

INFLAM'OEIL

Maison des Associations du 15ème
22 rue de la Saïda
75015 PARIS

Tél. : 01 74 05 74 23
>SIREN N° 451 386 544
APE N° 8899B
Site internet : www.inflamoeil.org



TYNDALL

Bulletin d'Informations
et
d'échanges

N° 54 JUIN 2018

Courriel : contact@inflamoeil.org

SOMMAIRE

- 1. Editorial**
- 2. Facteurs Pronostiques dans la Rétinochoroidopathie de type Birdshot**



Éditorial

Ce numéro de Tyndall est entièrement consacré à un résumé de la thèse du docteur Sara TOUHAMI sur *les Facteurs Pronostiques dans la Rétinochoroidopathie de type Birdshot*. Le docteur TOUHAMI a reçu pour cette étude le prix Inflam'Oeil – Yoann Bozec 2017 qui lui a été remis par Frédérique MOREAU, présidente de notre association à l'occasion du congrès

annuel de la Société Française d'Ophtalmologie.

Ce prix créé en 2012 a pour but d'aider de jeunes médecins et professionnels de la santé qui participent à des travaux de recherches expérimentales ou cliniques afin d'améliorer les connaissances sur l'étiologie, le diagnostic ou le traitement des uvéites et des inflammations oculaires.

La dotation de 4.000 € est remise généralement à un docteur ayant présenté sa thèse dans l'année précédente.

Les dossiers des candidats sont évalués par les membres du Conseil Scientifique de notre association, qui en choisissent le lauréat.

Le Conseil Scientifique est présidé par le Professeur Pierre-Yves ROBERT, ophtalmologue au CHU de Limoges, et est composé d'ophtalmologues d'internistes, de rhumatologues, d'un directeur de recherche ainsi que de quatre membres de l'association Inflam'Oeil.

Et n'oubliez pas que c'est grâce à vos dons que nous pouvons continuer à

encourager ainsi les jeunes ophtalmologues à faire de la recherche sur les uvéites. Les sujets aussi variés que : « efficacité et tolérance des immunomodulateurs pour le traitement des uvéites non infectieuses », « les symptômes oculaires sont-ils prédictifs d'une inflammation ophtalmologique au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales ? », « apport des techniques biologiques des uvéites antérieures atypiques, Infliximab versus Adalimumab dans le traitement des uvéites inflammatoires réfractaires », « traitement des œdèmes maculaires : comparaison de l'efficacité et de la tolérance des injections sous-conjonctivales de triamcinolone, des injections sous-ténoniennes de triamcinolone et des injections intravitréennes de l'implant de dexaméthasone ».

Un soutien exceptionnel et ponctuel de 5 000 € a aussi été versé en juin 2016 afin de contribuer au financement d'une étude comparée des biomarqueurs cytokiniques dans l'humeur aqueuse chez des sujets atteints d'uvéites graves visant à dégager des profils inflammatoires en fonction des différents types d'uvéites. Cette étude est conduite à l'hôpital des Quinze-Vingt par le Docteur Marie-Hélène ERRERA, membre de notre Conseil scientifique. Ce versement a fait l'objet d'une convention formelle avec l'hôpital.

Nous vous remercions pour votre soutien.

Sylvette Petithory-Rayé
directrice de la publication

Facteurs Pronostiques dans la Rétinochoroïdopathie de type Birdshot

Introduction :

La Birdshot rétinocoroïdopathie (BRC) est une forme rare d'uvéite postérieure représentant 0,6–1,5 % des cas d'uvéites et 6 à 7,9 % de l'ensemble des uvéites postérieures (1–3). Il s'agit d'une entité clinique rare dont la première véritable description a été proposée par Ryan et Maumenee (1) dans les années 80. Cette uvéite se caractérise par la présence de taches hypo-pigmentées typiques et multiples au niveau rétinien profond (la rétine étant l'organe de la vision) et au niveau de la choroïde (l'un des tissus vasculaires de l'œil irrigant la partie la plus externe de la rétine contenant les photorécepteurs).

La BRC survient classiquement chez le sujet caucasien avec une moyenne d'âge de 53 ans. Il existe une légère prédominance féminine (environ 55% de femmes atteintes). La BRC est fortement associée au phénotype HLA-A29 (il s'agit de l'un des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité, antigènes utilisés pour la détermination des compatibilités lors des greffes d'organes et participant à la réaction immunitaire). La présence de cet antigène HLA-A29 confère à son porteur un risque relatif de développer la maladie allant de 50 pour 1 à 224 pour 1.

Le diagnostic de BRC repose sur des critères cliniques dont le principal correspond à la présence de lésions

rétinochoroïdiennes caractéristiques, se déclinant sous forme de tâches blanches au fond d'œil. Ces lésions sont classiquement bilatérales et multiples. La dénomination 'Birdshot rétinochoroïdopathie' tient de la caractérisation anglaise proposée par Ryan et Maumenee (1,4) correspondant à de «multiples petites taches blanches comparables à des coups de fusil dans une cible».

La BRC est une entité particulière qui fait partie du large spectre des uvéites postérieures du 'syndrome des taches blanches'. Dans ce type de pathologies, les patients ne rapportent habituellement que peu ou pas de symptômes, ils se présentent en effet avec des yeux blancs et indolores et souffrent rarement de baisse visuelle notable. La gravité de cette maladie tient donc du fait que son évolution peut être insidieuse avec une altération progressive du fonctionnement visuel que seuls certains examens complémentaires peuvent permettre de déceler précocement. Parmi ces examens, le champ visuel, l'électrophysiologie qui interroge le fonctionnement électrique des cellules rétiniennes et la tomographie par cohérence optique ou OCT (optical coherence tomography) qui permet de visualiser les différentes couches rétiniennes, peuvent permettre de déceler, alors même que le patient ne se plaint de rien, des altérations cellulaires anatomiques et fonctionnelles qui inciteront le praticien à adopter une attitude thérapeutique agressive permettant de stabiliser les lésions et d'éviter l'évolution vers la cécité.

S'il est communément admis que la BRC est une pathologie chronique, plusieurs études soutiennent la théorie

selon laquelle les atteintes pourraient rester stables après la résolution de la première poussée inflammatoire. Cependant, des preuves croissantes sont en faveur d'une possible évolution infraclinique vers l'atrophie rétinienne et la cécité, traduisant donc la gravité potentielle de cette pathologie.

Aujourd'hui, il existe un vaste éventail thérapeutique pour le traitement de la BRC, allant de la corticothérapie aux multiples traitements immunosuppresseurs qui sont à disposition des praticiens. Cependant aucun consensus ferme ne permettait jusqu'alors de dire quelles modalités de traitement et de surveillance sont les plus adaptées à chaque patient. Par conséquent, il devenait nécessaire de mettre le doigt sur les facteurs prédictifs de bonne ou mauvaise évolution clinique à long terme afin de proposer une meilleure prise en charge. L'objectif de ce travail était de rechercher les facteurs prédictifs pronostiques dans la Birdshot Rétinochoroïdopathie.

Les résultats de ce travail ainsi que les conclusions de travaux menés par d'autres équipes ont permis de proposer une immunosuppression quasi systématique aux patients souffrant de BRC, en raison de la potentielle gravité de cette maladie.

Méthodes :

La recherche décrite ici a été approuvée par le comité d'éthique de la Société française d'Ophtalmologie et adhère aux principes de la Déclaration d'Helsinki. Le consentement en toute connaissance de cause a été obtenu pour tous les patients avant inclusion. Cette étude rétrospective en milieu

hospitalier a examiné les données de tous les patients consécutifs, HLA-A29-positifs et souffrant de rétinopathie de Birdshot, dont la dernière visite à la Pitié Salpêtrière a eu lieu entre mai et août 2013 (5). Pour chaque patient, les données démographiques et cliniques ainsi que les antécédents et l'historique des traitements ont été recueillis. Les paramètres cliniques ont été colligés lors de la première visite pour les deux yeux et ont inclus : la meilleure acuité visuelle corrigée (AV), la quantification du nombre de cellules inflammatoires présentes dans le segment antérieur (en avant du cristallin), la quantification de l'importance de la réaction inflammatoire dans le corps vitré (le vitré est le gel remplissant la partie postérieure de l'œil se trouvant en arrière du cristallin) et l'analyse des caractéristiques du fond d'œil et de l'angiographie à la fluorescéine (colorant permettant d'étudier la vascularisation interne de la rétine) et de l'angiographie au vert d'indocyanine (qui est un autre colorant permettant de mieux analyser la choroïde, le tissu vasculaire externe de la rétine). Cette étude a recueilli des caractéristiques paracliniques dont l'épaisseur maculaire qui a été mesurée par tomographie par cohérence optique (OCT) (la macula étant la zone la plus centrale de la rétine, contenant la plus forte densité en photorécepteurs et permettant la vision de précision et la lecture), les caractéristiques des vaisseaux rétiens en angiographie à la fluorescéine, les caractéristiques des taches choroïdiennes en angiographie au vert d'indocyanine, des éléments électrophysiologiques (électro-oculogrammes et électrorétinogrammes selon les protocoles de la Société internationale pour l'électrophysiologie

clinique) et des paramètres du champ visuel automatisé.

Le critère principal de jugement était la recherche de corrélations entre les éléments cliniques et paracliniques initiaux et l'évolution visuelle finale des patients vers la rémission ou l'aggravation.

Résultats simplifiés

Données démographiques :

Cette étude a inclus 55 patients caucasiens avec une majorité de femmes, ce qui correspond à ce qui était attendu épidémiologiquement. Le sex-ratio femmes-hommes était de 1,6 : 1 (62,0% de femmes, 38,0% d'hommes). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 49,1 ans (extrêmes: 30,3-73,9 ans). A l'inclusion, la durée moyenne de la maladie était de 2,8 ans (extrêmes : 0-24,4 ans). Le suivi moyen au sein de notre structure était de 8 ans (extrêmes: 0,6-22,9 ans). Si l'on reprend l'historique médical des patients, les antécédents médicaux recueillis étaient les suivants : hypertension artérielle dans 27,0% des cas, hypercholestérolémie dans 16,4% des cas, diabète de type 2 dans 5,4% des cas, maladies auto-immunes dans 5,0% des cas et enfin pathologies neurologiques dans 7,3% des cas (1 cas de méningiome épargnant les voies visuelles, 1 cas d'épilepsie, 1 cas d'adénome hypophysaire non compressif et 1 cas de surdité congénitale).



Caractéristiques initiales :

Les données cliniques et paracliniques initiales étaient les suivantes : L'acuité visuelle initiale était en moyenne de 6.3 dixièmes, l'inflammation de chambre antérieure était modérée et l'inflammation vitrénne était cotée en moyenne à 1.2 croix (extrêmes allant de 0 et 4 croix). Les lésions de Birdshot à type de taches blanches typiques ont été observées initialement dans 72,0% des cas. Cela dénote du fait qu'elles pouvaient être initialement absentes ce qui peut retarder le diagnostic. Par ailleurs, 58,0% des patients ont présenté une papillite initiale (qui correspond à un oedème inflammatoire de la tête du nerf optique), 81,0% présentaient une vascularite clinique (qui correspond à un engainement inflammatoire des vaisseaux rétiniens) et 25,0% des patients présentaient un œdème maculaire à l'OCT avec une épaisseur maculaire > 250 mm (ce qui est le reflet de l'inflammation rétinienne et vasculaire). Aucune cataracte significative n'était notée initialement.

Caractéristiques en fin de suivi :

Les caractéristiques finales étaient les suivantes : l'acuité visuelle était globalement stable pendant le suivi (aucune différence statistiquement significative n'était notée entre les valeurs initiales et finales, ce qui montre que l'acuité visuelle seule est un piètre reflet du fonctionnement visuel global). L'inflammation vitrénne a globalement diminué avec une cotation passant de 1.2 à 0.5 croix en moyenne ainsi que le nombre d'yeux présentant une vascularite clinique ou angiographique (passant de 81% à 40% en moyenne). Une diminution

du nombre d'yeux présentant un œdème maculaire a été notée en fin de suivi comparativement aux données initiales (prévalence de l'œdème maculaire de 26,9% initialement versus 6,5% en fin de suivi pour les yeux droits et 32,7% versus 15,2% pour les yeux gauches). Le nombre d'yeux présentant une atrophie maculaire clinique ou paraclinique passait en revanche de 16% à 25% en moyenne (l'atrophie dénote le plus souvent d'une destruction définitive de certaines structures cellulaires). Enfin 3 patients ont subi une chirurgie de la cataracte durant le suivi permettant d'améliorer leur acuité visuelle.

Traitements :

Au cours du suivi, 100,0% des patients ont reçu un traitement par corticoïdes (par voie orale=systémique) pour une durée moyenne de 7 années (extrêmes: 0,3-16,6 ans). L'intervalle de temps entre le début des symptômes et l'initiation des corticostéroïdes systémiques était en moyenne de 2,9 ans (extrêmes: 0-24,2 ans). Quarante-deux patients sur 55 (76,3%) ont par ailleurs reçu des traitements immunosuppresseurs (mycophénolate mofétil, azathioprine, cyclosporine, interféron alpha 2a, cyclophosphamide et méthotrexate dans respectivement 44,4%, 13,2%, 9,4%, 28,3%, 1,9% et 1,9% des cas) pour une durée moyenne de 4,8 ans (extrêmes: 0,4-21,4 ans), en moyenne, 5.2 ans après que le diagnostic de BRC ait été retenu (extrêmes: 0,3-24,8 ans).

Des injections péri ou intraoculaires de stéroïdes ont été administrées de façon ponctuelle en adjuvant des traitements généraux par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs afin de traiter une rechute unilatérale. Au total, 7,5% des

patients ont reçu une injection intravitréenne (intraoculaire dans le corps vitré) alors que 18,8% ont reçu des injections périoculaires de corticostéroïdes (sous conjonctivales ou sous ténoniennes).

Statut visuel final :

Parmi les 55 patients inclus, 39 (70,9%) étaient en rémission en fin de suivi (1 guéri, 18 en rémission complète, 20 en rémission partielle), tandis que 16 ont présenté une détérioration de leur vision.

Éléments pronostiques:

La durée du suivi n'était pas statistiquement différente entre les 2 groupes 'rémission' et 'détérioration'. De plus, nous n'avons trouvé aucune différence significative en terme d'antécédents médicaux ou de sexe entre ces deux groupes. " En revanche, les patients du groupe 'rémission' étaient légèrement plus âgés au diagnostic que ceux du groupe 'détérioration'." En effet, un début précoce de la maladie semblait associé à une évolution défavorable des résultats visuels finaux, indépendamment de la durée de la maladie. L'âge au diagnostic semblait donc être un élément pronostic important.

Cliniquement parlant, les patients du groupe 'détérioration' avaient moins de signes manifestes d'inflammation lors de la présentation initiale (incluant l'inflammation vitréenne, la présence de taches caractéristiques en angiographie au vert d'indocyanine et la présence d'un œdème maculaire initiaux) comparativement à ceux du groupe 'rémission'

En revanche, une atrophie maculaire était initialement diagnostiquée dans

11,1% des cas dans le groupe 'rémission' versus 37,5% des cas dans le groupe 'détérioration'. En ce qui concerne l'électrophysiologie, les valeurs du 'light peak' et de 'l'Arden ratio' (qui sont deux paramètres recueillis lors de l'examen par électro-oculogramme) étaient plus basses initialement dans le groupe 'détérioration' ce qui dénotait d'un moins bon fonctionnement électrique rétinien dans le groupe évoluant vers une détérioration visuelle finale.

En ce qui concerne les traitements, ni le type de traitement ni la durée n'étaient corrélés avec le statut visuel final ce qui veut dire qu'aucune thérapeutique ne semblait supérieure si l'on en juge les résultats de cette seule étude.

Conclusion :

En conclusion, cette étude a permis de pointer du doigt plusieurs éléments pronostiques devant amener l'ophtalmologiste à adopter une attitude vigilante et à instaurer des traitements immunosuppresseurs précoces visant à ralentir l'évolution et à éviter la détérioration des fonctions visuelles.

Ces éléments sont l'âge jeune au diagnostic, l'absence d'éléments inflammatoires bruyants lors de la présentation initiale et la présence d'éléments orientant vers un début d'atrophie rétinienne aux examens complémentaires. Des éléments électrophysiologiques, notamment ceux de l'électro-oculogramme permettaient également de prédire l'évolution finale.

Enfin, cette étude a corroboré le fait que l'acuité visuelle seule reste un mauvais reflet de la fonction visuelle et ne peut permettre de prédire l'évolution finale des patients.

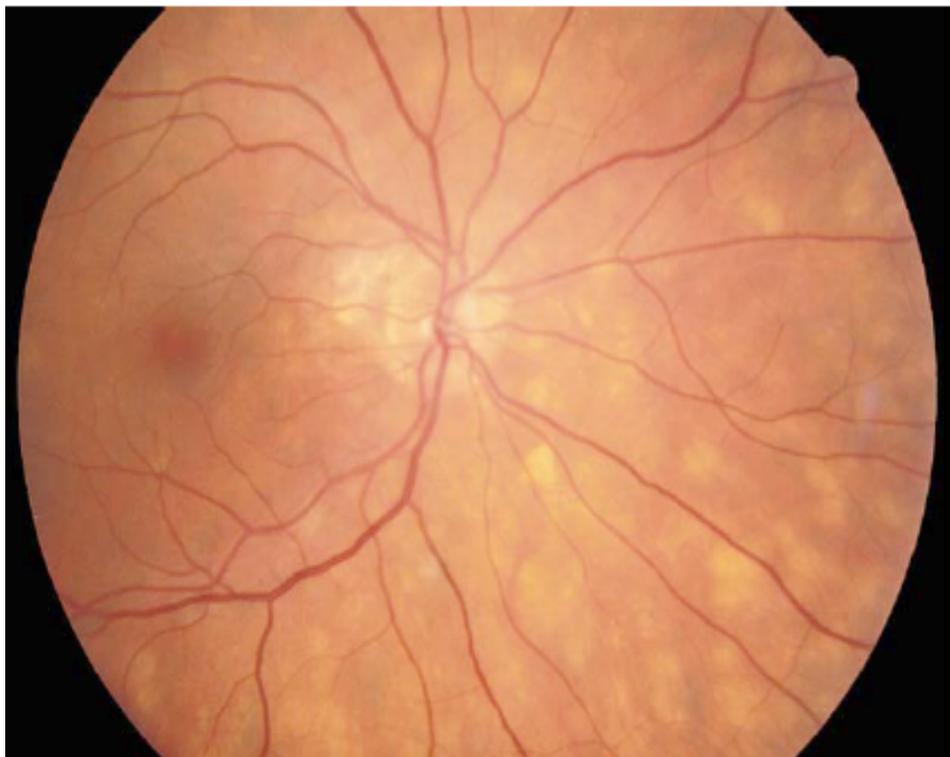


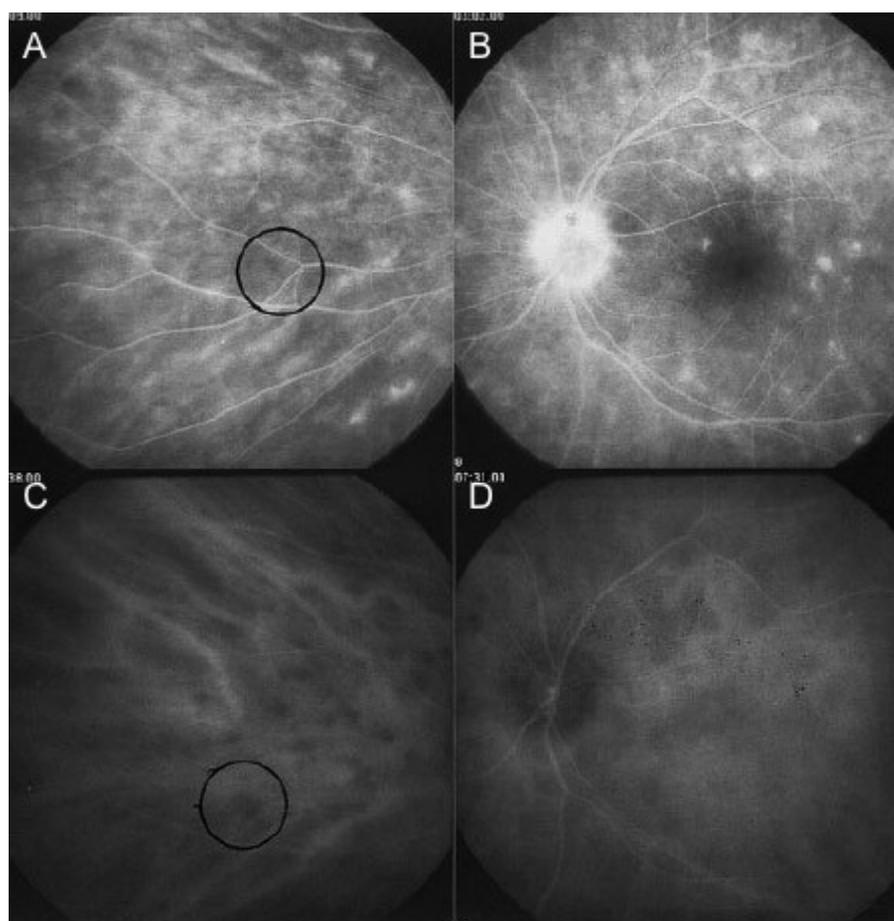
Figure 1:
Rétinophotographie
représentant des lésions
caractéristiques de type «
Birdshot ».

Ces taches sont hypopigmentées, rondes ou ovales, aux bords flous, de diamètre allant d'un quart à une moitié de diamètre papillaire et de disposition péri-papillaire principalement dans la zone inféro-nasale. D'après Shah et al².

Figure 2:

Résultats de l'examen angiographique lors de phases jugées actives de la maladie retrouvant une atteinte indépendante de la rétine et de la choroïde.

A.B Angiographie à la fluorescéine retrouvant une capillaropathie diffuse et une vascularite veineuse. C.D Angiographie au vert d'indocyanine retrouvant des taches hypo cyanescentes caractéristiques aux temps précoces et intermédiaires. D'après Fardeau et al(6).



■ Guérison ■ Rémission Complète ■ Rémission Partielle ■ Détérioration

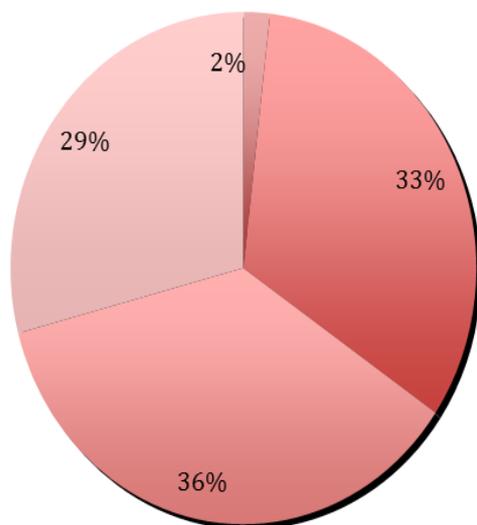


Figure 3:
État visuel final :
Distribution de la
cohorte.

Références

1. Ryan SJ, Maumenee AE. Birdshot retinochoroidopathy. Am J Ophthalmol. 1980 Jan;89(1):31–45.
2. Shah KH, Levinson RD, Yu F, Goldhardt R, Gordon LK, Gonzales CR, et al. Birdshot chorioretinopathy. Surv Ophthalmol. 2005 Dec;50(6):519–41.
3. Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, Akova YA, Messmer EM, D'Amico DJ, et al. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 1996 May;114(5):593–9.
4. Levinson RD, Brezin A, Rothova A, Accorinti M, Holland GN. Research criteria for the diagnosis of birdshot chorioretinopathy: results of an international consensus conference. Am J Ophthalmol. 2006 Jan;141(1):185–7.
5. Touhami S, Fardeau C, Vanier A, Zambrowski O, Steinborn R, Simon C, et al. Birdshot Retinochoroidopathy: Prognostic Factors of Long-term Visual Outcome. Am J Ophthalmol. 2016 Oct;170:190–6.
6. Fardeau C, Herbort CP, Kullmann N, Quentel G, LeHoang P. Indocyanine green angiography in birdshot chorioretinopathy. Ophthalmology. 1999 Oct;106(10):1928–34.

- Directeur de publication : Sylvette PETITHORY,
- Comité de rédaction : Sylvette PETITHORY, Jeanne HÉRAULT, Nadine TASHK,
- Conception et réalisation : Joëlle MASLÉ

Journal trimestriel Dépôt légal : 2ème trimestre 2018 ISSN : 1760-155X