment may explain this finding, as these patients were more likely to initially receive pulse methylprednisolone and/or prednisone at  $\geq 0.9$  mg/kg/day, and thus might thus have been at greater risk of serious therapeutic complications.

New PVL in treated GCA patients is a rare but serious condition. There is an increased risk of PVL developing during treatment after disease onset; such patients may also have poorer survival. Besides the need for closer monitoring and management of disease flares in patients with initial unilateral visual loss, both the pathophysiological background of ischemic visual deterioration and recent data supporting the use of interleukin-6 blockade in uncomplicated (46) or complicated (29) GCA point to a need for prospective studies aimed at determining to what extent tocilizumab prevents further visual deterioration, and has a steroid-sparing effect, in patients with unilateral visual loss at GCA onset.

## REFERENCES

1. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med* 2014;371:50-7.
2. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum* 2003;49:703-8.
3. Mainbourg S, Addario A, Samson M, Puéchal X, François M, Durupt S, et al. Prevalence of giant cell arteritis relapse in patients treated with glucocorticoids: A meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2020;72:838-49.
4. Akiyama M, Ohtsuki S, Berry GJ, Liang DH, Goronzy JJ, Weyand CM. Innate and adaptive immunity in giant cell arteritis. *Front Immunol* 2021;11:621098.
5. Aiello PD, Trautmann JC, McPhee TJ, Kunselman AR, Hunder GG. Visual prognosis in giant cell arteritis. *Ophthalmology* 1993;100:550-5.
6. 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.
7. Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodriguez-Valverde V, Martinez-Taboada VM, Delgado-Rodriguez M, Figueroa M, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum* 1998;41:1497-504.
8. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Hajeer AH, Branas F, Dababneh A, et al. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine* 2000;79:283-92.
9. Liozon E, Herrmann F, Ly K, Robert PY, Loustaud V, Soria P, et al. Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: a prospective study of 174 patients. *Am J Med* 2001;111:211-7.
10. Font C, Cid MC, Coll-Vinent B, Lopez-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.
11. Neshet G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Neshet R, Rubinow A, et al. Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine* 2004;83:114-22.
12. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, Consonni D, Cantini F, Bajocchi G, et al. Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:293-7.
13. Jonasson F, Cullen JF, Elton RA. Temporal arteritis. A 14-year epidemiological, clinical and prognostic study; *Scott Med J* 1979;24:111-17.
14. Hayreh SS, Zimmerman B. Visual deterioration in giant cell arteritis while on high doses of corticosteroid therapy. *Ophthalmology* 2003;110:1204-15.
15. 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* 1990;33:1122-1228.
16. de Boysson H, Dumont A, Liozon E, Lambert M, Boutemy J, Maigné G, et al. Giant-cell arteritis: Concordance study between aortic CT angiography and FDG-PET/CT in detection of large-vessel involvement. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:2274-2279.
17. Liozon E, Dalmay F, Lalloue F, Gondran G, Bezanahary H, Fauchais AL, et al. Risk factors for permanent visual loss in biopsy-proven giant cell arteritis: A study of 339 patients. *J Rheumatol* 2016;43:1393-1399.
18. Beevers DG, Harpur JE, Turk KA. Giant cell arteritis-the need for prolonged treatment. *J Chronic Dis* 1973;26:571-84.

19. Myles AB, Perera T, Ridley MG. Prevention of blindness in giant cell arteritis by corticosteroid treatment. *Rheumatology* 1992;31:103-5.
20. Kyle V, Hazleman BL. The clinical and laboratory course of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis after the first two months of treatment. *Ann Rheum Dis* 1993;52:847-50.
21. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1309-18.
22. Hayreh SS, Zimmerman B. Visual deterioration in giant cell arteritis patients while on high doses of corticosteroid therapy. *Ophthalmology* 2003;110:1204-15.
23. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:621-30.
24. Neshet G, Neshet R, Mates M, Sonnenblick M, Breuer GS. Giant cell arteritis: intensity of the initial systemic inflammatory response and the course of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S30-34.
25. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, et al. Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:194-201.
26. Hocevar A, Rotar Z, Jese R, Semrl SS, Pizem J, Hawlina M, et al. Do early diagnosis and glucocorticoid treatment decrease the risk of permanent visual loss and early relapses in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3210.
27. Restuccia G, Boiardi L, Cavazza A, Catanoso M, Macchioni P, Muratore F, et al. Long-term remission in biopsy proven giant cell arteritis: A retrospective cohort study. *J Autoimmun* 2017;77:39-44.
28. Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Morado I, Rosales Z, Vadillo C, Freitas D, et al. Treatment with methotrexate and risk of relapses in patients with giant cell arteritis in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:121-8.
29. Unizony S, McCulley TJ, Spiera R, Pei J, Sidiropoulos PN, Best JH, et al. Clinical outcomes of patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in real-world clinical practice: decreased incidence of new visual manifestations. *Arthritis Res Ther* 2021;23:8.
30. Bugdayli K, Ungprasert P, Warrington K, Koster M. Visual ischemia during relapse and follow-up of giant cell arteritis: A systematic review [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2020;72 (suppl 10).
31. Chan CC, Paine M, O'day J. Predictors of recurrent ischemic optic neuropathy in giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol* 2005;25:14-7.
32. Loddenkemper T, Sharma P, Katzan I, Plant GT. Risk factors for early visual deterioration in temporal arteritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1255-9.
33. Hayreh SS. The 1994 von Sallman lecture the optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res* 1995;61:259-72.
34. Hayreh S. Anterior ischaemic optic neuropathy: II. Fundus on ophthalmoscopy and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 1974;58:964-80.
35. Henkind P, Charles NC, Pearson J. Histopathology of ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1970;69:78-90.
36. Hayreh SS. *Ischemic Optic Neuropathies*. Springer 2011.

37. MacFaul PA. Ciliary artery involvement in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol* 1967;51:505-12.
38. Hayreh SS. Factors influencing blood flow in the optic nerve head. *J Glaucoma* 1997;6:412-25.
39. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 1998;125:509-20.
40. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: Time of onset of visual loss. *Am J Ophthalmol* 1997;124:641-7.
41. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol*. 1994;117:603-24.
42. Maleszewski JJ, Younge BR, Fritzlen JT, Hunder GG, Goronzy JJ, Warrington KJ, et al. Clinical and pathological evolution of giant cell arteritis: A prospective study of follow-up temporal artery biopsies in 40 treated patients. *Mod Pathol* 2017;30:788-96.
43. Neshar G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1332-7.
44. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3306-9.
45. Mollan SP, Sharrack N, Burdon MA, Denniston AK. Aspirin as adjunctive treatment for giant cell arteritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD010453.
46. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2017;377:317-28.

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



## Description des atteintes visuelles ischémiques secondaires au cours de l'artérite à cellules géantes

---

**Objectif** : Notre étude avait pour but d'évaluer le taux de survenue des atteintes visuelles ischémiques secondaire, c'est à dire après l'initiation du traitement au cours d'artérite à cellules géantes (ACG).

**Méthode** : Tous les patients nouvellement diagnostiqués d'ACG dans le service de Médecine interne au CHU de Limoges entre 1976 et 2020 ont été inclus. La population étudiée comprenait tous les patients sans atteinte visuelle ischémique bilatérale d'emblée et suivi au moins 1 an. Seuls les évènements visuels secondaires bien documentés ont été retenus.

**Résultats** : Onze patients sur 502 (2,2%) ont fait une atteinte visuelle ischémique secondaire. Six patients ont eu un accident visuel durant la phase d'attaque de la corticothérapie et les 5 restants lors de la décroissance. Les facteurs prédictifs sont un âge avancé, une artère temporale pathologique à l'examen clinique et une thrombocytose avant traitement. Un risque plus élevé de récurrence contralatérale a été observé pendant le traitement chez les patients présentant une atteinte visuelle ischémique initiale par rapport aux patients présentant une MH non compliquée au départ (10,5 % contre 1,1 %, OR = 10,26,  $p < 0,001$ ).

**Conclusion** : Les patients plus âgés et ceux qui ont déjà une atteinte visuelle ischémique initial ont un risque plus élevé de nouvelle perte visuelle pendant le traitement. Une surveillance clinique, biologique et oculaire étroite de ces patients à haut risque est d'une importance primordiale.

---

Mots-clés : artérite à cellules géantes, maladie de Horton, atteinte visuelle ischémique

## Features and risk factors of new permanent visual loss in giant cell arteritis

---

**Objective:** New permanent visual loss (PVL) in patients treated for giant cell arteritis (GCA) is a rare but serious condition. In this study, we describe the frequency and main features of new PVL occurring after the initiation of glucocorticoid therapy in patients with newly diagnosed GCA.

**Methods:** All consecutive patients newly diagnosed with GCA in the internal medicine department of a tertiary care hospital between 1976 and May 2020 were included. The study population comprised all patients without bilateral PVL before treatment followed for at least 1 year. Only well-documented visual events that began after the initiation of glucocorticoid treatment were regarded as new PVL.

**Results** In total, 11 of 502 patients (2.2%) experienced new PVL, including 6 during the initial therapeutic phase and 5 during the tapering phase. Patients with new PVL during treatment were older, more likely to display temporal artery abnormalities on physical examination, and had higher mean platelet counts at GCA onset. A higher risk of contralateral recurrence was observed during treatment in patients with unilateral loss at GCA onset compared to patients with uncomplicated GCA (10.5% vs. 1.1%, OR = 10.26,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Older patients and those who already have unilateral PVL at diagnosis have a higher risk of new ischemic visual loss during treatment. Close clinical, laboratory, and eye monitoring of these high-risk patients is of paramount importance.

---

Keywords : giant cell arteritis, permanent visual loss

