

THÈSE
POUR L'OBTENTION DU
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt de l'IRM haute résolution dans la détection d'une atteinte du
nerf oculomoteur chez des patients atteints d'artérite à cellules géantes
présentant des troubles oculomoteurs**

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 septembre 2020 à Paris

Par **Sandy MOURNET**

Née le 30 novembre 1989 à Bagnères de Bigorre (65)

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Augustin LECLER

Rapporteur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Philippe COTTIER

JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur Stéphane LEHÉRICY	Président
Monsieur le Professeur Vincent DOUSSET	Assesseur
Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS	Assesseur
Monsieur le Docteur Julien SAVATOVSKY	Assesseur
Monsieur le Docteur Thomas SENÉ	Assesseur
Monsieur le Docteur Guillaume POILLON	Assesseur
Monsieur le Docteur Augustin LECLER	Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Stéphane LEHÉRICY, président du jury,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Chef de service de Neuroradiologie diagnostique et fonctionnelle,
Hôpital de la Pitié Salpêtrière, AP-HP, Paris

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury et pour la confiance que vous placez en moi en m'accueillant prochainement dans votre équipe. Veuillez recevoir, Monsieur, l'expression de mon profond respect ;

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Augustin LECLER,
Maître de conférence des Universités, Praticien Hospitalier,
Service de Neuroradiologie,
Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris

Je te remercie pour la confiance que tu m'as faite en acceptant de diriger ma thèse. Ta disponibilité, ta rigueur et tes précieux conseils ont permis à ce travail de voir le jour. J'ai beaucoup appris à tes côtés et je vais continuer. Sois assuré, Augustin, de ma sincère reconnaissance et de ma considération respectueuse ;

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Vincent DOUSSET,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Chef de service de Neuro-imagerie diagnostique et thérapeutique,
Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux

Je vous remercie de me faire l'honneur de votre présence et d'accepter de juger ce travail. Vous m'avez transmis votre passion pour la neuro-imagerie, la recherche et l'enseignement avec toute la rigueur, l'intuition et la générosité qui vous caractérisent. Vos conseils, votre écoute et votre soutien à Bordeaux ou à distance ont été précieux pour l'élaboration de mon parcours. Veuillez recevoir, Monsieur, mes plus sincères remerciements, l'expression de mon profond respect et toute ma reconnaissance ;

Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Service de Neuro-imagerie diagnostique et thérapeutique,
Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux

Je te remercie de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail. Ces quelques lignes ne suffiront pas pour t'exprimer toute ma gratitude pour le temps que tu as consacré à me former, à me conseiller et à me transmettre ton goût pour la recherche. Je te remercie pour ta disponibilité, pour ton intelligence, ton écoute, ta persévérance et ta gentillesse. C'est riche de tes enseignements que je vais poursuivre ma route à Paris. Sois assuré, Thomas, de ma sincère reconnaissance et de ma considération respectueuse ;

Monsieur le Docteur Julien SAVATOVSKY,
Praticien Hospitalier,
Service de Neuroradiologie,
Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris

Je te remercie de me faire l'honneur de ta présence et d'accepter de juger ce travail. Je tiens à t'exprimer toute ma gratitude pour ton accueil à la Fondation, pour la formation que tu m'as offerte, pour ta disponibilité permanente, pour tes compétences que tu ne cesses de transmettre, pour la passion avec laquelle tu améliores constamment l'exercice de la neuroradiologie, et pour ta profonde gentillesse qui rendent ce service exceptionnel. Sois assuré, Julien, de ma sincère reconnaissance et de ma considération respectueuse ;

Monsieur le Docteur Thomas SENÉ,
Praticien Hospitalier,
Service de Médecine interne,
Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris

Je vous remercie d'accepter de siéger dans le jury de cette thèse, d'y apporter votre regard clinique d'interniste et pour votre grand investissement dans ce travail qui n'aurait pu aboutir sans votre aide. Soyez assuré, Monsieur, de ma considération respectueuse ;

Monsieur le Docteur Guillaume POILLON,
Assistant Hospitalier universitaire,
Service de Neuroradiologie,
Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris

Je te remercie de me faire l'honneur de ta présence et d'accepter de juger ce travail. Je tiens à t'exprimer toute ma reconnaissance pour ce semestre à la FOR, pour tes enseignements sur place ou à distance, pour ta bienveillance, tes conseils et ton enthousiasme communicatif qui

ont largement contribués à faire de ce semestre un moment essentiel de la suite de mon parcours en neuro-imagerie. Du fond du cœur, Guillaume, je te remercie ;

À mon rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur Philippe COTTIER
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Service de Radiologie - Neuroradiologie diagnostique et interventionnelle,
Hôpital Bretonneau, CHRU Tours

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer mon travail, d'avoir consacré du temps à sa lecture approfondie et pour la bienveillance de vos remarques. Soyez assuré, Monsieur, de ma respectueuse gratitude ;

À toutes celles et ceux qui ont contribué à ce que ce travail aboutisse notamment Frédérique pour tes nombreuses heures de relectures, Kévin pour les statistiques et l'équipe d'ophtalmologie de la Fondation Adolphe de Rothschild ;

À toute l'équipe d'imagerie de la Fondation Adolphe de Rothschild,

Aux neuroradiologues : Monsieur le Docteur Jean-Claude Sadik pour m'avoir accueillie dans votre service, Yvonne, Sidney, Guillaume, Pierre, Loïc, Adrien et tous les autres pour votre accueil bienveillant, votre intelligence, vos compétences, votre patience : un travail d'excellence dans une ambiance incroyable, sincèrement, merci ;

À mes co-internes de ce semestre si singulier à la FOR,

Aux manipulateurs qui accomplissent un travail admirable, *a fortiori* durant cette période ;

À toutes les personnes ayant contribué à ma formation, partout en France :

- *À Bayonne, Charles*, pour m'avoir transmis ta passion de la neuroradiologie, pour tes compétences, pour tout ce que tu m'as appris, pour tes conseils et ta gentillesse ; **Anne** pour ta bienveillance, pour tes conseils, pour ton amitié, tu es une personne précieuse ; et à toute l'équipe de **radiologues et de manipulateurs** qui m'ont fait vivre deux semestres hors du commun ;
- *À Bordeaux, Pierre*, pour vos enseignements, votre culture, votre bienveillance : mon passage en radio-pédiatrie aura été un tournant dans mon parcours, je vous en remercie

sincèrement. **Mounir**, pour ton aide quand j'étais « jeune semestre », ta générosité et ta gentillesse ; **aux CCA** : Antoine, Gaultier, Florent, Marjorie et les autres... ; à **Juliette**, je te remercie du fond du cœur pour ton aide, ta générosité et ta bienveillance durant ce semestre de « FF-CCA », je suis vraiment heureuse de t'avoir retrouvée ! **À mes co-internes** de promotion 2014, aux plus anciens et à ceux que je découvre actuellement. **À mes « premiers internes »**, Sara pour ton intelligence, ta gentillesse et ta bienveillance. **À Ismail** pour ton aide durant mon M2. **À Dominique** pour ton aide et ta générosité ;

- **À Lille** : À mes co-internes, aux chefs et assistants et à Madame le Professeur Anne COTTEN pour l'accueil dans son service d'excellence en imagerie musculo-squelettique lors de mon semestre inter-CHU ;

À mes amis sportifs, dont le soutien a été précieux durant ces onze années bordelaises : Thibault, Magalie, Mia, Mathieu et tous les autres, à **Valen**, la meilleure ;

À ma famille,

Ida qui a inspiré mon parcours,

À mes parents, pour les valeurs que vous m'avez transmises, pour votre soutien sans faille, pour votre amour inconditionnel, je vous dois tout, Merci,

À mon frère Benoît, pour tes conseils, ta bienveillance, ta patience et ta générosité, je suis fière d'être ta petite sœur et te souhaite le meilleur ;

À celles et ceux qui me sont cher(e)s, qui m'ont soutenue, accompagnée avec patience et m'ont offert l'opportunité de me construire, sincèrement je vous remercie.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
A. INTRODUCTION	10
I. ARTÉRITE À CELLULES GÉANTES	12
1. Définition et épidémiologie	12
2. Physiopathologie et étiologie	14
3. Histologie et tropisme anatomique	14
4. Présentation clinico-biologique (hors ophtalmologiques)	17
5. Manifestations ophtalmologiques	19
6. Diagnostic	21
II. L'OCULOMOTRICITÉ	22
1. Système oculomoteur	22
2. Nerfs de l'oculomotricité	23
3. Muscles oculomoteurs	28
4. Vascularisation orbitaire	29
III. L'IMAGERIE DANS L'ACG	32
1. L'échographie-doppler couleur (EDC)	32
2. La TDM et la TEP au ¹⁸ FDG	33
3. L'IRM encéphalique et de paroi artérielle	34
4. Imagerie des atteintes ophtalmologiques	37
B. ÉTUDE MENÉE: ARTICLE	40
ABBREVIATED TITLE PAGE	42
ABSTRACT	43
INTRODUCTION	44

MATERIAL AND METHODS	45
1. Study design	45
2. Study population	45
3. Clinical data	46
4. MR imaging	46
5. Imaging analysis	46
6. Statistical analysis	48
RESULTS	49
1. Demographic, Clinical Characteristics	49
2. Cranial nerves signal abnormalities on HR MRI (Figures 1 and 2)	49
3. Inflammatory changes of orbital arteries on HR MRI:	50
4. Presence of artifacts and self-reported confidence	50
5. Inter- and intrareader agreement	50
DISCUSSION	51
CONCLUSION	54
REFERENCES	55
TABLES	58
FIGURES	61
C. DISCUSSION SUPPLÉMENTAIRE	64
I. ATTEINTES DES NERFS DE L'OCULOMOTRICITÉ	64
1. Topographie de l'atteinte de la III ^{ème} paire crânienne	64
2. Autres étiologies d'atteintes de la III ^{ème} paire crânienne	65
3. Les IV ^{ème} et VI ^{ème} paires crâniennes étaient-elles normales ?	66
4. Physiopathologie de l'atteinte de la III ^{ème} paire crânienne	67
II. LIMITES DE L'ÉTUDE	68
1. Validité externe	68

2. <i>Puissance statistique</i>	69
3. <i>Niveau de preuve</i>	69
III. IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES	70
D. CONCLUSION	71
BIBLIOGRAPHIE	72
SERMENT D'HIPPOCRATE	81

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE : artère carotide externe

ACI : artère carotide interne

ACCP : artère ciliaire courte postérieure

ACG : artérite à cellules géantes

ACR : artère centrale de la rétine

AO : artère ophtalmique

ASN : American society of neuroradiology

BAT : biopsie des artères temporales

CISS : constructive interference in steady state

CRP : C-reactive protein

DRIVE : driven equilibrium

EULAR : the European League Against Rheumatism

HLA : human leucocyte antigen

IRM : imagerie par résonance magnétique

IRM HR : imagerie par résonance magnétique en haute résolution

NO : nerf optique

NOIAA : neuropathie optique ischémique antérieure aiguë

PNDS : protocoles nationaux de diagnostic et de soins

PPR : pseudo polyarthrite rhizomélisque

TDM : tomodensitométrie

TEP-¹⁸FDG : tomographie à émission de positrons au 18-fluoro-désoxyglucose

VZV : varicella-zoster virus

WI : weighted imaging

A. INTRODUCTION

L'artérite à cellules géantes (ACG), est la vascularite des artères de gros et moyen calibres la plus fréquente chez les adultes caucasiens de plus de 50 ans (1,2). Son incidence augmente avec l'âge avec un pic entre 70 et 79 ans (3). Le diagnostic reposait jusqu'ici sur l'analyse histologique d'échantillons de tissu de biopsie des artères temporales superficielles retrouvant un infiltrat granulomateux avec des cellules géantes (1). Plus récemment, des études d'imagerie ont évalué les performances diagnostiques de l'IRM en haute résolution (IRM HR) des parois artérielles intra et extra crâniennes. Elles ont montré son intérêt dans le diagnostic non invasif d'ACG. Sur la base de ces études, l'IRM-HR fait désormais partie des examens de première ligne recommandés par l'European League Against Rheumatism (EULAR) dans le cadre du diagnostic de l'ACG (4–13).

La sévérité de l'ACG repose notamment sur ses manifestations ophtalmologiques, qui, en l'absence de traitement précoce, peuvent conduire à une cécité bilatérale définitive. L'atteinte ophtalmologique de l'ACG la plus fréquente est la neuropathie optique ischémique antérieure aiguë (NOIAA) : cette atteinte ophtalmologique afférente (du nerf optique) représente 80% des manifestations ophtalmologiques. Moins fréquemment, dans l'ACG, il existe également des manifestations ophtalmologiques efférentes, notamment des troubles oculomoteurs responsables de diplopie binoculaire : elles peuvent être transitoires ou permanentes et sont rapportées chez 1 à 19% des patients avec une ACG (14). Dans l'ACG, la diplopie est le plus souvent secondaire à une atteinte des nerfs de l'oculomotricité (14–16). Cette atteinte efférente survient précocement dans l'évolution de la maladie et peut précéder une atteinte afférente à type de NOIAA (15). Ainsi, la reconnaissance de l'origine artéritique d'une diplopie pourrait avoir un intérêt dans le diagnostic précoce d'ACG.

Des études récentes ont montré l'intérêt de l'IRM HR pour le diagnostic de NOIAA chez les patients avec une ACG mais aussi pour distinguer l'origine artéritique ou non d'une NOIAA (17,18). Cependant, les performances de l'IRM HR chez des patients présentant une diplopie dans le cadre d'une ACG n'ont pas encore été évaluées.

Le but de notre étude est d'évaluer les performances diagnostiques de l'IRM HR pour détecter les anomalies des nerfs de l'oculomotricité chez des patients présentant une diplopie binoculaire dans le cadre d'une ACG.

I. ARTÉRITE À CELLULES GÉANTES

1. Définition et épidémiologie

L'artérite à cellules géantes est aussi appelée « artérite gigantocellulaire » ou « maladie de Horton » dans les pays européens et en particulier en France, du nom de Bayard Taylor Horton, médecin américain qui en 1932, avec Thomas B. Magath, a décrit avec précision l'histopathologie de l'artérite à cellules géantes. Le terme « d'artérite à cellules géantes » (« *giant cells arteritis* » en anglais) est aujourd'hui le terme retenu pour les publications internationales en particulier dans la nomenclature de l'International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (19) et la classification des vascularites de l'American College of Rheumatology (20). Dans ce travail, nous utiliserons donc le terme « d'artérite à cellules géantes » (ACG).

Selon la nomenclature internationale des vascularites, l'ACG est classée dans le sous-groupe des vascularites systémiques des vaisseaux de gros et moyen calibres, incluant l'aorte et les principales branches de division de l'aorte, en particulier les artères à destinée céphalique (19) (**FIGURE 1**).

L'ACG touche l'adulte de plus de 50 ans, avec un pic d'incidence entre 70 et 79 ans, à la différence de la maladie de Takayasu qui survient chez une population plus jeune et présente une distribution artérielle plus ubiquitaire (21,22). Elle est plus fréquente chez les femmes avec un sex-ratio de 3 femmes pour 1 homme. Il s'agit de la vascularite des vaisseaux de gros et moyen calibres la plus fréquente en Europe et en Amérique du Nord ; les populations africaines, asiatiques ou des pays arabes sont plus rarement atteintes (3). L'ACG reste toutefois une maladie relativement rare avec une prévalence de 20 sujets pour 100 000 sujets caucasiens de plus de 50 ans (21).

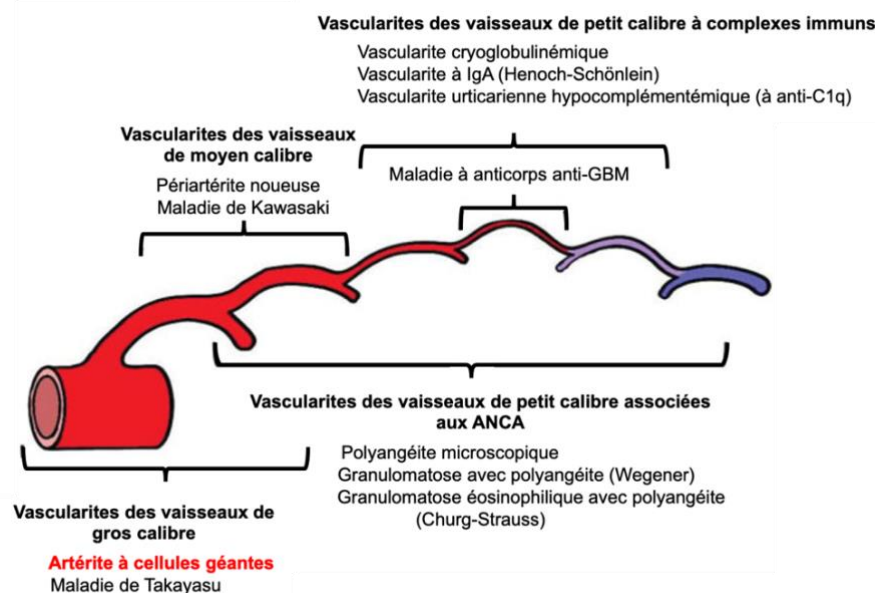


FIGURE 1 : Classification des vascularites systémiques selon le calibre des vaisseaux atteints d'après la nomenclature de la conférence de consensus internationale des vascularites de Chapel Hill.

Le schéma représente de gauche à droite l'aorte, les artères de gros calibre, les artères de moyen calibre, les artères de petit calibre/artérioles, les capillaires, les veinules puis les veines.

anti-GBM: anti-glomerular basement membrane; ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody.

Adapté de Jennette et al., Arthritis Rheum 2013 (19)

Il convient de distinguer également l'ACG de la pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR) qui peut être associée à l'ACG jusque dans 50% des cas (2). La PPR est deux à trois fois plus fréquente que l'ACG, mais touche la même population : sujets caucasiens de plus de 50 ans (2). Elle se présente par des douleurs articulaires ou musculaires de rythme inflammatoire intéressant préférentiellement les ceintures, une arthrite périphérique ou une ténosynovite. À la différence de l'ACG, la PPR a une présentation purement articulaire sans atteinte céphalique associée et a ainsi un pronostic moins sévère (21).

2. Physiopathologie et étiologie

La physiopathologie de l'ACG reste à ce jour débattue. Les données de la littérature semblent concorder vers l'hypothèse d'une réaction inflammatoire secondaire à la présentation et la reconnaissance de facteurs antigéniques de la paroi vasculaire. Les cellules dendritiques quiescentes localisées à l'interface intima-média s'activeraient et produiraient des chémokines et des cytokines, afin de recruter et activer *in situ* les lymphocytes T locaux et les macrophages (3). Plusieurs études semblent concorder vers le rôle prépondérant des cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'interleukine 6 qui deviennent aujourd'hui des cibles thérapeutiques (3). Cette réaction inflammatoire serait responsable d'une destruction de la limitante élastique interne, située à l'interface intima-média, conduisant à une hypertrophie intimale cicatricielle et à une néoangiogenèse aboutissant à une obstruction vasculaire (3).

À ce jour, le facteur déclenchant et le ou les antigènes cibles restent inconnus. Le gradient Nord-Sud et la présence de certains cas familiaux laissent supposer des facteurs génétiques et environnementaux. Dans la littérature, de nombreux éléments déclenchants ou favorisants ont été incriminés dont des agents infectieux notamment le virus de la varicelle et du zona (VZV), le tabac, l'artériosclérose ainsi qu'une large variété de facteurs immunogénétiques (3,23). Parmi eux le complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2, HLA-DR-B1 a fait l'objet de nombreuses études et semble jouer un rôle significatif.

3. Histologie et tropisme anatomique

- Histologie

Comme nous l'avons vu, jusqu'à récemment, la preuve diagnostique d'ACG reposait essentiellement sur l'analyse histologique de pièces de biopsie d'artère temporale superficielle (BAT). L'atteinte histologique caractéristique de l'ACG est un infiltrat inflammatoire granulomateux avec des lymphocytes, des macrophages et surtout des cellules géantes multi-

nucléées. Les trois tuniques des parois artérielles que sont l'intima, la média et l'adventice peuvent être affectées, mais l'atteinte est préférentiellement localisée à la jonction intima-média pour les raisons que nous venons d'évoquer (21). Néanmoins, ces aspects « typiques » ne sont retrouvés que dans 50% des cas, les autres atteintes histologiques rencontrées sont des infiltrats inflammatoires chroniques avec des lymphocytes mononuclés, des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles sans cellule géante. L'atteinte est fréquemment segmentaire, multifocale et intéresse préférentiellement la partie interne de la média avec une destruction de la limitante élastique interne (24,25) (**FIGURE 2**).

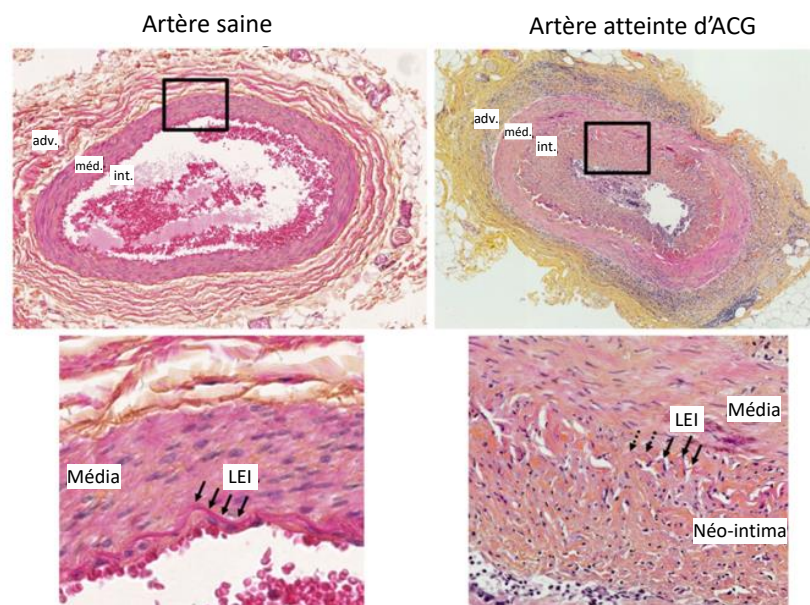


FIGURE 2 : Coupes histologiques de parois artérielles normale (à gauche) et d'ACG (à droite) avec une coloration hématoxyline éosine safran, grossissement x40.

La paroi artérielle saine se compose de trois tuniques avec une média bien structurée, une intima fine et une limitante élastique interne à l'interface intima-média (flèches noires). Dans la paroi artérielle d'ACG, des cellules inflammatoires mononuclées envahissent les 3 tuniques (pan-artérite) ; la LEI est détruite (flèches noires en pointillés), autorisant une migration et une prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires dans l'intima responsables d'hyperplasie intimale et d'occlusion vasculaire.

LEI : limitante élastique interne; adv. : adventice; int. : intima; méd. : média.

Adapté de Samson et al., Autoimmunity Reviews 2017 (26)

Dans certains cas, l'inflammation peut être limitée aux vasa vasorum et/ou aux petits vaisseaux péri-adventitiels ce qui complique le diagnostic. Selon les études, la BAT est positive chez 49 à 85% des patients ayant une ACG confirmée (27). Ces importantes variations peuvent s'expliquer par des hétérogénéités de références diagnostiques utilisées (cliniques ou histologiques) dans les études considérées d'une part, et par la variabilité des populations sur lesquelles ces études ont été menées d'autre part. En effet, comme tout test diagnostique, les performances de la BAT dépendent de la prévalence de l'ACG dans la population considérée. Par ailleurs, le caractère segmentaire et focal augmente la difficulté diagnostique et nécessite parfois de répéter la BAT (28). Ainsi une BAT négative n'élimine pas le diagnostic d'ACG.

- Tropisme anatomique

L'ACG est une vascularite systémique pouvant donc toucher toutes les artères de gros et moyen calibres. Néanmoins, elle présente un tropisme particulier pour les artères à destinée céphalique dont les branches des artères carotides externes et des artères ophtalmiques, et dans une moindre mesure les artères vertébrales (**FIGURE 3**).

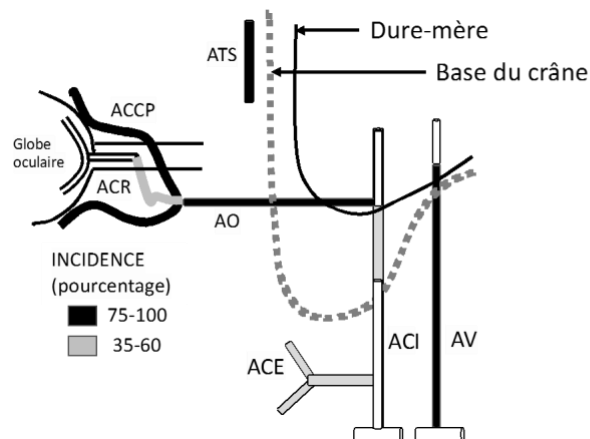


FIGURE 3 : Représentation schématique de l'incidence de l'atteinte de l'artérite à cellules géantes sur les artères de la tête et du cou.

ATS : artère temporale superficielle, ACE : artère carotide externe, ACI : artère carotide interne, ACCP : artère ciliaire courte postérieure, ACR : artère centrale de la rétine, AO : artère ophtalmique, AV : artère vertébrale.

Adapté de Wilkinson et Russell, Arch Neurol. 1972 (29)

Les artères atteintes ont en commun une proéminence de la limitante élastique interne et sont pourvues de vasa vasorum. Le tropisme artériel dans l'ACG est fonction de l'épaisseur de la paroi artérielle et plus particulièrement de la quantité de tissu élastique au sein de la paroi : en effet, les artères sont d'autant plus fréquemment atteintes que leur paroi est riche en limitante élastique interne (30). Les artères carotides et vertébrales sont pourvues de tissu élastique dans leurs segments extra-duraux et jusqu'à 5mm en aval de leur passage en intra-dural (29–31). Ceci explique l'atteinte peu fréquente des artères intracrâniennes intra-durales dans l'ACG (21,30). De même, cela pourrait expliquer une atteinte prépondérante des artères ophtalmiques et artères ciliaires courtes postérieures comparativement à l'artère centrale de la rétine qui présente un trajet intra-dural au sein du nerf optique, et, en conséquence une limitante élastique interne plus fine (30).

À la différence des vaisseaux de petit calibre dont l'oxygénation se fait par diffusion à partir de la lumière vasculaire, les artères de gros et moyen calibres nécessitent une micro-vascularisation, les vasa vasorum pour distribuer l'oxygène aux tuniques les plus externes (média et adventice). Les parois artérielles pourvues de vasa vasorum contiennent également des cellules dendritiques immatures à la jonction média-adventice qui, comme nous l'avons évoqué précédemment, semblent être au cœur de la physiopathologie de l'ACG.

Ce tropisme anatomique pour les artères céphaliques se traduit cliniquement par des manifestations ischémiques céphaliques et/ou des remaniements inflammatoires visibles sur les pièces de biopsie des artères temporales.

4. Présentation clinico-biologique (hors ophtalmologiques)

D'un point de vue clinique, l'ACG a une présentation polymorphe : il existe en réalité plusieurs phénotypes cliniques au sein de cette même maladie dont le pronostic, l'évolution et la réponse aux traitement diffèrent (32).

Les manifestations cliniques peuvent être schématiquement divisées en deux grands cadres qui sont retrouvés dans des proportions variables selon les cas :

- Des signes généraux :

Présents dans la majorité des cas d'ACG (70 à 80% des sujets atteints d'ACG), ils sont en rapport avec la réaction inflammatoire systémique. Il s'agit essentiellement d'une altération de l'état général avec un amaigrissement, une asthénie, parfois d'une fièvre et des sueurs nocturnes.

- Des signes locaux :

Ces signes dépendent directement de la topographie de l'atteinte vasculaire. En pratique tout vaisseau de gros et/ou moyen calibre est susceptible d'être atteint, avec une symptomatologie dépendant du territoire affecté.

L'atteinte des branches de l'artère carotide externe (ACE) est assez évocatrice et fréquente dans l'ACG. Parmi les manifestations les plus fréquentes, on retrouve :

- les céphalées, très évocatrices, souvent temporales ou occipitales, présentes chez 2/3 des patients (22),
- l'hyperesthésie du cuir chevelu, très spécifique de l'ACG,
- la claudication de la mâchoire présente chez la moitié des patients,
- l'induration nodulaire et douloureuse des artères temporales superficielles, associée ou non à une abolition des pouls temporaux.

L'atteinte rhumatologique est également retrouvée chez près de la moitié des patients en association ou non à une PPR. Dans la littérature, cette association est largement débattue et pour de nombreux auteurs il pourrait s'agir de manifestations différentes d'une même pathologie (2,21).

Des manifestations neurologiques peuvent aussi se voir chez 3 à 6% des patients : elles peuvent être centrales avec des accidents vasculaires cérébraux ischémiques constitués ou transitoires,

notamment du territoire vertébro-basilaire, ou périphériques avec des polyneuropathies inflammatoires, voire neuropsychiatriques. Les manifestations neurologiques sont le plus souvent associées à des manifestations ophtalmologiques.

Il ne s'agit pas là d'une liste exhaustive puisque toute artère de gros ou moyen calibre peut être atteinte, comme par exemple les artères des membres inférieurs (22), ou même les artères mammaires (23).

D'un point de vue biologique, il n'y a pas, aujourd'hui, de marqueur spécifique de l'ACG. Selon les études, l'ACG est associée dans plus de 90 à 95% à un syndrome inflammatoire biologique (33,34). Initialement, le paramètre biologique utilisé était une vitesse de sédimentation (VS) supérieure ou égale à 50 mm à la première heure. Actuellement, un autre paramètre est plus largement utilisé : le taux de protéine C-Réactive (CRP). En effet, la CRP a été décrite comme plus sensible dans l'ACG, même si en pratique, les deux paramètres sont mesurés (35). Le taux moyen de CRP dans l'ACG est de 110mg/L. Ces deux tests pouvant être discordants, la combinaison des deux pourrait améliorer les performances diagnostiques (36). Toutefois, l'absence de syndrome inflammatoire biologique n'élimine pas un diagnostic d'ACG. En effet, certains sous-types d'ACG sont moins fréquemment associés à une inflammation biologique, en particulier les manifestations céphaliques et ophtalmologiques. La sévérité de l'ACG reste donc très dépendante du ou des territoires atteints : le pronostic est essentiellement dépendant des complications ophtalmologiques.

5. Manifestations ophtalmologiques

Les manifestations ophtalmologiques sont touchent 20% à 40% des patients avec une ACG selon les études, mais elles conditionnent la sévérité de la maladie et le pronostic fonctionnel des patients car elles peuvent conduire à une cécité bilatérale rapide et définitive. Les manifestations ophtalmologiques aiguës de l'ACG constituent donc des urgences thérapeutiques. L'ACG peut atteindre les voies visuelles afférentes et/ou efférentes par un

mécanisme ischémique responsable respectivement d'une baisse visuelle et/ou de troubles oculomoteurs tels qu'un diplopie binoculaire (14).

L'atteinte ophtalmologique résulte le plus souvent d'une atteinte de l'artère ophtalmique et de ses branches, en particulier les artères ciliaires courtes postérieures (ACCP). La manifestation ophtalmologique associée à l'ACG la plus fréquente est la NOIAA responsable d'une baisse d'acuité visuelle brutale pouvant aller jusqu'à la cécité complète. Plus rarement, les manifestations ophtalmologiques afférentes sont expliquées par une atteinte de l'artère centrale de la rétine (ACR), ou exceptionnellement par un infarctus cérébral postérieur (14). Si la baisse visuelle est le symptôme visuel le plus souvent rapporté, 1 à 19% des patients avec une ACG présentent des troubles oculomoteurs à type de paralysie oculomotrice et de diplopie. En effet, l'artère ophtalmique est également responsable de la vascularisation des muscles oculomoteurs et des nerfs oculomoteurs via les vasa nervorum (14,15) (**FIGURE 4**).

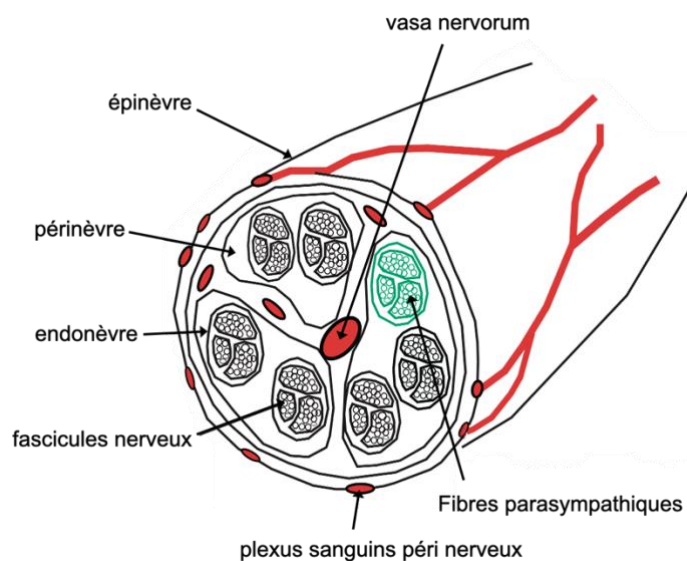


FIGURE 4 : Représentation schématique de la composition du nerf oculomoteur

Adapté de Galtrey, Neuroophthalmology 2014 (37)

D'autres manifestations peuvent être retrouvées de façon moins fréquente, par exemple un syndrome d'ischémie orbitaire avec une atteinte ischémique de toutes les composantes orbitaires, ou encore des hallucinations visuelles (14).

6. Diagnostic

Le diagnostic d'ACG repose aujourd'hui encore sur les critères établis par le collège américain de rhumatologie (ACR) en 1990 (*TABLE 1*). Ces critères sont toutefois difficiles à appliquer en pratique clinique du fait de leur manque de spécificité et de sensibilité. En ce sens, les recommandations des protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) du groupe d'étude français des artérites des gros vaisseaux (GEFA) sur l'ACG en 2017 étaient de ne pas utiliser les critères de classification d'ACG de l'ACR comme critères diagnostiques (38). L'intérêt de ces critères serait avant tout de différencier une ACG d'une autre vascularite et d'homogénéiser le diagnostic d'ACG en recherche clinique (38).

Critères	Définition
1. Âge supérieur ou égal à 50 ans	Développement de symptômes ou de signes à partir de 50 ans ou plus
2. Céphalées d'apparition récente	Céphalée nouvellement apparue ou apparition d'un nouveau type céphalée
3. Anomalie de l'artère temporale	Sensibilité de l'artère temporale à la palpation ou diminution de la pulsatilité, sans rapport avec l'artériosclérose des artères cervicales.
4. Augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS) à la première heure	VS à la première heure supérieure ou égale à 50 mm avec la méthode Westergren
5. Anomalie sur la biopsie artérielle	Pièce de biopsie artérielle montrant une vascularite caractérisée par une infiltration à prédominance de cellules mononuclées ou une inflammation granulomateuse typiquement avec des cellules géantes

TABLE 1 : Critères diagnostiques de l'ACR 1990 pour l'artérite à cellules géantes.

Un patient sera considéré comme ayant une artérite à cellules géantes si au moins 3 de ces 5 critères sont présents. La présence de 3 critères ou plus donne une sensibilité de 93,5% et une spécificité de 91 2%.

D'après Hunder et al. Arthritis Rheum 1990 (39)

La démarche diagnostique pour l'ACG repose donc encore aujourd'hui sur un algorithme diagnostique dépendant du degré de suspicion d'ACG (*FIGURE 5*) (38).

L'intérêt de cet algorithme est la prévention des complications ophtalmologiques et systémiques sévères ainsi que la mise en place la plus précoce possible d'un traitement par corticothérapie et/ou autre traitement spécifique (32).

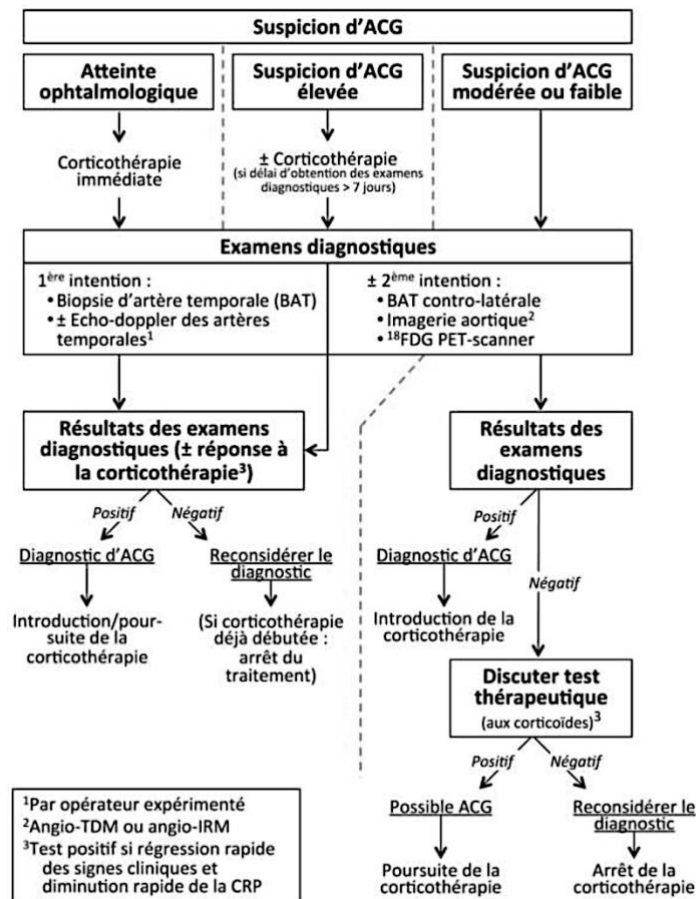


FIGURE 5 : Algorithme diagnostique d'artérite à cellules géantes selon le PANDS 2017.

D'après Mahr et al. PANDS artérite à cellules géantes (Horton) 2017 (38)

II. L'OCULOMOTRICITÉ

1. Système oculomoteur

Le système oculomoteur est constitué d'un ensemble de composantes centrales et périphériques dont la finalité est l'orientation du globe oculaire dans l'espace et le positionnement du regard.

L'oculomotricité nécessite donc une coordination des structures centrales et périphériques. Il s'organise en trois niveaux principaux :

- *Niveau effecteur* : composé de trois nerfs : oculomoteur commun (III^{ème} paire crânienne), trochléaire (IV^{ème} paire crânienne) et abducens (VI^{ème} paire crânienne) responsables de l'innervation motrice de six muscles striés oculomoteurs de chaque côté. Ils assurent la mobilité de chaque globe oculaire isolément (ductions) et des deux globes en même temps (versions et vergences).
- *Niveau central* : situé dans le tronc cérébral, il s'agit des noyaux des nerfs de l'oculomotricité et du faisceau longitudinal médian (anciennement appelée bandelette longitudinale postérieure) reliant les différents noyaux.
- *Niveau de commande* : il correspond aux centres d'intégration et de commande cortico-sous-corticaux frontaux et occipitaux.

2. Nerfs de l'oculomotricité

- III^{ème} paire crânienne (nerf oculomoteur commun)

Il s'agit du nerf de l'oculomotricité le plus volumineux. Il est constitué d'un contingent « extrinsèque » moteur qui assure l'innervation de la majorité des muscles oculomoteurs dont les muscles droit médial, droit inférieur, droit supérieur, oblique inférieur et élévateur de la paupière supérieure, ainsi qu'un contingent « intrinsèque » parasympathique avec le noyau d'Edinger-Westphal dont les fibres sont situées à la partie supérieure du nerf, innervant le muscle constricteur de l'iris responsable du myosis (**FIGURE 4**).

Le noyau de la III^{ème} paire crânienne est situé dans le tegmentum mésencéphalique à hauteur des colliculi supérieurs, dans la substance grise péri-aqueducale en avant et latéralement à l'aqueduc de Sylvius. Le nerf oculomoteur commun émerge du tronc cérébral à hauteur de la jonction ponto-mésencéphalique dans une pince vasculaire entre l'artère cérébrale postérieure au-dessus et l'artère cérébelleuse supérieure en-dessous (**FIGURE 6**). Il se dirige ensuite vers le

sinus caverneux et chemine au sein des 2/3 antérieurs de la paroi latérale du sinus (**FIGURE 6-b**). À la sortie du sinus caverneux, il se dirige vers l'orbite via la fissure orbitaire supérieure dans laquelle il se divise en deux branches : une supérieure innervant les muscles droit supérieur, droit médial, élévateur de la paupière supérieure, et une inférieure innervant les muscles droit inférieur et oblique inférieur (**FIGURE 7**). Lors d'une atteinte d'une ou de deux branches, on parle de « III extrinsèque ». L'atteinte du contingent parasympathique, « III intrinsèque », est à l'origine d'une atteinte pupillaire car il innerve le muscle constricteur de l'iris.

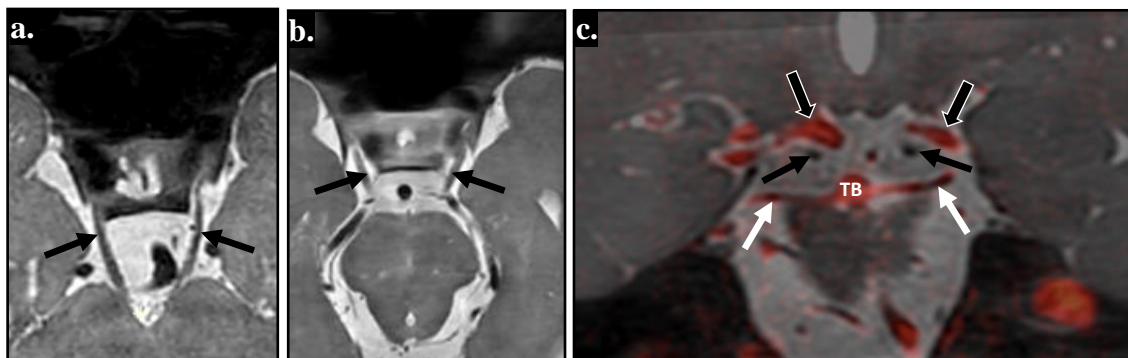


FIGURE 6 : IRM haute résolution (0.6mm isotropique) avec séquence pondérée en densité protonique T2 à hauteur du pont illustrant le segment cisternal de la III^{ème} paire crânienne dans le plan axial (a et b). III^{ème} paire crânienne (flèches noires) dans son segment cisternal (a) et à son entrée dans le sinus caverneux (b). Co registration-fusion des séquences 3D PDT2 et angio-IRM injectée dans le plan coronal illustrant les rapports entre la III^{ème} paire crânienne et le polygone de Willis (c) : artères cérébrales postérieures (flèches blanches), artères cérébelleuses supérieures (flèches noires à contours blancs) et la III^{ème} paire crânienne (flèches noires).

Remerciements : Service d'imagerie de la Fondation Adolphe de Rothschild

La III^{ème} paire crânienne présente une vascularisation complexe dont la provenance dépend du segment considéré (40,41) (**FIGURE 7**):

- À son origine, elle est vascularisée par des rameaux de l'artère cérébrale postérieure, des artères thalamo-perforantes issues de l'artère cérébrale postérieure et des perforantes du tronc cérébral,

- Dans la loge caverneuse, elle est vascularisée par le tronc inféro-latéral (artère inférieure du sinus caverneux) et le tronc méningo-hypophysaire issu de l'artère carotide interne,
- Dans l'orbite, elle est vascularisée par une branche de l'artère ophtalmique pour la branche supérieure et d'une branche de l'artère musculaire inférieure pour la branche inférieure.

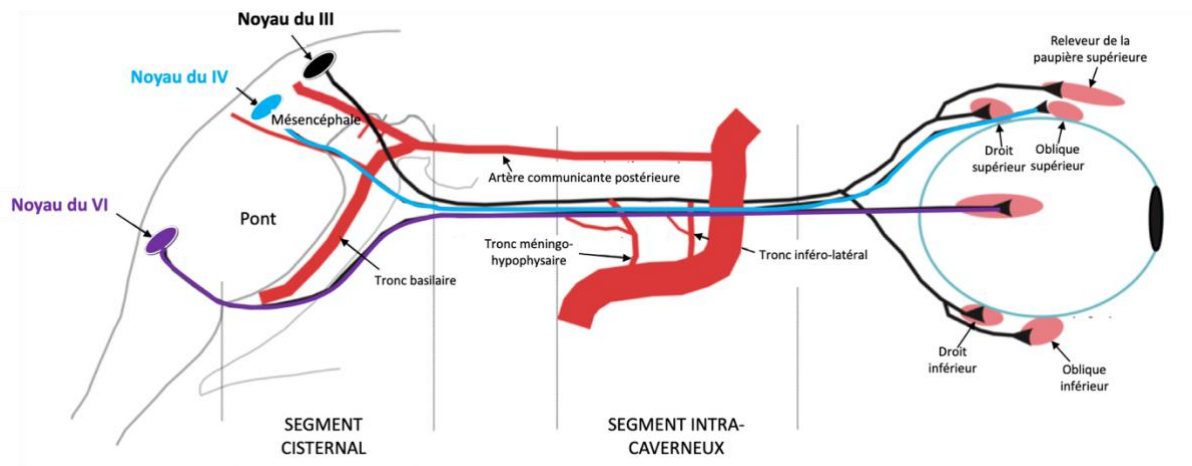


FIGURE 7 : Représentation schématique de la vascularisation des III^{ème}, IV^{ème} et VI^{ème} paires crâniennes.

Adapté de Galtrey et al., Neuro-ophtalmology 2015 (37)

- IV^{ème} paire crânielle (nerf trochléaire)

Ce nerf est de plus petite taille que la III^{ème} paire crânielle, avec un seul contingent moteur destiné au muscle oblique supérieur. Son noyau se situe à la partie moyenne du tegmentum mésencéphalique à hauteur des colliculi inférieurs, en dessous et dans le prolongement des noyaux de la III^{ème} paire crânielle (**FIGURE 8**). Il contourne la paroi externe de l'aqueduc de Sylvius, croise la ligne médiane, puis sort postérieurement sous le colliculus inférieur en direction de la citerne ambiante, contourne le pédoncule cérébelleux supérieur et le pédoncule cérébral au-dessus de l'artère cérébelleuse supérieure, puis perfore la paroi latérale du sinus caverneux, en dessous de la III^{ème} paire crânielle. Il enjambe ensuite la III^{ème} paire crânielle et se dirige vers l'orbite via la partie haute de la fissure orbitaire supérieure, en dehors de

l'anneau de Zinn, et rejoint rapidement le muscle oblique supérieur dans l'orbite supéro-médiale (42).

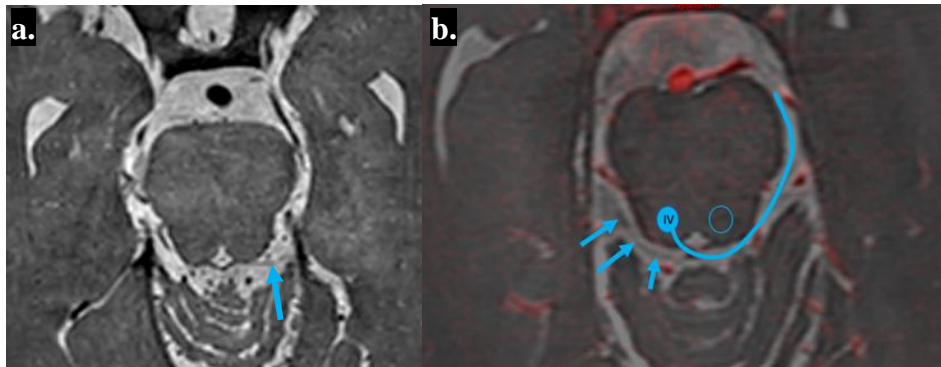


FIGURE 8 : IRM haute résolution (0.6mm isotropique) en séquence pondérée en densité protonique T2 dans le plan axial à hauteur du pont (a) avec co-registation-fusion avec une angio-IRM injectée. Représentation schématique du trajet de la IV^{ème} paire crânienne (flèches bleues) dans son segment cisternal, des noyaux de la IV^{ème} paire crânienne (disque et cercle bleus).

Remerciements : Service d'imagerie de la Fondation Adolphe de Rothschild, Paris

La vascularisation de la IV^{ème} paire crânienne dépend du niveau considéré (41) (**FIGURE 7**) :

- Dans son segment intracrânien proximal, elle reçoit des collatérales des branches du tronc basilaire en particulier de l'artère cérébelleuse supérieure puis des branches du tronc inféro-latéral et/ou de l'artère tentorielle marginale issue du tronc méningo-hypophysaire.
- Dans son segment intra-caverneux, elle reçoit des branches de l'ACI, de l'artère ethmoïdale postérieure et/ou de l'artère ophtalmique.
- Dans son segment distal, elle est vascularisée par l'artère de la fissure orbitaire supérieure.

- VI^{ème} paire crânienne (nerf abducens)

Comme la IV^{ème} paire crânienne, la VI^{ème} paire crânienne n'a qu'une fonction motrice pour le muscle droit latéral. Son noyau se situe dans la partie caudale et postérieure du pont en regard d'une protubérance du plancher du quatrième ventricule appelé le colliculus du nerf facial

(FIGURE 9-a). Elle émerge ensuite en regard du sillon bulbo-protubérantiel et se dirige dans la citerne pré-pontique avec un trajet ascendant jusqu'au canal de Dorello entre le clivus et l'apex pétreux avant de rejoindre le sinus caverneux dans lequel elle chemine à la face latérale de l'ACI, en dedans et en dessous de la IV^{ème} paire crânienne. Elle sort ensuite du crâne par la fissure orbitaire supérieure, à la partie inférieure et externe de l'anneau de Zinn, en dehors des deux branches de la III^{ème} paire crânienne. Elle présente un court segment orbitaire à la face profonde du muscle droit latéral qu'elle pénètre dans sa partie médiane.

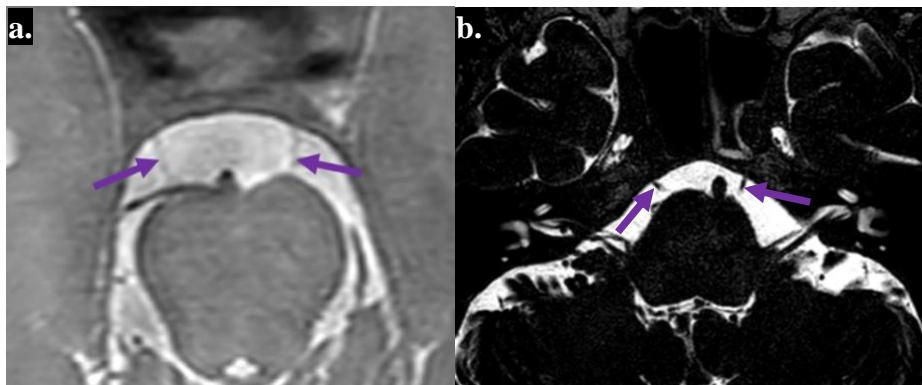


FIGURE 9 : IRM 3 Tesla, coupes axiales avec séquences 3D pondérée en T2 avec saturation du signal de la graisse, résolution de 0.6mm isotropique à hauteur du pont (a) et pondérée en T2 DRIVE (*driven equilibrium*), résolution de 0.7mm isotropique à hauteur de la jonction bulbo-pontique (b). Visualisation de la VI^{ème} paire crânienne dans son segment cisternal (a) et juste avant son passage dans le canal de Dorello (b) (flèches violettes)

Remerciements : Service d'imagerie de la Fondation Adolphe de Rothschild, Paris

Là aussi, la vascularisation de la VI^{ème} paire crânienne dépend du niveau considéré (41) (FIGURE 7):

- Son segment cisternal est vascularisé par des branches perforantes du tronc basilaire dans sa partie proximale puis par l'artère dorso-clivale issue du tronc méningo-hypophysaire et des branches antérieures et postérieures du tronc inféro-latéral.
- Dans le sinus caverneux, elle est vascularisée par des branches de l'ACI qui cheminent à l'intérieur de celui-ci, et/ou par des branches de l'artère ophtalmique (24).

3. Muscles oculomoteurs

Il existe trois paires de muscles oculomoteurs antagonistes dans chaque orbite : une paire de muscles droits horizontaux (médial et latéral), une paire de muscles droits verticaux (supérieur et inférieur) et une paire de muscles obliques (supérieur et inférieur) (**FIGURE 10**). Les muscles droits s'insèrent en arrière à l'extrémité de la pyramide orbitaire sur le tendon de Zinn, structure fibreuse pourvue de deux orifices permettant le passage d'éléments vasculo-nerveux : le canal optique pour le nerf optique et l'anneau de Zinn pour les segments orbitaires des III^{ème} et VI^{ème} paires crâniennes, le nerf nasal et la racine sympathique du ganglion ciliaire à leur sortie de la fissure orbitaire supérieure. En avant, les quatre muscles droits sont attachés à la sclère antérieure près de la cornée. Les deux muscles obliques cheminent à la face médiale de l'orbite, et s'insèrent sur la sclérotique postérieure à la partie temporale du globe. La contraction des muscles droits tire le globe vers l'arrière et vers le nez, et la contraction des muscles obliques tire le globe oculaire vers l'avant et vers le nez.

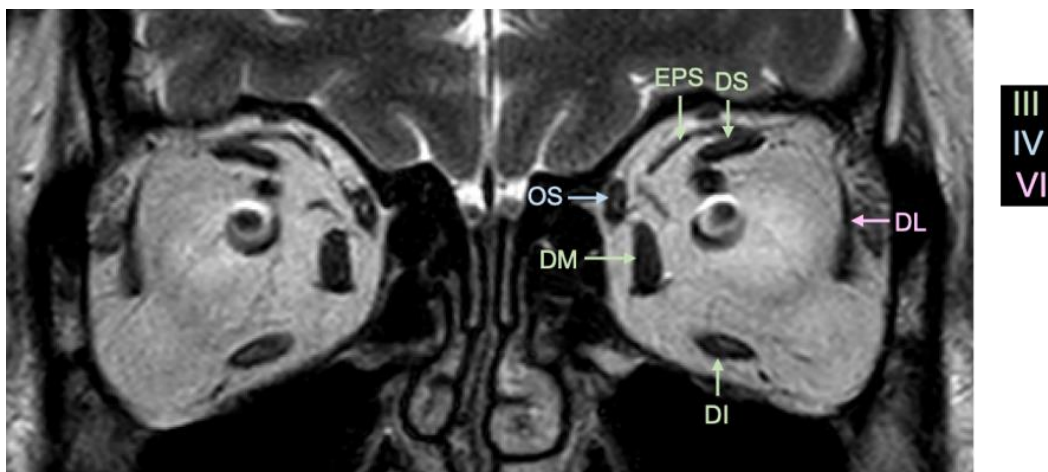


FIGURE 10 : IRM 3 Tesla avec séquence pondérée en T2 en écho de spin, coupe coronale avec une résolution de 2mm. Représentation des muscles oculomoteurs. DI : droit inférieur, DL : droit latéral, DM : droit médial, DS : droit supérieur, OS : droit supérieur, EPS : élévateur de la paupière supérieure. Innervation par la III^{ème} (en vert), IV^{ème} (en bleu) ou VI^{ème} paire crânienne (en rose). Le muscle oblique inférieur n'est pas visible sur cette coupe.

Remerciements : Service d'imagerie de la Fondation Adolphe de Rothschild, Paris

4. Vascularisation orbitaire

- Artère ophtalmique (AO)

L'artère ophtalmique est une des branches terminales de l'artère carotide interne (ACI). Elle naît le plus souvent de la face antéro-médiale de l'ACI juste après son émergence de la loge caverneuse (**FIGURE 11**). Chez environ 4% des sujets, l'AO peut naître de l'artère méningée moyenne via une anastomose entre l'artère lacrymale et la branche orbitaire de l'artère méningée moyenne, présente au cours de la vie fœtale et involuant normalement après la naissance (43).

Le trajet de l'artère ophtalmique est composé de trois segments :

- *Intracrânien* : court, depuis son émergence dans le sinus caverneux jusqu'à son entrée dans le canal optique où elle chemine à la face inférieure du nerf optique.
- *Intra-canalair*e : dans le canal optique à la face inférieure du nerf optique.
- *Intra-orbitaire* : long, à la sortie du canal optique, l'AO pénètre dans le cône orbitaire en traversant, comme le nerf optique (NO), la bandelette supéro-médiale du tendon de Zinn. Dans la partie postérieure du cône, l'AO est située en dehors du nerf optique, au-dessus de la veine ophtalmique inférieure qui la sépare du muscle droit inférieur, en dedans de la branche inférieure de la III^{ème} paire crânienne, au-dessous du muscle droit supérieur. Ensuite, elle croise le nerf optique en passant au-dessus et se dirige vers la partie interne de l'orbite. Puis, l'AO sort du cône musculo-aponévrotique en passant entre les muscles oblique supérieur et droit médial et se dirige vers l'angle supéro-interne de l'orbite pour sortir de la cavité orbitaire en perforant le septum orbitaire 10 mm au-dessus du tendon canthal médial. Moins fréquemment, l'AO reste intra-conique, longe le bord inférieur du muscle oblique supérieur, passe sous la trochlée et se termine dans l'angle supéro-interne.

L'artère ophtalmique donne naissance à plusieurs branches :

- *Les artères à destinée optique* : l'artère centrale de la rétine (ACR), les artères ciliaires longues ou courtes que nous allons revoir.
- *Des branches frontales et l'artère angulaire* qui sont ses branches terminales.
- *Les branches collatérales*, nombreuses (10 à 19).
- *Les artères à destinée annexielles* : l'artère supra-orbitaire, les artères ethmoïdales, les artères lacrymales, les artères musculaires dont la principale l'artère musculaire inférieure (qui donne des branches vascularisant le droit inférieur, le droit médial et l'oblique inférieur) et palpébrales.

- Artère centrale de la rétine (ACR)

Il s'agit de la principale source de vascularisation rétinienne : elle vascularise la couche superficielle des fibres nerveuses rétinienne (44). Elle naît de l'artère ophtalmique, de façon séparée dans 37.5% des cas, d'un tronc commun avec une des artères ciliaires postérieures dans 59.5% des cas et plus rarement avec d'autres branches de l'artère ophtalmique (43) (**FIGURE 11**). L'ACR pénètre l'enveloppe méningée du nerf optique à sa face inférieure à 5 à 15mm du globe oculaire, chemine dans les espaces méningés péri-optiques puis chemine au sein du nerf optique jusqu'à la papille où elle se divise en ses branches terminales inférieure et supérieure puis temporale et nasale assurant la vascularisation des quatre quadrants rétinien (**FIGURE 11**).

- Artères ciliaires postérieures

Les artères courtes ciliaires postérieures (ACCP) : nombreuses (10 à 20), grêles, elles naissent généralement de l'artère ophtalmique et pénètrent le globe en traversant la sclère autour de la papille ; elles vascularisent la choroïde péri-papillaire et assurent la vascularisation de la papille à l'exception de sa couche superficielle (**FIGURE 11**). La confluence de certaines branches des

ACCP forme le cercle artériel de Zinn-Haller : un cercle artériel microscopique au sein des espaces scléreaux péri-papillaires.

Les artères ciliaires postérieures longues participent à la formation du grand cercle artériel de l'iris. Leur nombre varie de 2 à 4 suivant les auteurs : une artère ciliaire longue latérale en dehors du nerf optique, qui suit sa face latérale pour perforer la sclère 4 mm en dehors de la papille et une artère ciliaire longue médiale qui longe la face interne du nerf optique et perfore la sclère en dedans de la papille. Elles assurent la vascularisation de l'iris, du corps ciliaire et de la région antérieure de la choroïde.

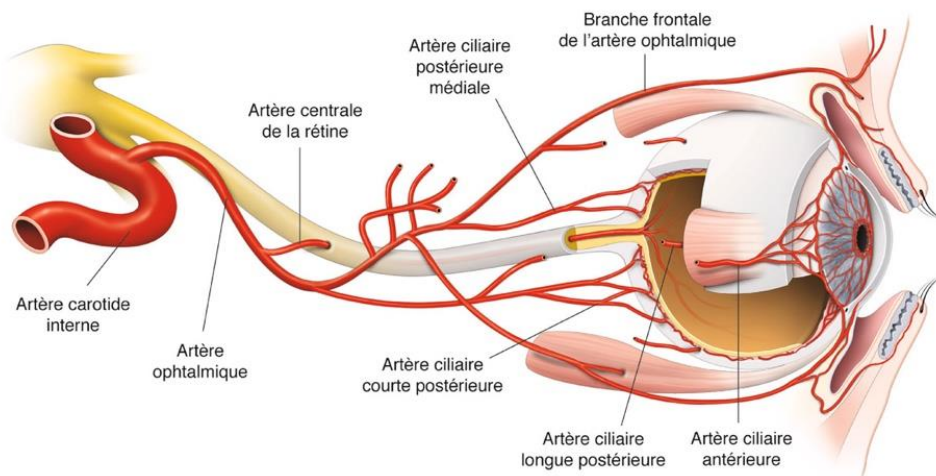


FIGURE 11 : Vascularisation artérielle du nerf optique et de la rétine. La vascularisation du nerf optique vient essentiellement de l'artère ophtalmique. L'artère centrale de la rétine entre dans le nerf optique environ 1 cm avant le globe oculaire et vascularise la rétine superficielle. La rétine profonde est vascularisée par les artères choroïdiennes venant des artères ciliaires postérieures. La partie postérieure du nerf optique est vascularisée par des plexus piaux venant de petites branches provenant de l'artère ophtalmique en arrière et des artères ciliés postérieures en avant.

A. Labbé, Anatomie de la tête et de la portion antérieure du nerf optique, EMC, 2014

Ainsi, la vascularisation papillaire provient essentiellement des artères ciliaires courtes postérieures, excepté pour la couche superficielle des fibres nerveuses dont la vascularisation provient de l'artère centrale de la rétine.

III. L'IMAGERIE DANS L'ACG

Depuis des années, le diagnostic d'ACG reposait essentiellement, sur l'analyse histologique d'une pièce de biopsie des artères temporales. Néanmoins, l'apparition et le développement de techniques d'imagerie de plus en plus performantes ont contribué à remettre en cause ce paradigme. En effet, les dernières recommandations de l'EULAR reconnaissent l'intérêt de l'imagerie en première ligne dans le diagnostic initial avec en particulier l'échographie-doppler couleur (EDC), la tomodensitométrie (TDM) couplée ou non à la tomographie à émission de positrons au 18 fluoro-désoxy-glucose (¹⁸TEP) et l'IRM.

1. L'échographie-doppler couleur (EDC)

L'EDC est une modalité de choix pour l'étude vasculaire puisqu'elle permet une analyse morphologique submillimétrique simultanée de la paroi et de la lumière artérielle (46). Dans l'ACG, les artères temporales superficielles sont très fréquemment atteintes et constituent une cible très utile pour établir le diagnostic. Superficielles, elles sont cliniquement palpables, aisément repérables et accessibles à l'EDC. L'EDC est une technique disponible, peu coûteuse et non irradiante. De nombreuses études ont montré son intérêt lors du diagnostic de l'ACG. Le signe le plus caractéristique est un épaissement hypo-échogène de la paroi artérielle : « signe du halo » dont la sensibilité et la spécificité sont de respectivement 77% et 96% (47,48) (**FIGURE 12**). Néanmoins, les performances diagnostiques de l'EDC sont limitées par son caractère opérateur dépendant et relativement spécialisé. Ainsi, une étude multicentrique sur 185 patients a montré les bénéfices de l'échographie pour sensibiliser le diagnostic mais pas pour remplacer la biopsie des artères temporales (49). L'atteinte segmentaire de l'ACG est également susceptible de conduire à des faux négatifs si l'étude vasculaire n'est pas suffisamment exhaustive.

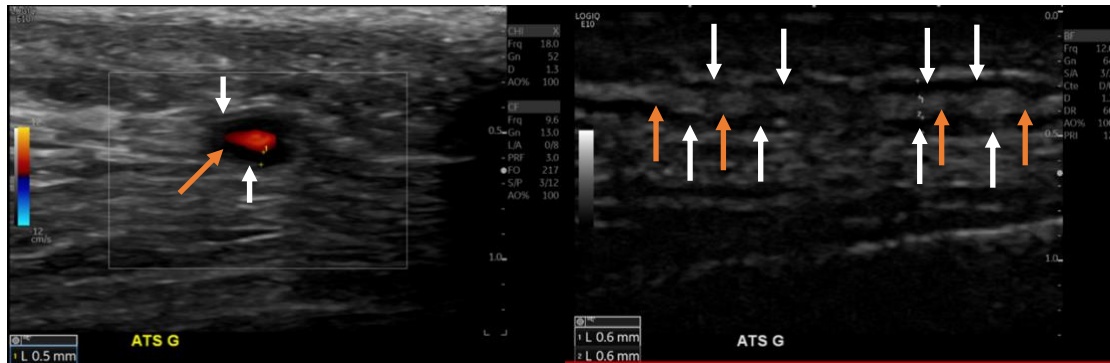


FIGURE 12 : Images d'écho-doppler couleur caractéristiques d'ACG : signe du « halo » hypoéchogène incompressible (flèches blanches) autour de l'artère temporale superficielle gauche (flèches orange)

Remerciements : Service d'imagerie de la Fondation Adolphe de Rothschild, Paris

2. La TDM et la TEP au ^{18}F FDG

L'angiographie-TDM a une place prépondérante dans le bilan diagnostique des vascularites des artères de gros et moyens calibres puisqu'elle permet simultanément une analyse de la lumière artérielle et une quantification des sténoses lumenales. Elle permet également une analyse de la paroi artérielle en identifiant un épaississement et parfois une prise de contraste pariétale (46). Le couplage de la TDM à la médecine nucléaire permet d'ajouter une information métabolique aux données anatomiques. Une hyperfixation du ^{18}F FDG sur la paroi artérielle est en effet en faveur d'un processus inflammatoire (50). Dans l'ACG, l'atteinte la plus communément décrite est une hyperfixation linéaire ou segmentaire de l'aorte et de ses principales branches mais également des artères temporales superficielles (46,51) (**FIGURE 13**). Une récente méta-analyse montre des sensibilités et spécificités poolées de la TEP- ^{18}F FDG respectivement évaluées à 89.5% et 97.7% (52). La TEP- ^{18}F FDG reste néanmoins une modalité peu disponible, irradiante, et présente l'inconvénient de rester positive même après la résolution des symptômes, ce qui complique le suivi de l'efficacité thérapeutique (52).

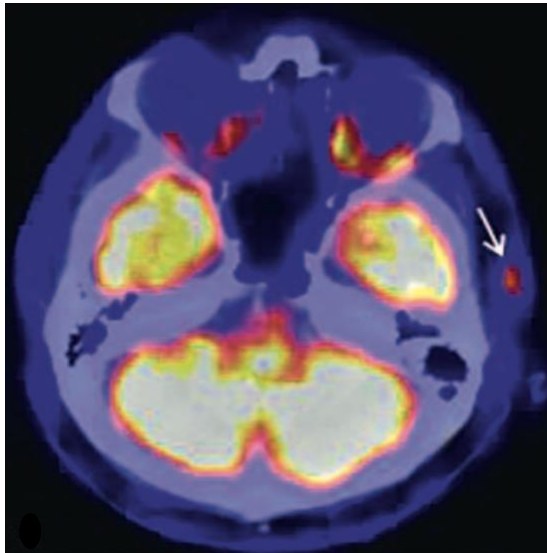


FIGURE 13 : Coupe axiale d'une TEP au ^{18}F FDG couplée à une TDM à hauteur des pyramides pétreuses montrant une fixation du ^{18}F FDG sur les parois épaissies de l'artère temporale superficielle gauche (flèche blanche),
D'après Imaging in Large Vessel Vasculitides, Guggenberger et Bley, Fortschr Röntgenstr, 2019 (52)

3. L'IRM encéphalique et de paroi artérielle

L'IRM est une modalité d'imagerie de choix pour l'analyse morphologique simultanée de la lumière et des parois artérielles, y compris les artères intra-crâniennes et extra-crâniennes superficielles (46,53). En effet, ces dernières années, les avancées technologiques et la démocratisation des IRM à haut champ (3 Tesla) ont permis le développement de l'IRM de paroi artérielle. En 2017, le groupe d'étude de l'imagerie de paroi de la société américaine de neuroradiologie (ASN) a émis des recommandations à ce sujet (54). Elles reposent sur l'utilisation de séquences tridimensionnelles pulsées avec une résolution infra-millimétrique isotropique, une annulation du signal du sang (« black blood » ou « sang noir »), de l'eau et de la graisse (54). Cette séquence adaptée à l'étude de la paroi artérielle doit être effectuée avant puis après injection de produit de contraste (chélates de gadolinium) et être couplée à une angio-IRM du polygone de Willis et une séquence tridimensionnelle pondérée en T2 en haute résolution afin d'étudier la nature de l'épaississement pariétal (54).

L'IRM de paroi artérielle est alors en mesure d'identifier des épaississements pariétaux et des prises de contraste dont la morphologie peut fortement orienter vers une atteinte inflammatoire, en particulier, lorsque ces derniers sont circonférentiels (6,46,53,55) (**FIGURE 14 et 15**).

L'IRM permet également la visualisation des modifications inflammatoires péri-vasculaires des artères extra-crâniennes ainsi que les éventuelles complications parenchymateuses dans les territoires vascularisés par l'artère pathologique (46) (**FIGURE 14 et 15**).

L'importance de l'atteinte inflammatoire en IRM peut être quantifiée en fonction de l'importance de l'épaississement mural et de la prise de contraste pariétale comme cela a été proposé par l'équipe de *Klink et al.* en 2014 qui classe cette atteinte inflammatoire selon 4 grades (4) (**FIGURE 14**) :

- Stade 0 : pas d'épaississement ni de rehaussement pariétal.
- Stade 1 : pas d'épaississement mais discret rehaussement pariétal.
- Stade 2 : épaississement et rehaussement pariétal significatifs.
- Stade 3 : important épaississement et important rehaussement pariétal et péri-vasculaire.

Dans cette classification que nous utiliserons par la suite, les stades 0 et 1 sont considérés comme physiologiques, alors que les stades 2 et 3 sont considérés comme correspondant à une inflammation pariétale active (4) (**FIGURE 14**).

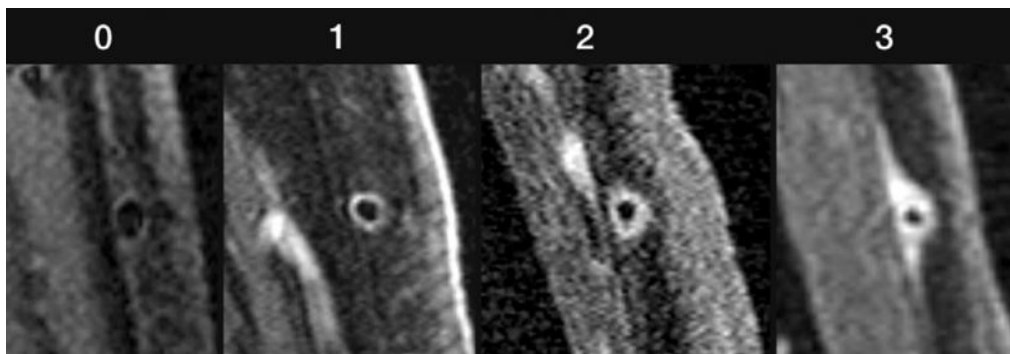


FIGURE 14 : Score radiologique de l'inflammation pariétale des branches frontales des artères temporales superficielles sur une IRM haute résolution injectée, séquences axiales pondérées en T1 en écho de spin avec saturation du signal de la graisse. L'inflammation pariétale est gradée de 0 à 4 selon l'importance de l'épaississement mural et de la prise de contraste pariétale.

D'après Klink et al, Radiology Décembre 2014 (4)

Si l'aspect de l'atteinte inflammatoire en IRM n'est pas spécifique de l'ACG, sa distribution peut en revanche se révéler dans certains cas très évocatrice: par exemple dans l'ACG, l'atteinte des artères temporales superficielles et/ou des artères ophtalmiques est très évocatrice (7,17) (**FIGURE 15**).

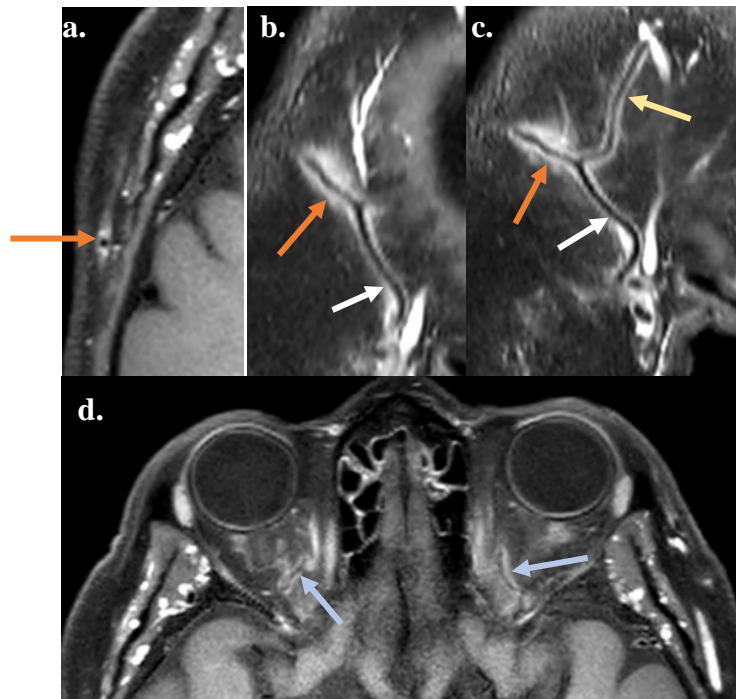


FIGURE 15 : IRM 3 Tesla en haute résolution injectée pondérée en T1 en écho de spin avec saturation du signal de la graisse en coupe axiales (a et d) et en reconstructions curvilignes sagittales (b et c) des artères temporales superficielles (a, b et c) et ophtalmiques (d) chez une patiente de 72 ans avec une ACG prouvée histologiquement. Inflammation pariétale avec prise de contraste et épaissements pariétaux de la branche frontale de l'artère temporale superficielle droite (flèches orange) (a), les artères temporales superficielles gauche (b) et droite (c) (flèches blanches) incluant ses branches frontale (flèches orange) et pariétale (flèche jaune) (b et c) et des artères ophtalmiques (flèches bleues) (d).

Remerciements : Service d'imagerie de la Fondation Adolphe de Rothschild, Paris

À la différence de l'échographie, l'IRM permet une étude concomitante de l'ensemble des artères à destinée cranio-encéphalique et donc une étude plus exhaustive de ces dernières, sensibilisant ainsi la recherche d'ACG (46,47). Les sensibilités et spécificités de l'IRM sont évaluées à respectivement 73 et 88% (52). L'amélioration des techniques et l'optimisation des

séquences permettent d'augmenter continuellement les performances de l'IRM : ainsi, une étude récente a montré que l'utilisation de séquences tridimensionnelles optimisées pour l'imagerie de paroi permettait d'obtenir des sensibilités et spécificités de respectivement 80% et 100%, performances diagnostiques au moins équivalentes à la BAT (7).

L'IRM a donc aujourd'hui sa place dans le diagnostic d'ACG comme cela a été confirmé par les dernières recommandations de l'EULAR (12,46) (**TABLE 2**).

	Niveau de preuve	Niveau d'accord
1 Chez les patients suspects d'ACG, une imagerie précoce est recommandée en complément des critères cliniques pour le diagnostic d'ACG, en tenant compte l'expertise du centre et de la disponibilité rapide de la technique d'imagerie. L'imagerie ne doit pas retarder le traitement.	1	9.2 (2.1) 90% ≥ 8
2 Chez les patients ayant une forte suspicion clinique d'ACG et une imagerie positive, le diagnostic d'ACG peut être fait sans autre test diagnostique (biopsie ou autre). Chez les patients avec une faible probabilité clinique d'ACG et un test d'imagerie négatif le diagnostic d'ACG peut être considéré improbable. Dans les autres situations d'autres investigations sont nécessaires.	2	9.4 (1.0) 90% ≥ 8
3 L'échographie des artères temporales et/ou axillaires est recommandée en première intention chez les patients suspect d'ACG. Un signe du halo incompressible est le signe échographique le plus évocateur d'ACG.	1	9.7 (0.6) 100% ≥ 8
4 L'IRM haute résolution des artères temporales peut être utilisée pour le diagnostic d'ACG en évaluant l'inflammation pariétale artérielle si l'échographie n'est pas disponible ou non conclusive.	2	9.2 (1.1) 90% > 8

TABLE 2 : Extrait des 12 recommandations EULAR pour l'utilisation de l'imagerie dans les vascularites des vaisseaux de gros calibre en pratique clinique

D'après de Dejaco C et al., Ann Rheum Dis 2018 (56)

4. Imagerie des atteintes ophtalmologiques

Le développement et l'optimisation de l'IRM de paroi artérielle permet une analyse vasculaire fine et précise. Elle est utilisée pour la détection de l'atteinte inflammatoire des parois des branches frontales et pariétales des artères temporales superficielles et des artères occipitales (5,8,55). Pour autant, nous avons vu que l'artère temporale superficielle n'est pas l'unique cible

de l'ACG. En effet, les manifestations ophtalmologiques de l'ACG en font toute la gravité et l'atteinte de l'artère ophtalmique est largement décrite (14,15,24,57,58). Une récente étude a montré des sensibilités et spécificités de 100% pour la détection de l'origine artéritique d'une NOIAA en montrant une atteinte inflammatoire des parois de l'artère ophtalmique (17) (**FIGURE 16**).

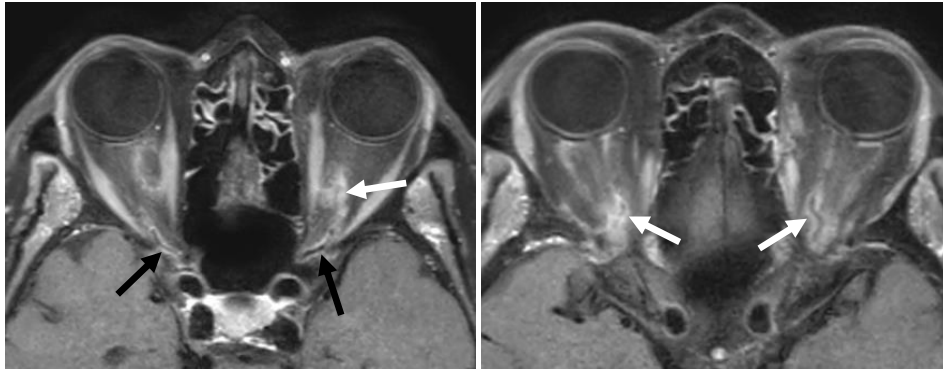


FIGURE 16 : IRM 3 Tesla en haute résolution injectée pondérée en T1 en écho de spin avec saturation du signal de la graisse en coupe axiales chez une patiente de 77ans à gauche et une patiente 73ans (à droite) avec ACG prouvée histologiquement. Artère ophtalmique dans le canal optique (flèches noires) et intra-orbitaire en regard de la boucle au-dessus du nerf optique (flèches blanches) avec une inflammation de grade 2 en intra-canalair et de grade 3 en intra-orbitaire.

Remerciements : Service d'imagerie de la Fondation Adolphe de Rothschild, Paris

Nous avons vu que l'IRM avait toute sa place pour identifier l'atteinte inflammatoire des artères extra-crâniennes mais également de l'atteinte de l'artère ophtalmique.

Toutefois, nous avons vu dans le premier chapitre que les manifestations ophtalmologiques de l'ACG ne se résument pas à l'atteinte afférente des voies visuelles. Il existe en effet une atteinte ophtalmologique efférente de l'ACG, certes plus rare mais réelle à type de diplopie supposée secondaire à une atteinte des nerfs de l'oculomotricité, notamment les III^{ème} et VI^{ème} paires crâniennes (14,15,58). La résolution spatiale submillimétrique de l'IRM permet une étude morphologique précise des nerfs de l'oculomotricité dans leurs segments intra- et

extracrâniens (59). Il existe en effet de nombreuses données de la littérature décrivant une atteinte des paires crâniennes d'origine tumorale, infectieuse, inflammatoire ou autre (59–65). L'IRM telle qu'elle est réalisée pour l'étude des parois intracrâniennes nous semble être un outil intéressant pour l'identification de cette atteinte visuelle efférente dans l'ACG. C'est ce que nous avons essayé de montrer dans notre étude.

Celle-ci a été soumise dans le journal *European Radiology* en juillet 2020.

B. ÉTUDE MENÉE: ARTICLE

High-Resolution MRI demonstrates signal abnormalities of the 3rd cranial nerve in Giant-Cell Arteritis patients with 3rd cranial nerve impairment.

Sandy Mournet, MD¹, Thomas Sené, MD², Frédérique Charbonneau, MD¹, Guillaume Poillon, MD¹, Catherine Vignal, MD³, Gaëlle Clavel, MD, PhD², Kevin Zuber, MD⁴, Julien Savatovsky, MD¹, Augustin Lecler, MD, PhD¹

1. Department of Neuroradiology, Foundation Adolphe de Rothschild Hospital, Paris, France
2. Department of Internal Medicine, Foundation Adolphe de Rothschild Hospital, Paris, France
3. Department of Neuro-Ophthalmology, Foundation Adolphe de Rothschild Hospital, Paris, France
4. Department of Clinical Research, Foundation Adolphe de Rothschild Hospital, Paris, France

Corresponding author: Augustin Lecler, MD, PhD, Department of Neuroradiology, Foundation Adolphe de Rothschild Hospital, 29 rue Manin, 75019 Paris, France. Mail to alecler@for.paris. Phone: +00 33 1 48 03 64 01. Fax: +00 33 1 48 03 65 15

Financial Support: None

Manuscript type: Original Research

Word Count: Abstract: 298 words; Total: 2703 words.

Acknowledgement section: Laura McMaster provided professional English-language medical editing of this article.

European Radiology

High-Resolution MRI demonstrates signal abnormalities of the 3rd cranial nerve in Giant-Cell Arteritis patients with 3rd cranial nerve impairment.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	EURAD-20-03190
Full Title:	High-Resolution MRI demonstrates signal abnormalities of the 3rd cranial nerve in Giant-Cell Arteritis patients with 3rd cranial nerve impairment.
Article Type:	Original Article
Funding Information:	
Abstract:	<p>Objective: To determine the sensitivity and specificity of high resolution (HR) MRI for detecting signal abnormalities of cranial nerves (CN) in giant cell arteritis (GCA) patients presenting with diplopia.</p> <p>Methods: This IRB-approved retrospective single-center study included GCA patients who underwent 3T-HR MRI from December 2014 to January 2020. Two radiologists, blinded to all data, individually assessed for the presence of enhancement of the 3rd, 4th and/or 6th CN on post-contrast HR imaging and high-signal intensity on HR T2-WI, for signal abnormalities of extraocular muscles and the brainstem, and for inflammatory changes of the ophthalmic and extracranial arteries. A Fisher's Exact test was used to compare patients with or without diplopia.</p> <p>Results: 64 patients (42/64 (66%) women and 22/64 (34%) men, mean age 76.3 +/- 8 years) were included. 14/64 (21.9%) presented with diplopia. 3rd CN enhancement was detected in 7/8 (87.5%) patients with 3rd CN impairment, as compared to no patients with 4th or 6th CN impairment or to patients without diplopia, p<0.001. 3rd CN abnormal high-signal intensity on HR T2-WI was detected in 4/5 (80%) patients with 3rd CN impairment versus none of other patients, p<0.001.</p> <p>Sensitivity, specificity, predictive positive value and negative predictive value for detecting 3rd CN signal abnormalities were of 0.88, 1, 1 and 0.99 and 0.8, 1, 1 and 0.98 for post-contrast HR imaging and HR T2-WI, respectively.</p> <p>Conclusions: HR MRI had excellent diagnostic sensitivity and specificity when detecting signal abnormalities of the 3rd CN in GCA patients presenting with 3rd CN impairment.</p>
Corresponding Author:	Sandy Mournet Foundation Adolphe de Rothschild Hospital FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Foundation Adolphe de Rothschild Hospital
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Sandy Mournet
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	<p>Sandy Mournet</p> <p>Thomas Sené, MD</p> <p>Frédérique Charbonneau, MD</p> <p>Guillaume Poillon, MD</p> <p>Catherine Vignal, MD</p> <p>Gaëlle Clavel, MD, PhD</p> <p>Kévin Zuber, MD</p> <p>Julien Savatovsky, MD</p> <p>Augustin Lecler, MD, PhD</p>

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

ABBREVIATED TITLE PAGE

Manuscript Title:

High-Resolution MRI demonstrates signal abnormalities of the 3rd cranial nerve in Giant-Cell Arteritis patients presenting with 3rd cranial nerve impairment.

Manuscript type: Original Research

Summary Statement:

High-resolution MRI is highly specific and sensitive to detect signal abnormalities of the 3rd cranial nerve in giant cell arteritis (GCA) patients presenting with 3rd cranial nerve impairment.

Key points:

- Third cranial nerve enhancement was detected in all patients with 3rd cranial nerve impairment except for one with transient diplopia.
- The “check mark sign” might be useful to identify 3rd cranial nerve signal abnormalities in the orbit.
- No signal abnormalities of the 4th or 6th cranial nerves could be detected on high-resolution MRI.

Key words:

- Giant cell arteritis
- Magnetic Resonance Imaging
- Third cranial nerve

Abbreviations and Acronyms:

- AION: anterior ischemic optic neuropathy
- GCA: giant cell arteritis
- MRI: magnetic resonance imaging
- HR MRI: high-resolution magnetic resonance imaging
- WI: weighted imaging

ABSTRACT

Background: Diplopia occurs in 1 to 19% of patients with Giant cell arteritis (GCA), mostly due to cranial nerve impairment.

Objective: To determine the sensitivity and specificity of high resolution (HR) MRI for detecting signal abnormalities of cranial nerves in GCA patients presenting with diplopia.

Materials and Methods: This IRB-approved retrospective single-center study included GCA patients who underwent 3T HR MRI from December 2014 to January 2020. Two radiologists, blinded to all data, individually analyzed imaging. Discrepancies were resolved by consensus with a senior neuroradiologist. They assessed the presence of enhancement of the 3rd, 4th and/or 6th cranial nerves on post-contrast HR imaging and high-signal intensity on HR T2-WI as well as for the presence of signal abnormalities of extraocular muscles, of the brainstem and of inflammatory changes of the ophthalmic and extracranial arteries. A Fisher's Exact test was used to compare patients with or without diplopia.

Results: 64 patients (42/64 (66%) women and 22/64 (34%) men, mean age 76.3 +/- 8 years) were included. 14/64 (21.9%) presented with diplopia. 3rd cranial nerve enhancement was detected in 7/8 (87.5%) patients with 3rd cranial nerve impairment, all with a fixed impairment, as compared to no patients with 4th or 6th cranial nerve impairment or to patients without diplopia, $p < 0.001$. 3rd cranial nerve abnormal high-signal intensity on HR T2-WI was detected in 4/5 (80%) patients with 3rd cranial nerve impairment versus none of other patients, $p < 0.001$. Sensitivity, specificity, predictive positive value and negative predictive value for detecting 3rd cranial nerve signal abnormalities were of 0.88, 1, 1 and 0.99 and 0.8, 1, 1 and 0.98 for post-contrast HR imaging and HR T2-WI, respectively.

Conclusions: HR MRI had excellent diagnostic sensitivity and specificity when detecting signal abnormalities of the 3rd cranial nerve in GCA patients presenting with 3rd cranial nerve impairment.

INTRODUCTION

Giant cell arteritis (GCA) is the most common form of vasculitis of large- and medium-sized arteries in people older than 50(1,2). Histological features of GCA include polymorphic granulomatous infiltrate affecting the three tunics of arterial walls, more often at the intima-media junction, in a segmented and multifocal distribution(1,2). While temporal artery biopsy remains the reference standard for diagnosing GCA, recent studies on extracranial and intracranial arteries with high-resolution (HR) MRI revealed high sensitivity and specificity for a non-invasive diagnosis of GCA(3–10). Recently, the European League Against Rheumatism (EULAR) stated that HR MRI could be used as a first-line imaging modality for diagnosing GCA(11,12).

GCA can be associated with several ophthalmological diseases, such as loss of vision due to anterior ischemic optic neuropathy (AION) and less often central retinal artery occlusion, or diplopia, the latter occurring in 1 to 19% of GCA patients(13). Binocular diplopia in GCA can be due to lesions involving different parts of the oculomotor system, but its main cause is an impairment of cranial nerves, mostly the 3rd and/or 6th cranial nerves and rarely the 4th (14,15). Recent studies showed that HR MRI was accurate for diagnosing AION in GCA patients or for distinguishing arteritic from non-arteritic AION(16,17). It might also reveal abnormal findings in patients with central retinal artery occlusion(18). However, to our knowledge, no study has yet evaluated the performance of MRI in GCA patients with diplopia. Cranial nerves are challenging to image on conventional MRI due to their small size. HR MRI might overcome this issue and allows direct visualization and analysis of signal abnormalities of the 3rd, 4th and/or 6th cranial nerves.

Therefore, the aim of our study was to determine the diagnostic performance of HR MRI for detecting signal abnormalities of cranial nerves in GCA patients presenting with binocular diplopia.

MATERIAL AND METHODS

1. Study design

We conducted a retrospective analysis of a prospectively acquired cohort (IRB CE_20200204_3_ALR) of GCA patients in a single center specializing in ophthalmic diseases. This retrospective analysis was approved by an Institutional Review Board and adhered to the tenants of the Declaration of Helsinki (IRB CE_20200204_3_ALR). Signed informed consent was obtained from all subjects. This study follows the Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies (STARD) guidelines(19).

2. Study population

From December 2014 to January 2020, 64 consecutive GCA patients were included in the study.

Inclusion criteria for this study were: (a) age over 18 years, (b) definite diagnosis of GCA based on a positive temporal artery biopsy or a review of the clinical chart performed by an interdisciplinary panel of rheumatologists, internists and ophthalmologists not involved in the management of the patient, based on ACR criteria(20), (c) presence of a HR MRI at 3T performed within seven days after onset of symptoms and before or within five days after the beginning of a treatment by corticosteroids. Selection of patients is shown in Supplementary Figure 1. The presence of binocular diplopia was not an inclusion criterion, thus GCA patients with or without binocular diplopia were included.

3. Clinical data

Patient charts were systematically reviewed by a senior neuro-ophthalmologist, noting ophthalmological findings such as the presence of binocular diplopia as well as the number, side and type of cranial nerves involved.

4. MR imaging

All MRIs were performed on a 3 Tesla Philips INGENIA device or on a 3 Tesla Philips ELITION (Philips Medical Systems, Best, Netherlands) device with a 32-channel head coil. The MRI protocol including pre- and post-contrast 3D HR MR sequences is displayed in Supplementary Table 1. HR MRI sequences covered the whole brain, the orbit and the entire course of 3rd, 4th and 6th cranial nerves from brainstem to the orbit. Post-contrast imaging was performed after intravenous injection of a single bolus (0.1mmol/kg) of Gadobutrol (Gadovist; Bayer HealthCare, Berlin, Germany).

5. Imaging analysis

Two radiologists, blinded to all data, individually read anonymized MR images: one junior radiologist with 8 months of experience in neuroradiology (SM), and one senior neuroradiologist with 12 years of experience (FC). Six weeks after the first reading session, a consensus reading session was performed with a third reader, a second senior neuroradiologist with 9 years of experience (AL), also blinded to all data. This consensus session was used as reference for analysis. All reading sessions were completed on a dedicated workstation with the Osirix software (Pixmeo, Bernex, Switzerland).

The readers assessed the following characteristics of patients' MRIs:

The primary judgment criterion was the presence of enhancement of the 3rd, 4th and/or 6th cranial nerves on post-contrast HR imaging, as compared to the 5th cranial nerve which was used as a reference.

Secondary judgment criteria were:

- The location of the enhancement of cranial nerves along their course, according to the following locations: cistern, cavernous sinus, superior orbital fissure, orbit.
- High signal intensity of the 3rd, 4th and/or 6th cranial nerves on HR T2-WI, as compared to the 5th cranial nerve which was used as a reference.
- Enhancement or signal abnormalities of the brainstem, focusing on the nuclei of the 3rd, 4th and 6th cranial nerves.
- Enhancement or signal abnormalities of extraocular muscles, defined as an enhancement superior to that of the nasal mucosa or a signal superior to that of the temporal muscle.
- Inflammatory changes of the ophthalmic artery, based on the evaluation of its wall thickening and mural enhancement, using the following 4-point scale: a score of 0 corresponds to no wall thickening and no mural enhancement, a score of 1 correspond to no wall thickening and slight mural enhancement, a score of 2 corresponds to a wall thickening and substantial mural enhancement and a score of 3 corresponds to a marked wall thickening and strong mural enhancement with perivascular inflammatory infiltration. Scores 0 and 1 were considered negative for arteritis whereas scores 2 and 3 were considered positive.
- Inflammatory changes of the posterior ciliary arteries.
- Enhancement of the optic disc.
- Inflammatory changes of extracranial arteries, based on the evaluation of wall thickening and mural enhancement of the following six extra-cranial arterial segments: left and right frontal and parietal branches of the superficial temporal artery and occipital artery, using the previously published 4-point scale. Scores 0 and 1 were considered negative for arteritis whereas scores 2 and 3 were considered positive.

- Artifacts scored as follows: 0 corresponding to an absence of artifacts, 1 corresponding to the presence of minor artifacts not preventing the MR analysis, 2 corresponding to the presence of major artifacts not preventing MR analysis and 3 corresponding to the presence of major artifacts preventing MR analysis.
- Self-confidence in reading was evaluated as follows: a score of 1 for low confidence, a score of 2 for moderate confidence and a score of 3 for excellent confidence.

6. Statistical analysis

Quantitative variables were presented as mean (standard deviation or SD) or median (interquartile range or IQR) as appropriate, and categorical variables as percentages. Normality was assessed for continuous variables using the Shapiro-Wilk test. Categorical variables were compared using Fisher's Exact test, while continuous variables were compared using a t-test or Mann-Whitney U test as appropriate. Interobserver and intraobserver agreement for MRI reading was assessed using nonweighted Cohen kappa statistics and interpreted as follows: 0.0 to 0.2, poor correlation; 0.21 to 0.4, fair correlation; 0.41 to 0.6, moderate correlation; 0.61 to 0.8, good correlation; and 0.81 to 1, almost perfect correlation. A Benjamini-Hochberg correction was used to take into account multiple testing. A *p*-value below 0.05 was considered statistically significant. Data were analyzed using the R software package version 3.6.1.

RESULTS

1. Demographic, Clinical Characteristics

64 patients (42/64 [66%] women and 22/64 [34%] men, mean age 76.3 +/- 8 years) with GCA were included from December 2014 to January 2020. Among them, 14/64 (21.9%) patients presented with diplopia. Ophthalmological examination confirmed 3rd, 4th or 6th cranial nerve impairment for 8/14 (57.1%), 1/14 (7.1%) and 5/14 (35.7%) patients, respectively. Ocular motor palsy was unilateral for all patients, involving the right eye for 8/14 (57%) patients and the left eye for 6/14 (43%) patients. 1/8 (12.5%) patient had transient 3rd cranial nerve impairment only, as compared to 7/8 (87.5%) with fixed impairment.

Delay between onset of ophthalmological symptoms and MRI was 4.5 days (IQR 2-6.8). Median delay between corticosteroids and MRI was 2 days (IQR 0.3-2.2).

2. Cranial nerves signal abnormalities on HR MRI (Figures 1 and 2)

Third cranial nerve enhancement was detected in 7/8 (87.5%) patients with 3rd cranial nerve impairment, all with a fixed impairment, as compared to no patients with 4th or 6th cranial nerve impairment or in patients without diplopia, $p < 0.001$. No patient had 4th or 6th cranial nerve enhancement.

3rd cranial nerve abnormal high-signal intensity on HR T2-WI was detected in 4/5 (80%) patients with 3rd cranial nerve impairment versus no patients with 4th or 6th cranial nerve impairment or in patients without diplopia, $p < 0.001$. HR T2-WI was unusable for 3 patients presenting due to artifacts preventing its interpretation. No patient had 4th or 6th cranial nerve signal abnormality. Detailed imaging characteristics are displayed in Table 1.

Sensitivity, specificity, predictive positive value and negative predictive value for detecting 3rd cranial nerve signal abnormalities in patients with a clinical 3rd nerve palsy were of 0.88, 1, 1 and 0.99 and 0.8, 1, 1 and 0.98 for post-contrast HR imaging and HR T2-WI, respectively.

3. Inflammatory changes of orbital arteries on HR MRI:

There were no significant differences between patients presenting with or without diplopia regarding the presence of inflammatory changes of the ophthalmic artery or the posterior ciliary arteries: 9/14 (64.3%) versus 44/50 (88%), $p=0.051$ and 2/14 (14.3%) versus 21/50 (42%), $p=0.09$, respectively. Detailed imaging characteristics are displayed in Table 1.

4. Presence of artifacts and self-reported confidence

HR MRI displayed only minor artifacts for 51/64 (79.7%) patients or none at all with a median artifact score of 1 (IQR 1).

Self-reported confidence was evaluated as moderate to excellent for 51/64 (79.7%) patients, with a median score of 2 (IQR 0).

5. Inter- and intrareader agreement

Inter- and intrareader agreement was moderate for assessing cranial nerve signal abnormalities on HR MRI: $\kappa = 0.54$ [0.19-0.82] and 0.55 [0.05-0.88]), respectively.

DISCUSSION

Our study showed that High-Resolution MRI had excellent sensitivity and specificity when detecting signal abnormalities of the 3rd cranial nerve in GCA patients presenting with 3rd cranial nerve impairment. To the best of our knowledge, our study is the first one showing MRI signal abnormalities of cranial nerves in GCA patients presenting with diplopia.

The prevalence of diplopia in our cohort was of 22%, which is slightly higher than the 1-19% reported in the literature(13). As a tertiary center specialized in ophthalmological diseases, we tend to recruit more patients with ophthalmological complications of GCA, such as diplopia, which might explain this discrepancy. Our patients presented mostly with 3rd and 6th cranial nerve impairment, which is in line with previous studies' showing that 4th nerve palsy was rarer among patients with GCA(15).

We showed that HR MRI could detect signal abnormalities of the 3rd cranial nerve in all but one patient presenting with 3rd cranial nerve impairment. These signal abnormalities were visible in the orbit and the superior orbital fissure for all patients. A typical imaging pattern, which we referred to as the “check mark sign,” was visible at the orbital apex for all of them. The “check mark sign” corresponds to the division of the 3rd cranial nerve in two branches when arriving in the superior orbital fissure. The superior branch, which appears short and lateral in the axial plane on HR MRI, provides motor innervation to the superior rectus and levator palpebrae superioris, whereas the inferior branch, which appears long and medial in the axial plane, provides motor innervation to the inferior rectus, medial rectus and inferior oblique. We used black-blood fat-suppressed 3D HR MRI with an isotropic voxel of 0.55mm, which clearly distinguishes cranial nerves from vessels by nulling vessels lumen(21–23). This technique highlights signal abnormalities of cranial nerves. However, identifying cranial nerves in the superior orbital fissure and in the orbit remains challenging due to the many various small structures crossing and entering the orbit at this location. Properly identifying the “check mark

sign” might help clinicians distinguish the 3rd cranial nerve signal abnormalities from other structures.

Interestingly, signal abnormalities of the 3rd cranial nerve were never seen in its cisternal portion. Because HR MRI allows excellent visualization of the cisternal portion of the 3rd cranial nerve, this finding is probably not due to a technical limitation. This could be explained by the specific vascularization of the 3rd cranial nerve(24). Indeed, its initial cisternal portion is supplied by branches arising from the posterior cerebral artery, whereas its distal portions including cavernous sinus, superior orbital fissure and the orbit itself are vascularized by branches arising not only from the ophthalmic artery but also from the internal carotid artery(24). We showed that a vast majority of GCA patients presenting with diplopia included in our study had inflammatory changes of the ophthalmic artery visible on HR MRI. This suggests that diplopia in GCA patients might be due to microvascular ischemia secondary to inflammatory changes of the ophthalmic artery, leading to demyelination and neurogenic impairment, as hypothesized by clinical studies(25).

Only one patient presenting with diplopia secondary to 3rd cranial nerve impairment had no signal abnormalities on HR MRI. This patient presented with transient diplopia. This suggests that HR MRI might have prognostic value by detecting only severe cranial nerve impairments leading to fixed diplopia. However, one should remain cautious given that this observation was made in only one patient.

Our study detected no signal abnormalities of the 4th and 6th cranial nerves. This might be due to spatial resolution remaining too low despite HR MRI. Indeed, the size of the 6th and 4th cranial nerves is substantially smaller than that of the 3rd cranial nerve, especially in their distal portion in the superior orbital fissure and the orbit(26). This might also be due to a different pathophysiological process as compared to the 3rd cranial nerve, leading to undetectable changes on HR MRI.

Our study has limitations: firstly, the overall number of patients remains small in a single center. However, GCA is a relatively rare disease, and diplopia in GCA patients is even rarer. Secondly, this study has been conducted in a tertiary referral center specialized in ophthalmological diseases, which might have led to a selection bias, by recruiting more GCA patients presenting with ophthalmological complications. Thirdly, we used 3D HR MRI with an isotropic voxel of 0.55mm at 3T, which might not be practical across all medical centers worldwide and limits its generalization. Fourthly, we included patients with GCA only, thus we could not specify whether 3rd cranial nerve signal abnormalities are specific of GCA-related diplopia. It would be valuable to determine whether the presence of an enhancement of the 3rd cranial nerve as well as its particular localization, might help to distinguish GCA from other causes of 3rd cranial nerve impairment, such as non-arteritic microvascular cranial nerve palsy. Properly and quickly identifying the cause of a 3rd cranial nerve palsy using HR MRI would be valuable in clinical practice to adapt management and start prompt, urgent treatment of corticosteroids for patients with GCA related diplopia. We could not evaluate the specificity of the “check mark sign,” which we described in this study. This striking pattern was described by all readers. It appeared to be useful to localize 3rd cranial nerve signal abnormalities. It might be a valuable sign to diagnose GCA as well. However, our study remains only exploratory and does not provide enough data to answer this question. Further prospective studies enrolling patients presenting with 3rd cranial nerve palsy from various causes are needed. Meanwhile, we recommend searching for GCA when signal abnormalities of the 3rd cranial nerve are visible on MRI. Finally, a high prevalence of inflammatory changes of the ophthalmic artery in GCA patients with diplopia might suggest that this finding might be a useful sign for diagnosing GCA in patients presenting with diplopia, similar to patients presenting with AION(16,17). However, one should remain cautious given the lack of a control group consisting of non-GCA patients.

Further studies might be useful to determine whether HR MRI could be useful to confirm cranial nerves signal abnormalities and diagnosing GCA at the same time.

CONCLUSION

Our study showed that High-Resolution MRI had excellent sensitivity and specificity when detecting signal abnormalities of the 3rd cranial nerve in GCA patients presenting with 3rd cranial nerve impairment.

REFERENCES

1. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;33(8):1074–1087.
2. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia Rheumatica and Giant-Cell Arteritis. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(4):261–271.
3. Klink T, Geiger J, Both M, et al. Giant Cell Arteritis: Diagnostic Accuracy of MR Imaging of Superficial Cranial Arteries in Initial Diagnosis—Results from a Multicenter Trial. *Radiology*. 2014;273(3):844–852.
4. Rhéaume M, Rebello R, Pagnoux C, et al. High-Resolution Magnetic Resonance Imaging of Scalp Arteries for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis: Results of a Prospective Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(1):161–168.
5. Bley TA, Wieben O, Vaith P, Schmidt D, Ghanem NA, Langer M. Magnetic resonance imaging depicts mural inflammation of the temporal artery in giant cell arteritis. *Arthritis Care & Research*. 2004;51(6):1062–1063.
6. Poillon G, Collin A, Benhamou Y, et al. Increased diagnostic accuracy of giant cell arteritis using three-dimensional fat-saturated contrast-enhanced vessel-wall magnetic resonance imaging at 3 T. *Eur Radiol*. 2019;
7. Siemonsen S, Brekenfeld C, Holst B, Kaufmann-Buehler A-K, Fiehler J, Bley TA. 3T MRI reveals extra- and intracranial involvement in giant cell arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(1):91–97.
8. Remond P, Attyé A, Lecler A, et al. The Central Bright Spot Sign: A Potential New MR Imaging Sign for the Early Diagnosis of Anterior Ischemic Optic Neuropathy due to Giant Cell Arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(7):1411–1415.
9. Bley TA, Markl M, Schelp M, et al. Mural inflammatory hyperenhancement in MRI of giant cell (temporal) arteritis resolves under corticosteroid treatment. *Rheumatology (Oxford)*.

2008;47(1):65–67.

10. Bley TA, Uhl M, Carew J, et al. Diagnostic Value of High-Resolution MR Imaging in Giant Cell Arteritis. *American Journal of Neuroradiology*. 2007;28(9):1722–1727.
11. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):636–643.
12. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Jan 1;79(1):19–30.
13. Vodopivec I, Rizzo JF. Ophthalmic manifestations of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(suppl_2):ii63–ii72.
14. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*. 1998;125(4):509–520.
15. Ross A, Jivraj I, Rodriguez G, et al. Retrospective, Multicenter Comparison of the Clinical Presentation of Patients Presenting With Diplopia From Giant Cell Arteritis vs Other Causes. *Journal of Neuro-ophthalmology*. 2019;39(1):8–13.
16. Mohammed-Brahim N, Clavel G, Charbonneau F, et al. Three Tesla 3D High-Resolution Vessel Wall MRI of the Orbit may Differentiate Arteritic From Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Investigative Radiology*. 2019;54(11):712.
17. Sommer NN, Treitl KM, Coppenrath E, et al. Three-Dimensional High-Resolution Black-Blood Magnetic Resonance Imaging for Detection of Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients With Giant Cell Arteritis. *Invest Radiol*. 2018;53(11):698–704.
18. Weisenburger-Lile D, Obadia M, Cahuzac A, Lecler A. Ophthalmic artery MRI in an arteritis-related central retinal artery occlusion. *Neurology*. 2018;90(4):188–189.
19. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. *Radiology*. 2015;277(3):826–832.

20. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1122–1128.
21. Mandell DM, Mossa-Basha M, Qiao Y, et al. Intracranial Vessel Wall MRI: Principles and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology. *American Journal of Neuroradiology.* 2017;38(2):218–229.
22. Tan HW, Chen X, Maingard J, et al. Intracranial Vessel Wall Imaging with Magnetic Resonance Imaging: Current Techniques and Applications. *World Neurosurgery.* 2018;112:186–198.
23. Lindenholtz A, van der Kolk AG, Zwanenburg JJM, Hendrikse J. The Use and Pitfalls of Intracranial Vessel Wall Imaging: How We Do It. *Radiology.* 2018;286(1):12–28.
24. Ozanne A, Pereira V, Krings T, Toulgoat F, Lasjaunias P. Arterial Vascularization of the Cranial Nerves. *Neuroimaging Clinics.* Elsevier; 2008;18(2):431–439.
25. Thurtell MJ, Longmuir RA. Third Nerve Palsy as the Initial Manifestation of Giant Cell Arteritis. *Journal of Neuro-Ophthalmology.* 2014;34(3):243–245.
26. Kim JH, Hwang J-M. Imaging of Cranial Nerves III, IV, VI in Congenital Cranial Dysinnervation Disorders. *Korean J Ophthalmol.* 2017;31(3):183–193.

TABLES

			GCA patients with diplopia n = 14/64 (21.9%)	GCA patients without diplopia n = 50/64 (78.1%)	<i>p</i>
Demographics	Gender	Male	5/14 (35.7%)	17/50(34%)	<i>1</i>
		Female	9/14 (64.3%)	33/50(66%)	
	Age	Mean +/- sd	72.9 +/- 9.3	77.1 +/- 7.6	<i>0.1</i>
Clinical data	Side of cranial nerve impairment	Right	8/14 (57%)	NA	NA
		Left	6/14 (43%)		
	Cranial nerve involved	3 rd	8/14 (57.1%)		
		4 th	1/14 (7.1%)		
		6 th	5/14 (35.7%)		
MRI data	Enhancement of cranial nerves on post-contrast HR MRI	3 rd	7/8 (87.5%)	0/50 (0%)	<0.001*
		4 th or 6 th	0/6 (0%)	0/50 (0%)	NA
	Location of enhancement of the 3rd cranial nerve	cistern	0/7 (0%)	NA	NA
		cavernous sinus	4/7 (57.1%)	NA	
		superior orbital fissure	7/7 (100%)	NA	
		orbit	7/7 (100%)	NA	
	High signal intensity of cranial nerves on HR T2-WI	3 rd	4/5 (80%)	0/39 (0%)	<0.001*
		4 th or 6 th	0/4 (0%)	0/39 (0%)	NA
	Enhancement or signal abnormalities of the brainstem		0/14 (0%)	0/50 (0%)	NA

	Enhancement or signal abnormalities of extraocular muscles	Patients with 3 rd cranial nerve impairment	3/8 (37.5%)	0/50 (0%)	0.007*
		Patients with 4 th or 6 th cranial nerve impairment	0/6 (0%)	0/50 (0%)	NA
	Inflammatory changes of the ophthalmic artery		9/14 (64.3%)	44/50 (88%)	0.051
	Inflammatory changes of the posterior ciliary arteries		2/14 (14.3%)	21/50 (42%)	0.09
	Enhancement of the optic disc		0/14 (7%)	4/50 (8%)	0.7
	Inflammatory changes of the extracranial arteries	Frontal branches of the superficial temporal artery	14/14 (100%)	46/50 (92%)	1
		Parietal branches of the superficial temporal artery	7/14 (50%)	38/50 (76%)	0.09
		Occipital artery	14/14 (100%)	50/50 (100%)	NA

Table 1

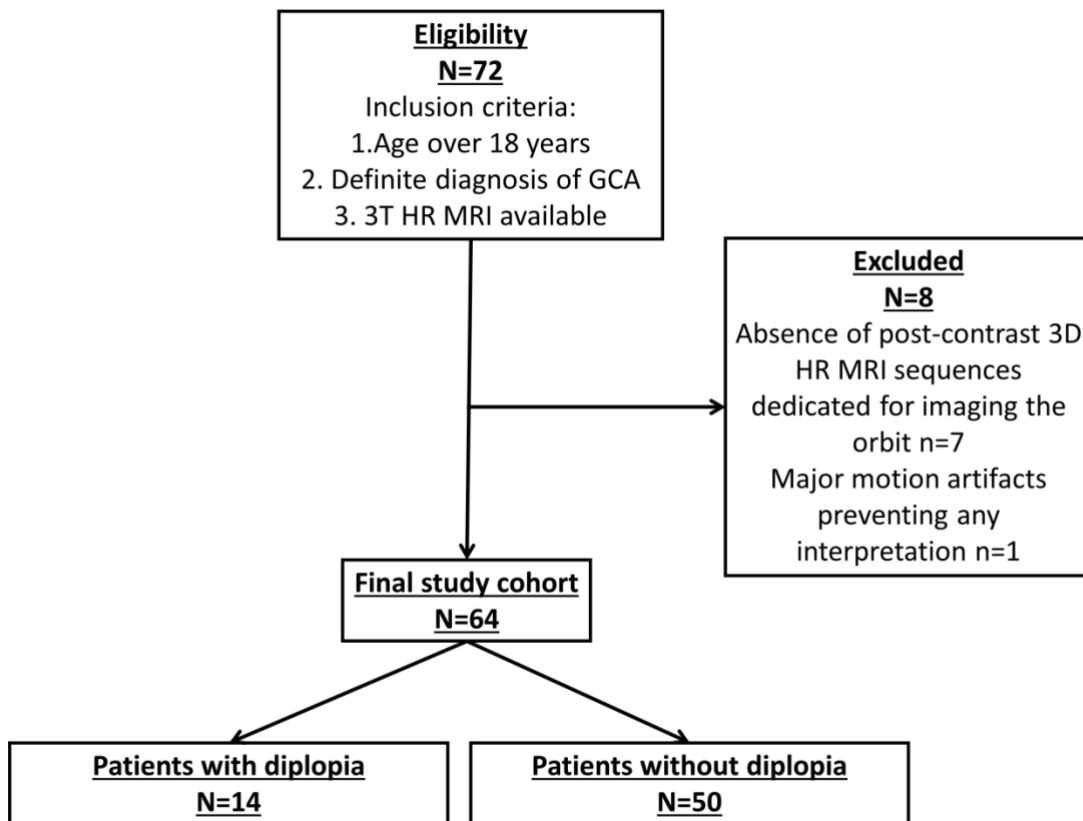
Clinical and imaging characteristics of GCA patients presenting with or without diplopia. *The results in brackets are percentages. The asterisks * indicate significant differences after appropriate statistical correction.* GCA: giant cells arteritis; HR: high resolution; sd: standard deviation.

Scan mode and technique	Fat-suppressed HR TSE T1-WI (pre and post contrast)	Coronal TSE T2-WI	FLAIR	Contrast-enhanced HR MRA	Fat-suppressed HR T2-WI
Scan Mode	3D	2D	3D	3D	3D
Acquisition orientation	sagittal	coronal	sagittal	sagittal	axial
RT (ms)	1000	2415	8000	8.9	2000
ET (ms)	30	80	340	2.9	19
IT (ms)	NA	NA	2400	NA	NA
Nex	1	1	1	1	1
FOV (mm)	221x221x59	150x150	240x240x183	280x240x168	220x220x70
Bandwidth (kHz)	754	217.6	947	283	397
Acquisition matrix	404x402x108	252x195	240x240x183	700x600x420	440x440x280
Acquired voxel size	0.55x0.55x0.55	0.6x0.8x2.5	1x1x1	0.4x0.4x0.4	0.5x0.5x0.5
Reconstructed voxel size	0.5x0.5x0.55	0.6x0.8x2.5	1x1x1	0.3x0.3x0.4	0.5x0.5x0.2
Acquisition duration	4 min 45 s	1min05s	5 min 4 s	4 min 11 s	4 min 18 s

Supplementary Table 1

Detailed MRI sequence parameters. HR: High-resolution; TSE: Turbo Spin Echo; WI: weighted-imaging; FLAIR: Fluid Attenuation Inversion Recovery; DWI: diffusion weighted-imaging; MRA: magnetic resonance angiography; RT: repetition time; ET: echo time; IT: Inversion Time; Nex: number of excitations; FOV: field of view; NA: Not applicable

FIGURES



Supplementary Figure 1. Flow Chart. HR MRI: high-resolution Magnetic Resonance Imaging;

GCA: Giant-Cell Arteritis; 3T: 3 Tesla.

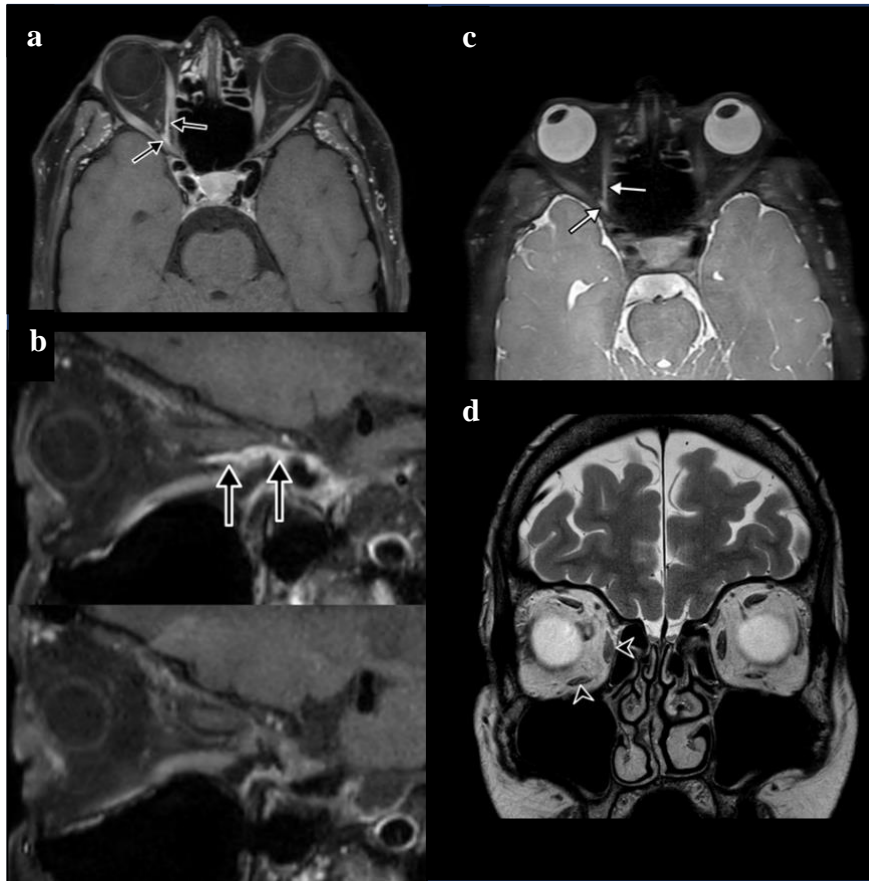


Figure 1: A 62-year-old woman with giant-cell arteritis presenting with diplopia due to right 3rd cranial nerve impairment. Post-contrast fat-suppressed high-resolution 3D T1-WI MRI in axial (a) and sagittal (b, right side on the top and left side below) plane and fat-suppressed high resolution 3D T2-WI in axial plane (c) showing right 3rd cranial nerve enhancement (black arrows) and high-signal intensity (white arrows), respectively. Note the typical and conspicuous “check mark sign” at the orbital apex corresponding to the division of the 3rd cranial nerve in two branches in the superior orbital fissure. The superior branch, which appears short and lateral in the axial plane, provides motor innervation to the superior rectus and levator palpebrae superioris, whereas the inferior branch, which appears long and medial in the axial plane, provides motor innervation to the inferior rectus, medial rectus and inferior oblique. Coronal T2-WI MRI (d) showing high signal intensity of the right medial rectus and inferior rectus extraocular muscles (arrowheads).

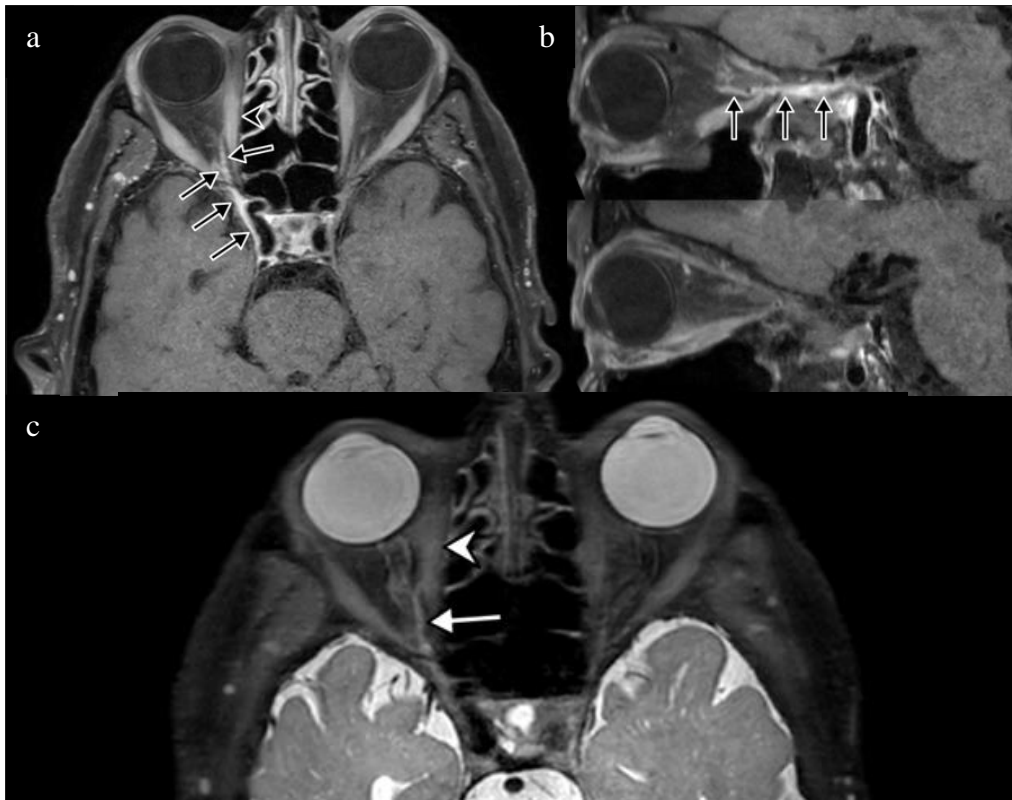


Figure 2: A 76-year-old woman with giant-cell arteritis presenting with diplopia due to right 3rd cranial nerve impairment. Post-contrast fat-suppressed high-resolution 3D T1-WI MRI in axial (a) and sagittal (b, right side on the top and left side below) plane and fat-suppressed high resolution 3D T2-WI in axial plane (c) showing right 3rd cranial nerve enhancement (black arrows) and high-signal intensity (white arrows), respectively. Right 3rd cranial nerve MRI signal abnormalities are extending from the lateral side of the cavernous sinus through the superior orbital fissure and the orbit. The typical “check mark sign” at the orbital apex is more conspicuous on post-contrast high resolution T1-WI than on high resolution T2-WI MRI. Note the subtle enhancement (black arrowhead) and high signal intensity (white arrowhead) of the right rectus extraocular muscle.

C. DISCUSSION SUPPLÉMENTAIRE

Dans ce travail, nous avons montré que l'IRM en haute résolution avait une excellente sensibilité et spécificité pour identifier une atteinte ophtalmologique efférente de la III^{ème} paire crânienne chez les patients présentant une diplopie dans le cadre d'une ACG.

Nous allons maintenant discuter de manière un peu plus développée les spécificités des atteintes de la III^{ème} paire crânienne dans l'ACG, les implications scientifiques de notre travail, son intérêt potentiel dans la prise en charge de l'ACG mais également les limites de notre étude.

I. ATTEINTES DES NERFS DE L'OCULOMOTRICITÉ

1. Topographie de l'atteinte de la III^{ème} paire crânienne

Nous avons observé que l'atteinte de la III^{ème} paire crânienne prédominait dans son trajet extra-crânien, en particulier dans la fissure orbitaire supérieure et dans son segment intra-orbitaire. Ainsi, nous avons décrit un signe observé chez la majorité de ces patients : le « check-mark sign » qui correspond à l'atteinte concomitante de la III^{ème} paire crânienne et de ses deux branches de division supérieure et inférieure intra-orbitaires. De façon intéressante, la vascularisation de la partie distale de la III^{ème} paire crânienne est assurée, comme nous l'avons vu en introduction, par des branches de l'artère ophtalmique, une des artères fréquemment atteintes dans l'ACG (16). Il semble alors légitime de s'interroger sur la spécificité du « check mark sign » dans l'ACG. Si l'atteinte IRM de la III^{ème} paire crânienne n'a, à notre connaissance, pas encore été rapportée dans l'ACG, elle a été décrite dans d'autres pathologies non artéritiques de natures variées (60,66–73). En fonction de l'étiologie, les anomalies IRM peuvent être observées sur la totalité ou seulement une partie du nerf. Dans la littérature, les anomalies de signal IRM de la III^{ème} paire crânienne les plus fréquemment décrites concernent son segment cisternal et/ou intra-caverneux (37,60,66–73). À notre connaissance, l'atteinte

IRM de la III^{ème} paire crânienne intra-orbitaire ou dans la fissure orbitaire supérieure n'a été rapportée que dans des causes traumatiques, compressives ou tumorales en particulier lymphomateuse, mais dans ce dernier cas, l'ensemble du trajet de la III^{ème} paire crânienne était pathologique (74). Il semblerait donc que le « check-mark sign » puisse être relativement spécifique de l'ACG. Toutefois, cela reste à prendre avec précaution dans la mesure où notre étude était rétrospective, et n'incluait pas d'atteintes de la III^{ème} paire crânienne d'origine non artéritique. Une étude prospective débutée depuis deux ans dans le service (Hyper III) et incluant tous les patients se présentant pour paralysie oculomotrice secondaire à une atteinte de la III^{ème} paire crânienne, devrait nous permettre de répondre prochainement à cette question.

2. Autres étiologies d'atteintes de la III^{ème} paire crânienne

Dans une publication de 2017, *Fang et al.* ont étudié l'incidence et les étiologies de paralysies de la III^{ème} paire crânienne dans une population de 145 patients ayant une telle atteinte clinique. Les causes microangiopathiques représentaient 42% des cas ; les autres causes étaient traumatiques (12%), compressives sur une pathologie tumorale ou un anévrisme (respectivement 11% et 6%), post-chirurgicales (10%), inflammatoires ou infectieuses (62,63). Néanmoins, les causes varient en fonction de l'âge des patients. Si chez l'adulte jeune, les causes traumatiques et la compression anévrismale sont plus fréquemment retrouvées, chez l'enfant, ce sont les malformations congénitales, les traumatismes et les causes inflammatoires (68). Après 50 ans en revanche, la cause la plus fréquente est la microangiopathie, en particulier chez les sujets avec des facteurs de risque cardio-vasculaire (61,68).

L'ACG touche une population de plus de 50 ans, qui présente volontiers d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Dans ce contexte, il semble légitime de se demander si la cause microangiopathique ne pourrait pas être un facteur de confusion de notre travail. Dans la littérature, il existe de nombreuses études sur les paralysies oculomotrices d'origine dite « microangiopathique ». À notre connaissance, il n'est actuellement pas rapporté de prise de

contraste de la III^{ème} paire crânienne dans ce contexte de microangiopathie (66). En effet, la physiopathologie cette affection semble similaire à celle de l'atteinte des petites artères cérébrales, et intéresserait les artéioles terminales au sein des nerfs crâniens plus particulièrement les nerfs de l'oculomotricité (37). À la différence de ce que nous avons observé dans l'ACG, la topographie préférentielle de l'atteinte de la III^{ème} paire crânienne « microangiopathique » serait davantage cisternale ou caverneuse, c'est à dire en regard des frontières entre les différentes origines de sa vascularisation (37) (**FIGURE 7**).

3. Les IV^{ème} et VI^{ème} paires crâniennes étaient-elles normales ?

Dans notre cohorte, 6 patients avec une ACG présentaient une diplopie secondaire à une atteinte de la VI^{ème} (5 patients) ou de la IV^{ème} paire crânienne (1 patient). La prévalence de l'atteinte est concordante avec les données de la littérature (14,75). Néanmoins, nous n'avons pas identifié d'anomalies IRM de ces deux paires crâniennes dans notre étude. L'hypothèse d'une physiopathologie différente est possible. Cependant, l'origine de la vascularisation des IV^{ème} et VI^{ème} paires crâniennes est sensiblement similaire à celle de la III^{ème} paire crânienne, avec des branches de l'ACI et l'AO en intra-caverneux puis des branches d'artères de la fissure orbitaire supérieure (41). Ainsi, la non-visualisation d'anomalies IRM pourrait s'expliquer par un manque de résolution de ces séquences pour observer de si petites structures. En effet le diamètre moyen du nerf oculomoteur commun est plus de trois fois supérieur à ceux de la IV^{ème} et VI^{ème} paires crâniennes (diamètre moyen de 1.9mm pour la III^{ème} versus respectivement 0.53mm pour la IV^{ème} et 0.56mm pour la VI^{ème} paire crânienne) (76,77). Des études ont montré l'utilité de l'IRM haute résolution pour identifier les IV^{ème} et VI^{ème} paires crâniennes dans leur segment cisternal et dans le sinus caverneux (59,65). Dans une étude de Choi *et al*, des séquences fortement pondérées T2 de type CISS (Constructive Interference in Steady State) avec une résolution spatiale de 0.3x0.3 x0.7mm permettaient d'identifier la IV^{ème} paire crânienne dans 100% des cas (64). Dans la littérature, l'étude du segment intra-caverneux des

paires crâniennes avec des séquences d'angio-IRM injectées à 3T et une résolution de 0.4x0.4x0.8mm a montré des performances intéressantes de ces séquences puisque les IV^{ème} et VI^{ème} paires crâniennes étaient identifiées dans respectivement 87% et 100% des cas (59). En revanche, si l'angio-IRM injectée permet une identification des structures, la prise de contraste du nerf considéré semble difficile à évaluer dans ces conditions du fait de la prise de contraste des plexus veineux intra-caverneux. Dans notre étude, la séquence IRM optimisée pour l'étude de paroi artérielle avait une résolution de 0.55x0.55x0.55mm, soit l'équivalent du diamètre des IV^{ème} et VI^{ème} paires crâniennes, ce qui était possiblement insuffisant : une résolution inférieure à la structure étudiée est en effet recommandée pour l'analyser correctement (59,64). Outre les limites en terme de résolution, les nombreuses structures vasculaires au contact du trajet cisternal des IV^{ème} et VI^{ème} paires crâniennes compliquent leur identification : une séquence d'angio-IRM effectuée durant le même examen apparaît indispensable pour différencier les nerfs crâniens des structures vasculaires cisternales (65). Dans notre étude, le protocole incluait une séquence angio-IRM injectée standard mais pas de séquence d'angio-IRM en haute résolution en temps de vol (TOF) pour l'étude des petites branches vasculaires ce qui a pu contribuer à la difficulté d'identification les IV^{ème} et VI^{ème} paires crâniennes.

Par ailleurs, dans notre étude, nous avons observé que la III^{ème} paire crânienne était plus fréquemment atteinte dans son segment intra-orbitaire et dans la fissure orbitaire supérieure. Du fait de leurs petites tailles et de leurs courts trajets intra-orbitaires, les IV^{ème} et VI^{ème} paires crâniennes n'étaient pas visualisées au-delà du sinus caverneux, dans notre étude comme dans la littérature, ce qui a pu contribuer à un défaut d'identification, en IRM, des anomalies de signal des IV^{ème} et VI^{ème} paires crâniennes (65).

4. Physiopathologie de l'atteinte de la III^{ème} paire crânienne

De façon intéressante, certaines études ont montré que dans l'ACG, les patients présentant une diplopie avaient significativement plus fréquemment d'autres atteintes ophtalmologiques

associées (16,58). Cela semble pouvoir s'expliquer par l'atteinte de l'artère ophtalmique qui donne à la fois les artères ciliaires courtes postérieures pour la papille et les branches pour les nerfs de l'oculomotricité dans son segment orbitaire comme nous l'avons vu en introduction. Pour autant, dans notre étude, 88% des patients sans diplopie avaient une atteinte des artères ophtalmiques en IRM et nous n'avons pas identifié d'association significative entre l'atteinte des artères ophtalmiques et la diplopie.

En revanche l'atteinte de l'artère ophtalmique était associée à la NOIAA : 92.5% (37/40) des patients ayant une NOIAA avaient une atteinte de l'artère ophtalmique contre 72.7% des patients sans NOIAA (16/22), ce qui est concordant avec les données de la littérature (17).

Pour autant il est intéressant de constater que l'atteinte de l'artère ophtalmique n'était pas significativement plus fréquente chez les patients présentant une diplopie. La diplopie dans l'ACG est assez fréquemment transitoire et a tendance à se résoudre après la mise en place du traitement, parfois de façon incomplète (78,79). Une des hypothèses physiopathologiques avancée dans la littérature est un phénomène de démyélinisation secondaire à une ischémie nerveuse, de façon similaire à ce qui est retrouvé dans les paralysies oculomotrices non artéritiques (37). Néanmoins, il semblerait que la récupération soit plus rapide dans l'ACG que dans les causes microangiopathiques pouvant faire suspecter un rôle supplémentaire de la réaction inflammatoire locale en plus de la cause ischémique. Les études histologiques seraient intéressantes mais restent très difficiles à mettre en œuvre.

II. LIMITES DE L'ÉTUDE

1. Validité externe

Il s'agissait d'une étude monocentrique au sein d'un établissement spécialisé en neuro-ophtalmologie. Ainsi, le motif de consultation correspondait le plus souvent à une plainte ophtalmologique. En effet, 40 des 64 patients inclus dans notre étude avaient une NOIAA ce

qui est supérieur à la fréquence des NOIAA rapportées dans la littérature chez les patients atteints d'ACG. Il est donc probable que l'atteinte de l'artère ophtalmique dans l'ACG soit ici surestimée.

Par ailleurs, l'identification des atteintes des paires crâniennes et des parois artérielles reposait sur des séquences d'IRM tridimensionnelles infra-millimétriques optimisées et effectuées sur une IRM à haut champ. La disponibilité de ces types d'équipement et de séquences n'est pas ubiquitaire, limitant la généralisation de ce moyen diagnostique performant.

2. Puissance statistique

Une des difficultés de l'étude de la diplopie dans l'ACG est sa faible prévalence. En effet, elle ne concerne qu'en moyenne 10% des patients avec des manifestations ophtalmologiques de l'ACG. Si l'atteinte de la III^{ème} paire crânienne est la plus fréquente, suivie de l'atteinte de la VI^{ème} paire crânienne, dans notre cohorte comme dans la littérature, le nombre de patients avec une atteinte de la III^{ème} paire crânienne reste faible. Ainsi, les résultats de notre travail sont limités par une faible puissance du fait du faible nombre de patients présentant la pathologie étudiée (8/64).

3. Niveau de preuve

Une autre limite est le caractère rétrospectif, lié à la faible prévalence de la diplopie dans l'ACG. Néanmoins, nous avons utilisé ici une cohorte de patients ayant une ACG préalablement inclus dans une étude prospective sur l'ACG. Ainsi, nous nous sommes en partie affranchis des problèmes de données manquantes inhérents à ce schéma d'étude.

Aussi, nous avons mené une étude observationnelle et nous n'avons pas eu de confirmation histopathologique des anomalies visualisées sur les III^{ème} paires crâniennes.

III. IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Dans la littérature, il a été montré que les manifestations ophtalmologiques survenaient souvent au début de la maladie, au cours de sa phase « active », avant les manifestations ophtalmologiques afférentes. (57). Une récente étude sur les patients présentant ou non des manifestations ophtalmologiques semblait suggérer des manifestations systémiques et un syndrome inflammatoire biologique plus rare chez ces patients (32,57). Une des hypothèses avancées dans la littérature serait qu'une réponse inflammatoire marquée préviendrait les manifestations ischémiques céphaliques par le biais de sécrétions de cytokines stimulant la néoangiogenèse dans les tissus ischémiques (32). Une autre hypothèse serait que les manifestations ophtalmologiques surviendraient précocement dans l'ACG, avant que les patients aient le temps de développer une importante réaction inflammatoire systémique (32). De même, la biopsie des artères temporales serait plus fréquemment négative chez les patients avec des manifestations ophtalmologiques (58). Ces éléments compliquent donc le diagnostic précoce d'ACG.

Ainsi, chez des patients présentant une diplopie isolée et peu ou pas de signes généraux, la mise en évidence d'une atteinte d'une paire crânienne et de l'atteinte inflammatoire pariétale des artères extra-crâniennes, notamment des artères ophtalmiques sur une même exploration IRM pourrait permettre de repérer les patients potentiellement atteints d'ACG. Le repérage de ces patients effectué, cela pourrait contribuer à l'instauration plus précoce du traitement adapté afin de prévenir des complications afférentes conditionnant le pronostic visuel du patient (57).

D. CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons mis en évidence l'atteinte de la III^{ème} paire crânienne en IRM en haute résolution chez des patients présentant une diplopie dans le cadre d'une artérite à cellules géantes. Cette atteinte se manifeste notamment par une prise de contraste de la III^{ème} paire crânienne dans sa partie distale : au sein de la fissure orbitaire supérieure et en intra-orbitaire avec un pattern d'imagerie relativement aisé à reconnaître : le « check mark sign ».

L'IRM en haute résolution pourrait avoir un intérêt pour identifier l'origine artéritique d'une atteinte de la III^{ème} paire crânienne, avec une étude concomitante des parois des artères à destinée céphalique dont les artères temporales superficielles et les artères ophtalmiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis & Rheumatism*. 2010 Aug 17;33(8):1074–87.
2. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia Rheumatica and Giant-Cell Arteritis. *New England Journal of Medicine*. 2002 Jul 25;347(4):261–71.
3. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Filloo JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis & Rheumatism*. 2009 Oct 15;61(10):1454–61.
4. Klink T, Geiger J, Both M, Ness T, Heinzelmann S, Reinhard M, et al. Giant Cell Arteritis: Diagnostic Accuracy of MR Imaging of Superficial Cranial Arteries in Initial Diagnosis—Results from a Multicenter Trial. *Radiology*. 2014 Dec;273(3):844–52.
5. Rhéaume M, Rebello R, Pagnoux C, Carette S, Clements-Baker M, Cohen-Hallaleh V, et al. High-Resolution Magnetic Resonance Imaging of Scalp Arteries for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis: Results of a Prospective Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(1):161–8.
6. Bley TA, Wieben O, Vaith P, Schmidt D, Ghanem NA, Langer M. Magnetic resonance imaging depicts mural inflammation of the temporal artery in giant cell arteritis. *Arthritis Care & Research*. 2004;51(6):1062–3.
7. Poillon G, Collin A, Benhamou Y, Clavel G, Savatovsky J, Pinson C, et al. Increased diagnostic accuracy of giant cell arteritis using three-dimensional fat-saturated contrast-enhanced vessel-wall magnetic resonance imaging at 3 T. *Eur Radiol*. 2020 Apr;30(4):1866–75.
8. Siemonsen S, Brekenfeld C, Holst B, Kaufmann-Buehler A-K, Fiehler J, Bley TA. 3T MRI reveals extra- and intracranial involvement in giant cell arteritis. *AJNR Am J*

Neuroradiol. 2015 Jan;36(1):91–7.

9. Remond P, Attyé A, Lecler A, Lamalle L, Boudiaf N, Aptel F, et al. The Central Bright Spot Sign: A Potential New MR Imaging Sign for the Early Diagnosis of Anterior Ischemic Optic Neuropathy due to Giant Cell Arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Jul;38(7):1411–5.
10. Bley TA, Markl M, Schelp M, Uhl M, Frydrychowicz A, Vaith P, et al. Mural inflammatory hyperenhancement in MRI of giant cell (temporal) arteritis resolves under corticosteroid treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jan;47(1):65–7.
11. Bley TA, Uhl M, Carew J, Markl M, Schmidt D, Peter H-H, et al. Diagnostic Value of High-Resolution MR Imaging in Giant Cell Arteritis. *American Journal of Neuroradiology*. 2007 Oct 1;28(9):1722–7.
12. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):636–43.
13. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Jan 1;79(1):19–30.
14. Vodopivec I, Rizzo JF. Ophthalmic manifestations of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 01;57(suppl_2):ii63–72.
15. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*. 1998 Apr;125(4):509–20.
16. Ross A, Jivraj I, Rodriguez G, Pistilli M, Chen J, Sergott R, et al. Retrospective, Multicenter Comparison of the Clinical Presentation of Patients Presenting With Diplopia From Giant Cell Arteritis vs Other Causes. *Journal of Neuro-ophthalmology*. 2019 Mar;39(1):8–13.

17. Mohammed-Brahim N, Clavel G, Charbonneau F, Duron L, Picard H, Zuber K, et al. Three Tesla 3D High-Resolution Vessel Wall MRI of the Orbit may Differentiate Arteritic From Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Investigative Radiology*. 2019 Nov;54(11):712.
18. Sommer NN, Treitl KM, Coppentrath E, Kooijman H, Dechant C, Czihal M, et al. Three-Dimensional High-Resolution Black-Blood Magnetic Resonance Imaging for Detection of Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients With Giant Cell Arteritis. *Invest Radiol*. 2018 Nov;53(11):698–704.
19. Jennette JC. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Oct;17(5):603–6.
20. Luqmani RA, Suppiah R, Grayson PC, Merkel PA, Watts R. Nomenclature and classification of vasculitis – update on the ACR/EULAR Diagnosis and Classification of Vasculitis Study (DCVAS). *Clin Exp Immunol*. 2011 May;164(Suppl 1):11–3.
21. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. 2008;372:12.
22. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Sep;84(5):269–76.
23. Gilden D, White T, Khmeleva N, Heintzman A, Choe A, Boyer PJ, et al. Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis. *Neurology*. 2015 May 12;84(19):1948–55.
24. Fein AS, Ko MW. Neuro-Ophthalmologic Complications of Giant Cell Arteritis: Diagnosis and Treatment. *Semin Neurol*. 2019;39(6):673–81.
25. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of

- Vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1074–87.
26. Samson M, Corbera-Bellalta M, Audia S, Planas-Rigol E, Martin L, Cid MC, et al. Recent advances in our understanding of giant cell arteritis pathogenesis. *Autoimmun Rev.* 2017 Aug;16(8):833–44.
27. Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, Agard C, André M, Benhamou Y, et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *La Revue de Médecine Interne.* 2016 Mar;37(3):154–65.
28. Marí B, Monteagudo M, Bustamante E, Pérez J, Casanovas A, Jordana R, et al. Analysis of temporal artery biopsies in an 18-year period at a community hospital. *Eur J Intern Med.* 2009 Sep;20(5):533–6.
29. Wilkinson IM, Russell RW. Arteries of the head and neck in giant cell arteritis. A pathological study to show the pattern of arterial involvement. *Arch Neurol.* 1972 Nov;27(5):378–91.
30. Salvarani C, Giannini C, Miller DV, Hunder G. Giant cell arteritis: Involvement of intracranial arteries. *Arthritis Care & Research.* 2006;55(6):985–9.
31. de Boysson H, Liozon E, Larivière D, Samson M, Parienti J-J, Boutemy J, et al. Giant Cell Arteritis-related Stroke: A Retrospective Multicenter Case-control Study. *J Rheumatol.* 2017;44(3):297–303.
32. van der Geest KSM, Sandovici M, van Sleen Y, Sanders J, Bos NA, Abdulahad WH, et al. Review: What Is the Current Evidence for Disease Subsets in Giant Cell Arteritis? *Arthritis Rheumatol.* 2018 Sep;70(9):1366–76.
33. Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: Frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Care & Research.* 2001;45(2):140–5.
34. de Boysson H, Lambert M, Liozon E, Boutemy J, Maigné G, Ollivier Y, et al. Giant-

- cell arteritis without cranial manifestations. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul 1;95(26).
35. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Matteson EL, et al. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Jun;41(6):866–71.
36. Parikh M, Miller NR, Lee AG, Savino PJ, Vacarezza MN, Cornblath W, et al. Prevalence of a normal C-reactive protein with an elevated erythrocyte sedimentation rate in biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology*. 2006 Oct;113(10):1842–5.
37. Galtrey CM, Schon F, Nitkunan A. Microvascular Non-Arteritic Ocular Motor Nerve Palsies—What We Know and How Should We Treat? *Neuroophthalmology*. 2014 Nov 21;39(1):1–11.
38. Mahr PA. Protocole National de Diagnostic et de Soins, artérite à cellules géantes (Horton) 2017.
39. 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.
40. Leblanc A. Encephalo-Peripheral Nervous System: Vascularisation Anatomy Imaging. Springer Science & Business Media; 2013. 435 p.
41. Hendrix P, Griessenauer CJ, Foreman P, Shoja MM, Loukas M, Tubbs RS. Arterial supply of the upper cranial nerves: A comprehensive review. *Clinical Anatomy*. 2014;27(8):1159–66.
42. Koskas P, Héran F. Pour comprendre l'oculomotricité : III, IV et VI. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*. 2013 Oct;94(10):1024–38.
43. Hayreh SS. Acute retinal arterial occlusive disorders. *Prog retin Eye Res*. 2011 Sep;30(5):359–94.
44. Hayreh SS. The central artery of the retina its role in the blood supply of the optic

nerve*. *Br J Ophthalmol.* 1963 Nov;47(11):651–63.

45. Biousse V, Newman NJ. Ischemic Optic Neuropathies. *Campion EW, editor. New England Journal of Medicine.* 2015 Jun 18;372(25):2428–36.

46. Guggenberger K, Bley T. Imaging in Large Vessel Vasculitides. *Fortschr Röntgenstr.* 2019 Dec;191(12):1083–90.

47. Duftner C, Dejacó 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 Feb;4(1):e000612.

48. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Hetland H, Soldal DM, Bie R, Myklebust G. Diagnostic Value of Color Doppler Ultrasonography of Temporal Arteries and Large Vessels in Giant Cell Arteritis: A Consecutive Case Series. *Arthritis Care & Research.* 2014;66(1):113–9.

49. Luqmani R, Lee E, Singh S, Gillett M, Schmidt WA, Bradburn M, et al. The Role of Ultrasound Compared to Biopsy of Temporal Arteries in the Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess.* 2016 Nov;20(90):1–238.

50. Slart RHJA. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(7):1250–69.

51. Besson FL, Parienti J-J, Bienvenu B, Prior JO, Costo S, Bouvard G, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Sep;38(9):1764–72.

52. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, et al. Management of

Large-Vessel Vasculitis With FDG-PET. *Medicine (Baltimore)* 2015 Apr 10;94(14): 0/

53. Bley TA, Uhl M, Carew J, Markl M, Schmidt D, Peter H-H, et al. Diagnostic Value of High-Resolution MR Imaging in Giant Cell Arteritis. *American Journal of Neuroradiology*.

2007 Oct 1;28(9):1722–7.

54. Mandell DM, Mossa-Basha M, Qiao Y, Hess CP, Hui F, Matouk C, et al. Intracranial Vessel Wall MRI: Principles and Expert Consensus Recommendations of the American

Society of Neuroradiology. *American Journal of Neuroradiology*. 2017 Feb 1;38(2):218–29.

55. Klink T, Geiger J, Both M, Ness T, Heinzelmann S, Reinhard M, et al. Giant Cell Arteritis: Diagnostic Accuracy of MR Imaging of Superficial Cranial Arteries in Initial

Diagnosis—Results from a Multicenter Trial. *Radiology*. 2014 Dec;273(3):844–52.

56. DeJaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018 May;77(5):636–43.

57. Dumont A, Lecannuet A, Boutemy J, Maigné G, Martin-Silva N, Deshayes S, et al.

Characteristics and outcomes of patients with ophthalmologic involvement in giant-cell

arteritis: A case-control study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020 Apr 1;50(2):335–41.

58. Ing EB, Miller NR, Ten Hove M, Torun N. Diplopia and Giant Cell Arteritis. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2019 Dec;39(4):546–547.

59. Linn J, Peters F, Lummel N, Schankin C, Rachinger W, Brueckmann H, et al. Detailed imaging of the normal anatomy and pathologic conditions of the cavernous region at 3 Tesla

using a contrast-enhanced MR angiography. *Neuroradiology*. 2011 Dec;53(12):947–54.

60. Park K-A, Oh SY, Min J-H, Kim BJ, Kim Y. Cause of acquired onset of diplopia due to isolated third, fourth, and sixth cranial nerve palsies in patients aged 20 to 50 years in

Korea: A high resolution magnetic resonance imaging study. *Journal of the Neurological*

Sciences. 2019 Dec 15;407:116546.

61. Tamhankar MA, Biousse V, Ying G-S, Prasad S, Subramanian P, Lee MS, et al. Isolated Third, Fourth and Sixth Cranial Nerve Palsies From Presumed Microvascular Versus Other Causes: A Prospective Study. *Ophthalmology*. 2013 Nov;120(11). Available from:
62. Jolobe OM. Unusual cause of third nerve palsy. *Hosp Med*. 2001 Oct;62(10):646.
63. Senda J, Adachi T, Tago M, Mori M, Imai H, Ogawa Y, et al. Acute Bilateral Oculomotor Nerve Palsy in an Adult Patient with *Neisseria meningitidis*. *Intern Med*. 2019 Jun 1;58(11):1639–42.
64. Choi BS, Kim JH, Jung C, Hwang J-M. High-resolution 3D MR imaging of the trochlear nerve. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Jun;31(6):1076–9.
65. Yousry I, Moriggl B, Dieterich M, Naidich TP, Schmid UD, Yousry TA. MR anatomy of the proximal cisternal segment of the trochlear nerve: neurovascular relationships and landmarks. *Radiology*. 2002 Apr;223(1):31–8.
66. Kau H-C, Tsai C-C, Ortube MC, Demer JL. High-Resolution Magnetic Resonance Imaging of the Extraocular Muscles and Nerves Demonstrates Various Etiologies of Third Nerve Palsy. *American Journal of Ophthalmology*. 2007 Feb;143(2):280-287.e2.
67. Senda J, Adachi T, Tago M, Mori M, Imai H, Ogawa Y, et al. Acute Bilateral Oculomotor Nerve Palsy in an Adult Patient with *Neisseria meningitidis*. *Intern Med*. 2019 Jun 1;58(11):1639–42.
68. Fang C, Leavitt JA, Hodge DO, Holmes JM, Mohnney BG, Chen JJ. Incidence and Etiologies of Acquired Third Nerve Palsy Using a Population-Based Method. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Jan 1;135(1):23–8.
69. Gelfand AA, Gelfand JM, Prabakhar P, Goadsby PJ. Ophthalmoplegic “Migraine” or Recurrent Ophthalmoplegic Cranial Neuropathy: New Cases and a Systematic Review. *J Child Neurol*. 2012 Jun;27(6):759–66.

70. Haider L, Chan W-SE, Olbert E, Mangesius S, Dal-Bianco A, Leutmezer F, et al. Cranial Nerve Enhancement in Multiple Sclerosis Is Associated With Younger Age at Onset and More Severe Disease. *Front Neurol*. 2019 Nov 6;10:1085.
71. Nakamagoe K, Yanagiha H, Miyake Z, Kondo Y, Hiyama T, Ishii A, et al. Monocular Oculomotor Nerve Disorder Manifesting as Cranial Neuropathy in Systemic Lupus Erythematosus. *Intern Med*. 2018 Dec 1;57(23):3445–9.
72. Seitz J, Held P, Strotzer M, Völk M, Nitz WR, Dorenbeck U, et al. MR imaging of cranial nerve lesions using six different high-resolution T1- and T2(*)-weighted 3D and 2D sequences. *Acta Radiol*. 2002 Jul;43(4):349–53.
73. Lo C-P, Huang C-F, Hsu C-C, Kuo C-C, Liu C-C, Wang Y-M, et al. Neuroimaging of isolated and non-isolated third nerve palsies. *Br J Radiol*. 2012 Apr;85(1012):460–7.
74. Meireles J, Garrett MC, Abreu P. Isolated III cranial nerve palsy: a Hodgkin's lymphoma? *Case Reports*. 2014 Apr 23;2014(apr23 3):bcr2014203999.
75. Chew SSL, Kerr NM, Danesh-Meyer HV. Giant cell arteritis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2009 Oct 1;16(10):1263–8.
76. Ramkumar M, Sharma S, Jacob TG, Bhardwaj DN, Nag TC, Roy TS. The Human Trochlear and Abducens Nerves at Different Ages - a Morphometric Study. *Aging Dis*. 2014 Mar 18;6(1):6–16.
77. Kim JH, Hwang J-M. Hypoplastic Oculomotor Nerve and Absent Abducens Nerve in Congenital Fibrosis Syndrome and Synergistic Divergence with Magnetic Resonance Imaging. *Ophthalmology*. 2005 Apr 1;112(4):728–32.
78. Davies GE, Shakir RA. Giant cell arteritis presenting as oculomotor nerve palsy with pupillary dilatation. *Postgrad Med J*. 1994 Apr;70(822):298–9.
79. Thurtell MJ, Longmuir RA. Third Nerve Palsy as the Initial Manifestation of Giant Cell Arteritis. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2014 Sep;34(3):243–245.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Version actualisée et validée par le Conseil National de l'Ordre des Médecins, 05/01/2012.

Intérêt de l'IRM haute résolution dans la détection d'une atteinte du nerf oculomoteur chez des patients atteints d'artérite à cellules géantes présentant des troubles oculomoteurs

Objectif : Déterminer les sensibilité et spécificité de l'IRM haute résolution (HR) pour détecter des anomalies de signal des nerfs crâniens chez des patients atteints d'artérite à cellules géantes (ACG) présentant une diplopie.

Matériels et Méthodes : Cette étude rétrospective monocentrique approuvée par le comité d'éthique incluait des patients atteints d'ACG ayant eu une IRM 3T HR entre décembre 2014 et janvier 2020. Deux radiologues interprétaient les imageries en aveugle des autres données des patients. Les discordances étaient résolues par un troisième neuroradiologue. Ils évaluaient le rehaussement et les hypersignaux T2 des III^{ème}, IV^{ème} et VI^{ème} paires crâniennes ainsi que les anomalies de signal des muscles oculomoteurs, du tronc cérébral et l'inflammation pariétale des artères ophtalmiques et extra-crâniennes. La comparaison des patients avec et sans diplopie était effectuée avec un test exact de Fisher.

Résultats : 64 patients (42/64 (66%) femmes et 22/64 (34%) hommes, âge moyen de 76.3 +/- 8 ans) ont été inclus. 14/64 (21.9%) avaient une diplopie. Un rehaussement de la III^{ème} paire crânienne était détecté chez 7/8 (87.5%) patients avec une atteinte de la III^{ème} paire crânienne versus chez aucun patient avec une atteinte des IV^{ème} et VI^{ème} paires crâniennes ou sans diplopie, p<0.001. Un hypersignal T2 de la III^{ème} paire crânienne était détecté chez 4/5 (80%) patients ayant une atteinte de la III^{ème} paire crânienne versus chez aucun autre patient, p<0.001. Les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et valeurs prédictives négatives pour la détection d'anomalie de signal de la III^{ème} paire crânienne pour les séquences HR injectées et HR pondérée en T2 étaient de respectivement 0.88, 1, 1 et 0.99 et 0.8, 1, 1 et 0.98.

Conclusion : L'IRM HR a d'excellentes sensibilité et spécificité diagnostiques pour détecter les anomalies de signal de la III^{ème} paire crânienne chez des patients atteints d'ACG présentant une diplopie.

High-Resolution MRI demonstrates signal abnormalities of the third cranial nerve in Giant-Cell Arteritis patients with third cranial nerve impairment.

Objective: To determine the sensitivity and specificity of high resolution (HR) MRI for detecting signal abnormalities of cranial nerves in GCA patients presenting with diplopia.

Materials and Methods: This IRB-approved retrospective single-center study included GCA patients who underwent 3T HR MRI from December 2014 to January 2020. Two radiologists, blinded to all data, individually analyzed imaging. Discrepancies were resolved by consensus with a senior neuroradiologist. They assessed the presence of enhancement of the 3rd, 4th and/or 6th cranial nerves on post-contrast HR imaging and high-signal intensity on HR T2-WI as well as for the presence of signal abnormalities of extraocular muscles, of the brainstem and of inflammatory changes of the ophthalmic and extracranial arteries. A Fisher's Exact test was used to compare patients with or without diplopia.

Results: 64 patients (42/64 (66%) women and 22/64 (34%) men, mean age 76.3 +/- 8 years) were included. 14/64 (21.9%) presented with diplopia. Third cranial nerve enhancement was detected in 7/8 (87.5%) patients with 3rd cranial nerve impairment, all with a fixed impairment, as compared to no patients with 4th or 6th cranial nerve impairment or to patients without diplopia, p<0.001. Third cranial nerve abnormal high-signal intensity on HR T2-WI was detected in 4/5 (80%) patients with 3rd cranial nerve impairment versus none of other patients, p<0.001.

Sensitivity, specificity, predictive positive value and negative predictive value for detecting 3rd cranial nerve signal abnormalities were of 0.88, 1, 1 and 0.99 and 0.8, 1, 1 and 0.98 for post-contrast HR imaging and HR T2-WI, respectively.

Conclusions: HR MRI had excellent diagnostic sensitivity and specificity when detecting signal abnormalities of the 3rd cranial nerve in GCA patients presenting with 3rd cranial nerve impairment.

MOTS CLÉS : Artérite à cellules géantes, IRM, nerf oculomoteur, diplopie

DISCIPLINE : Radiodiagnostic et imagerie médicale

UNIVERSITE DE BORDEAUX- 146 rue Léo Saignat 33076 BORDEAUX CEDEX