

Vasculites rétiniennes :

quels sont les arguments en faveur d'une rétinohoréïdite type birdshot (BRC)?

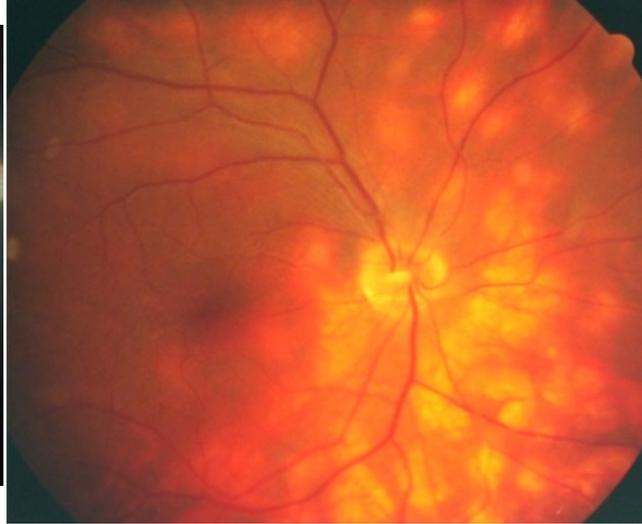
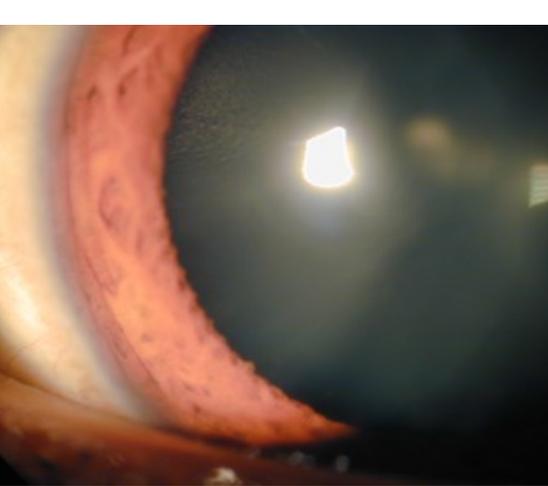
1. cliniques

2. angiographiques

3. issus du bilan

C. Fardeau

Pas de conflit d'intérêt à déclarer.



Rétinochoroïdite type birdshot (BRC)

- Uvéite bilatérale chronique de l'Adulte, postérieure, non hypertonisante
- Segment antérieur très peu inflammatoire : pas de synéchies iriennes
- Vitré + ou ++ cellulaire, pas de condensations cellulaires vitréennes en œuf de fourmi, pas dépôt déclive en banquise
- FO: taches blanchâtres profondes, oblongues, diffuses au pôle postérieur et en périph. rétro-équatoriale, et prédominant en nasal inférieur de la papille
- Inflammation rétinienne : Vasculites des gros troncs veineux, OMC, Papillite
- liée au HLA A29
- Pas de signes extra-oculaires
- Pronostic visuel très variable, potentiellement cécitant

Rétinochoroïdite type birdshot BRC

**Uvéite bilatérale postérieure
Chronique**

Âge median = 58 ans

SA peu inflammatoire

FO:

**Vitré cellulaire +/-
taches blanchâtres
profondes, diffuses et
prédominant en nasal
inférieur de la papille**

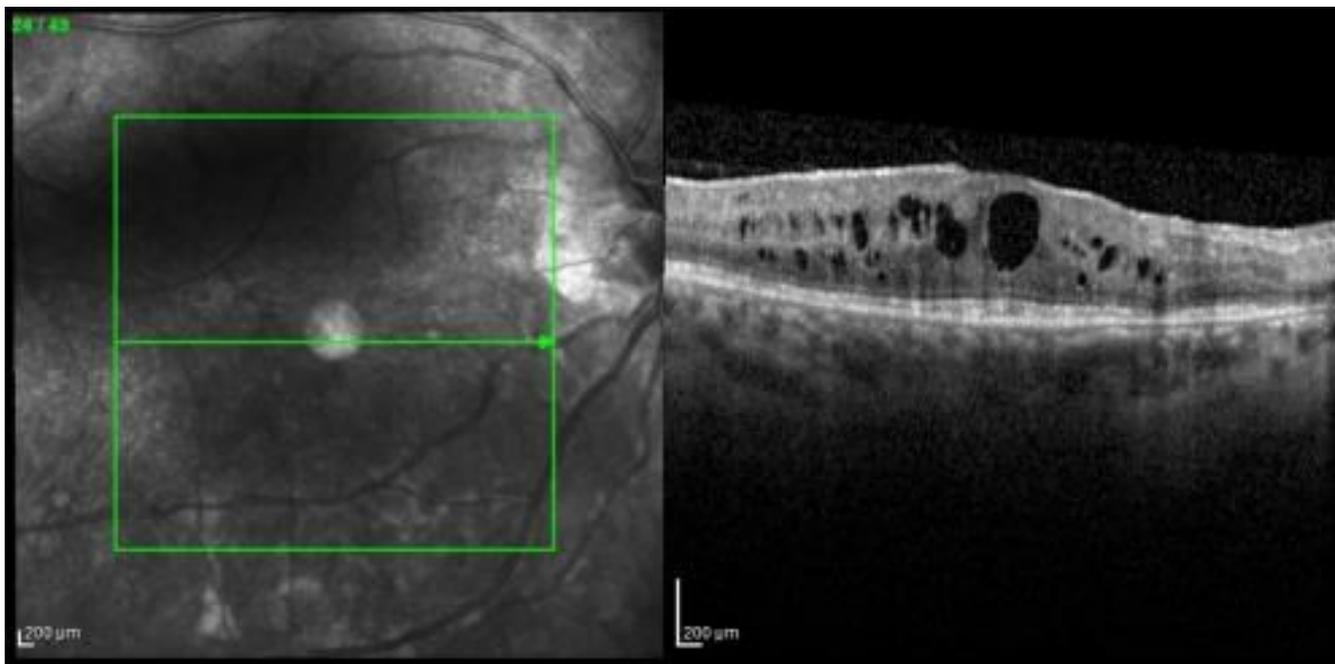
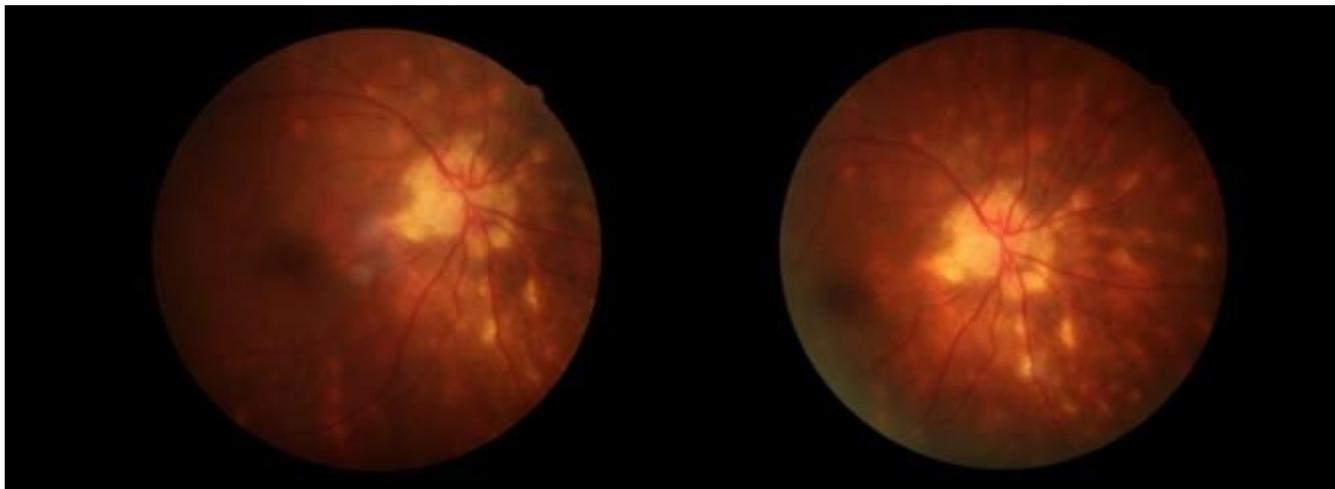
**Vasculites des gros troncs
veineux**

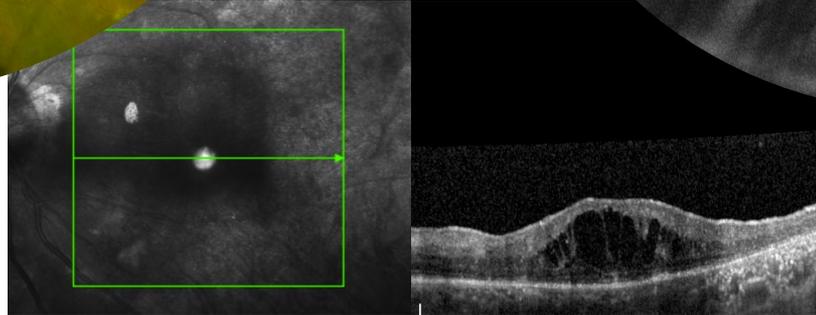
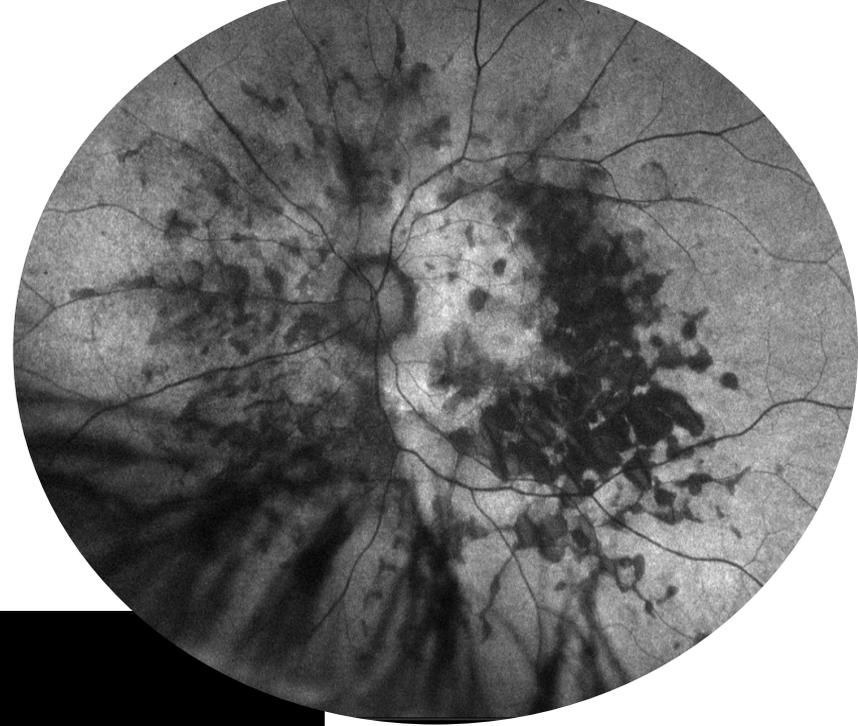
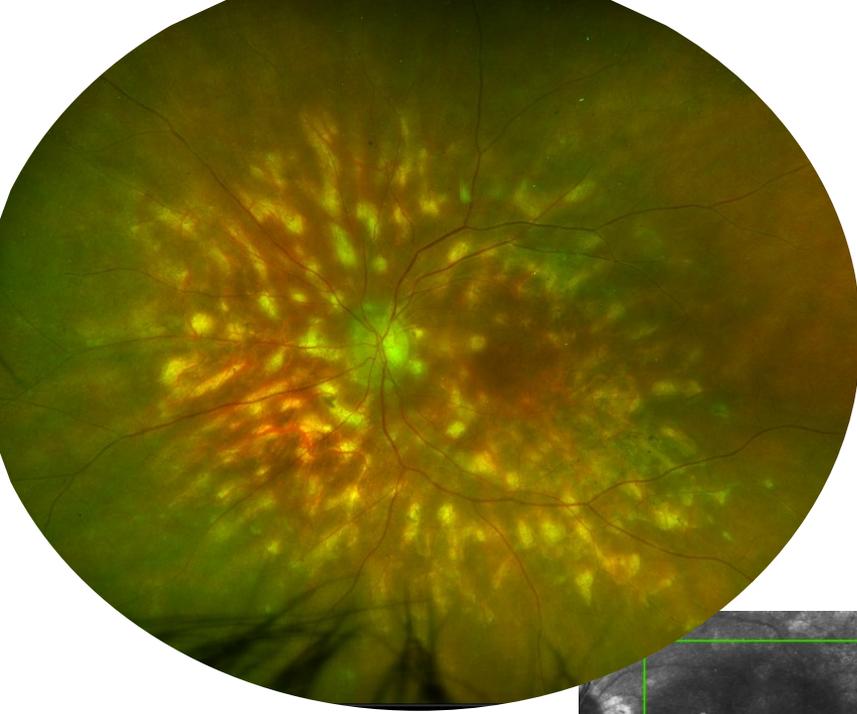
OMC

Papillite

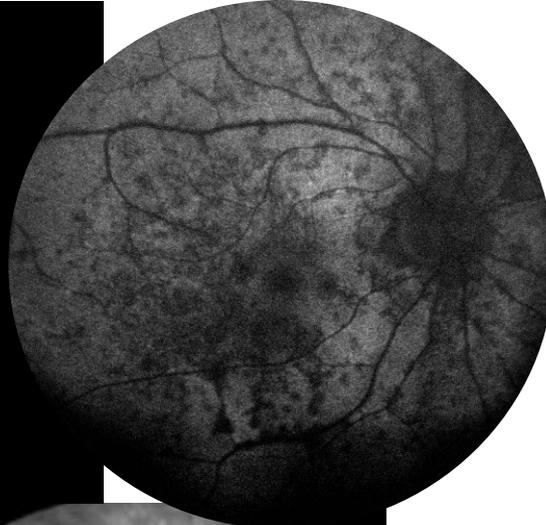
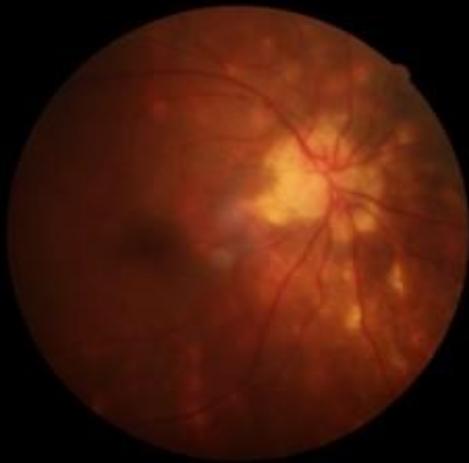
Pas de signes systémiques

liée au HLA A29





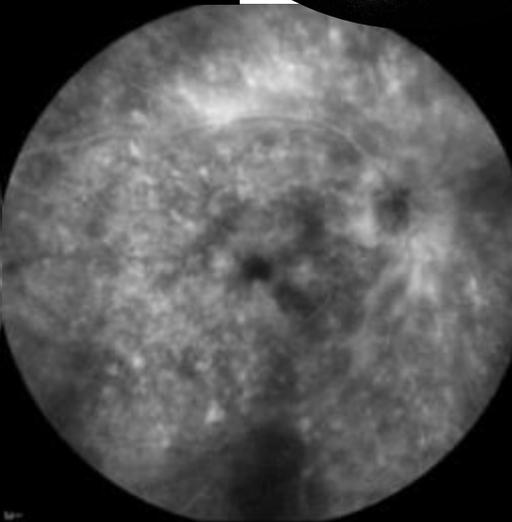
- **OM = 1ere cause de baisse d'acuité visuelle au cours des uvéites postérieures**
- **35%- 80% des patients BRC suivis au long cours.** Thorne 2005, Kiss 2005.
- **Incidence de l'OM uvéitique au cours de BRC = 10% par oeil-an** Thorne 2005
- **Facteur exposant à un lourd coût financier** Nelson 2019



AutoFluorescence et BRC :

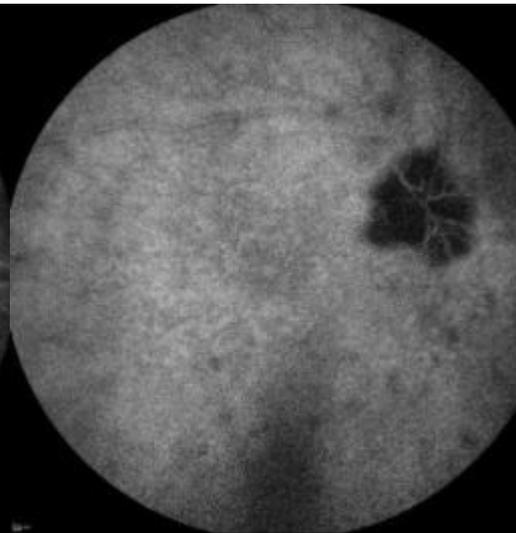
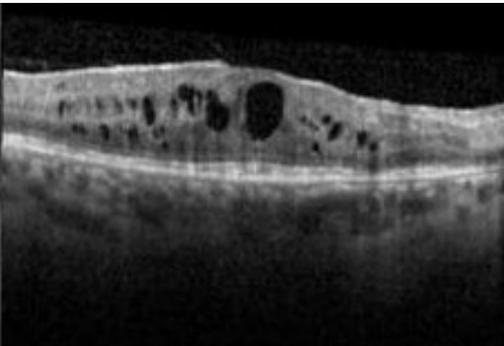
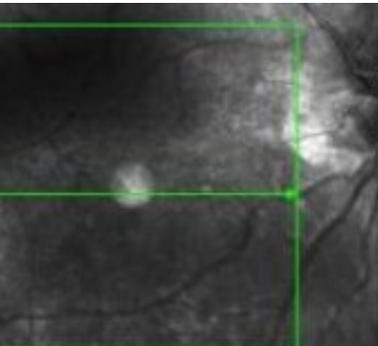
lichenoid and macular hypo
autofluorescence

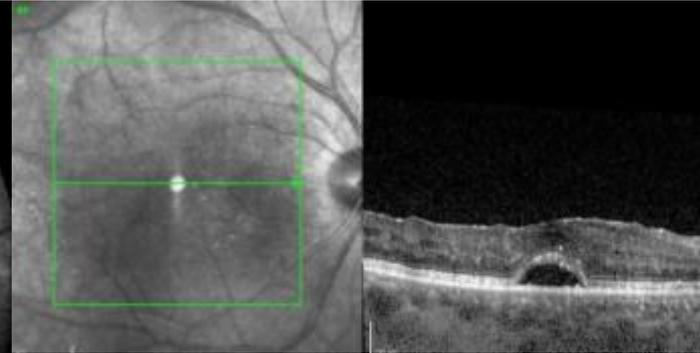
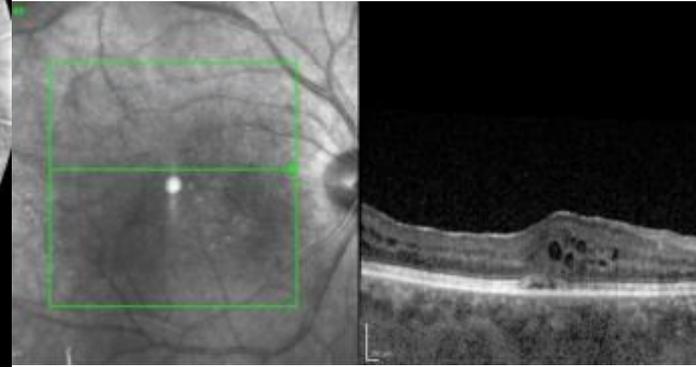
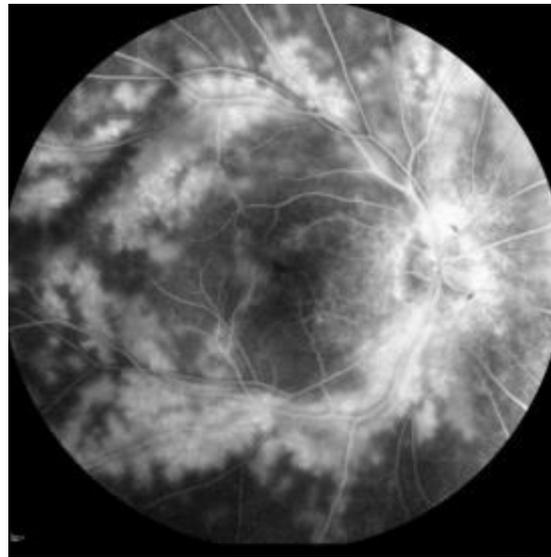
*R. Semecas, M. Mauget-Faysse, et al .
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017*



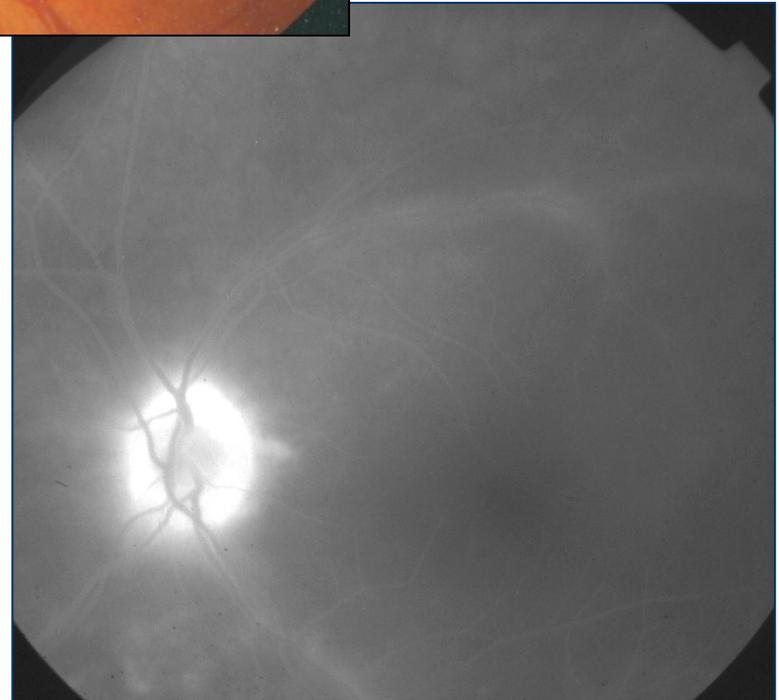
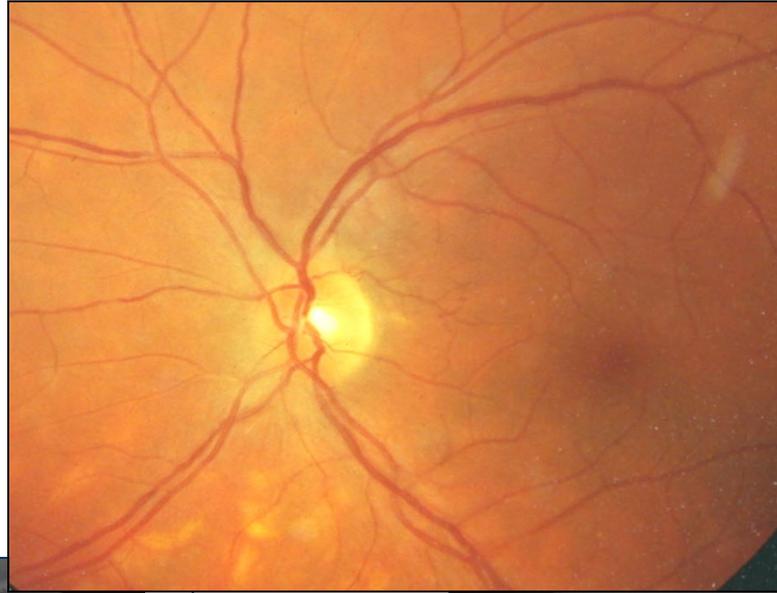
ICG A

Fluorescein A

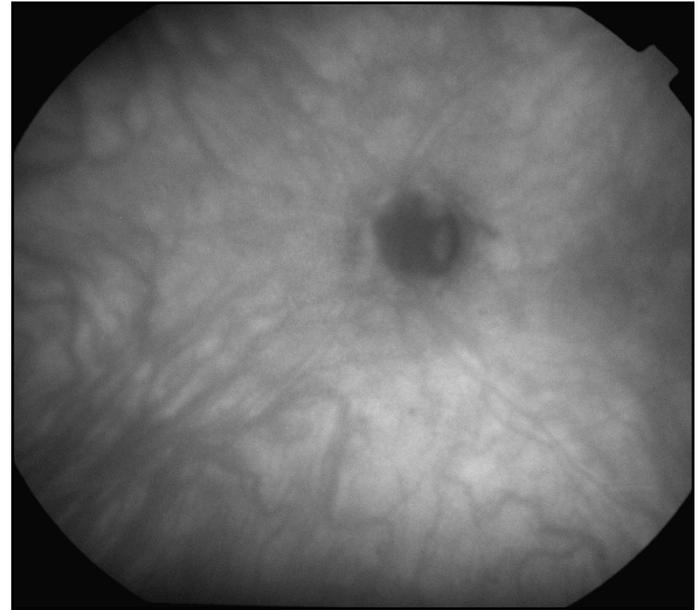
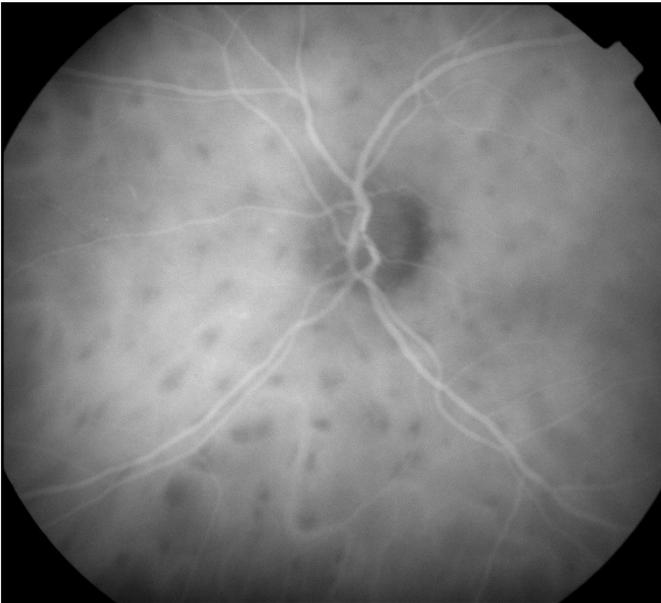
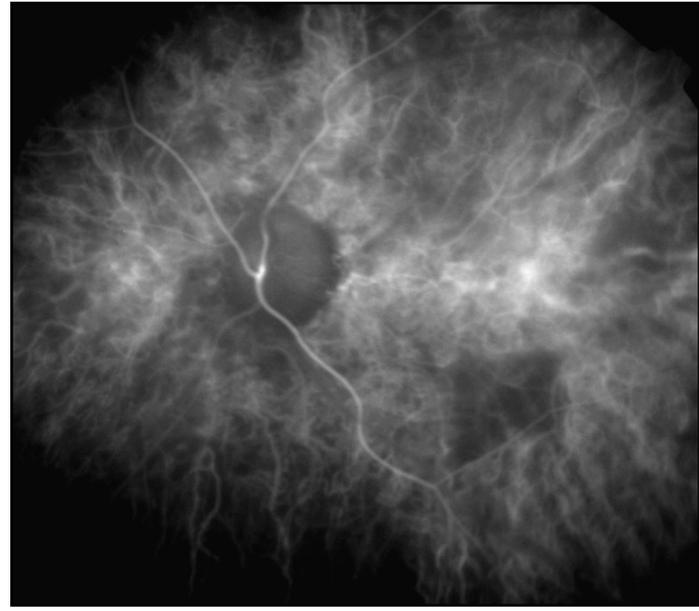
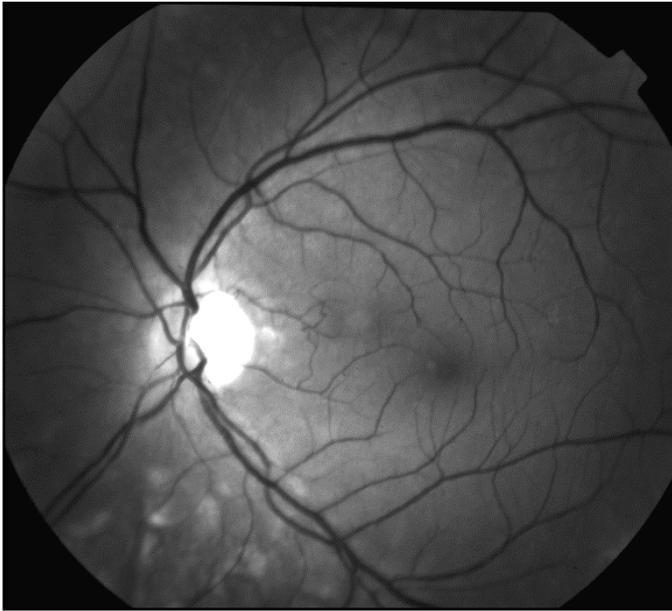


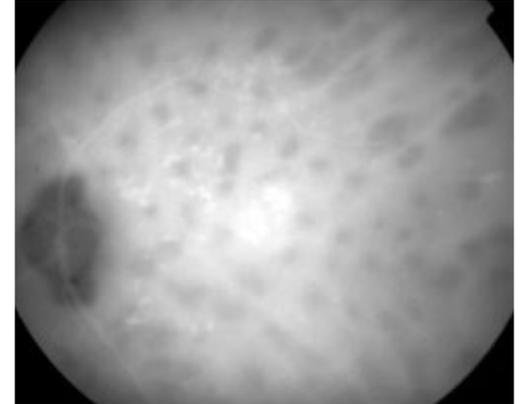
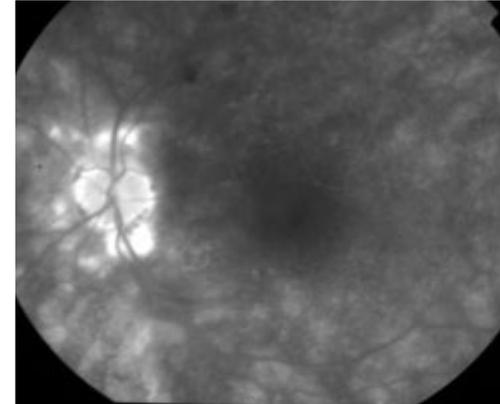
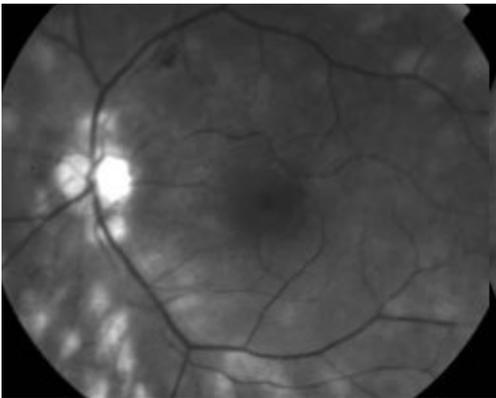
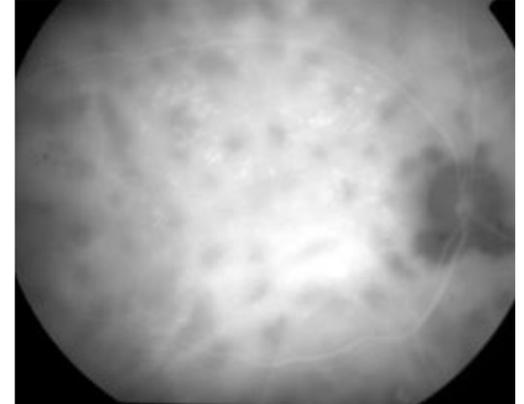
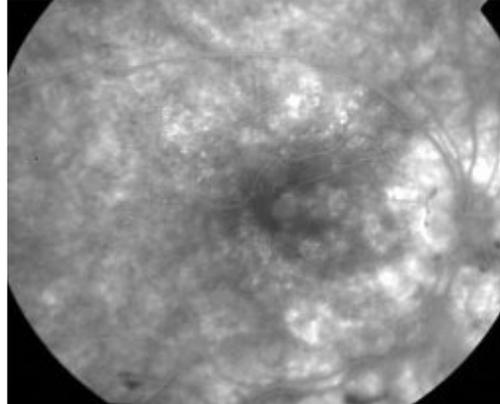
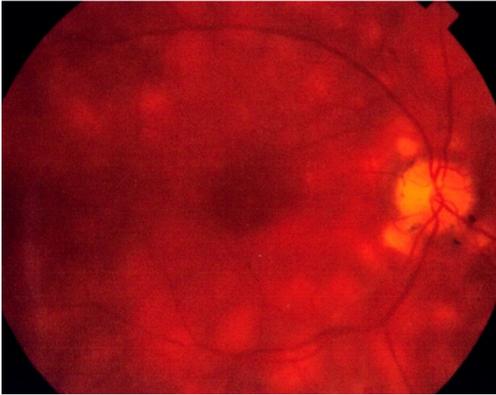


Angiographie en Fluorescéine : *taches « muettes »* »



Angiographie en ICG





FO : Taches : pales, profondes, radiaires, diffuses

FA : diffusion papille, macula , remplissage de logettes cystoïdes

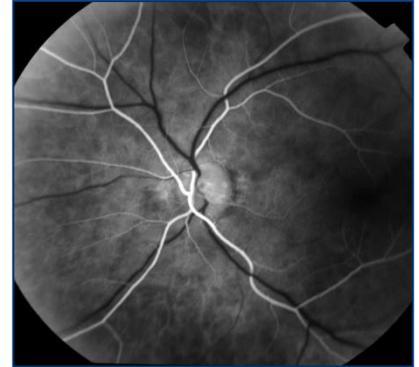
ICGA : nombreuses lésions rondes hypofluo. disposées en quinconce, dont certaines confluent aux berges de la papille

Birdshot : tableau classique angiographique

Lésions profondes pales ovalaires au FO

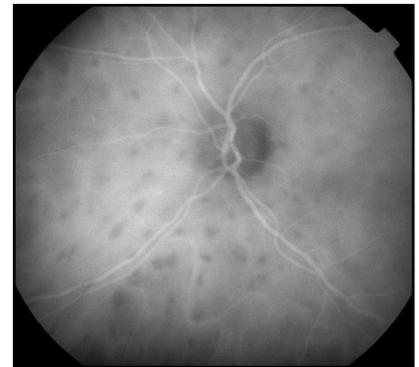
■ Angio fluo :

- le plus souvent muettes
- remplissage normal de la chorio-capillaire
- pas d'effet fenêtre car RPE intact

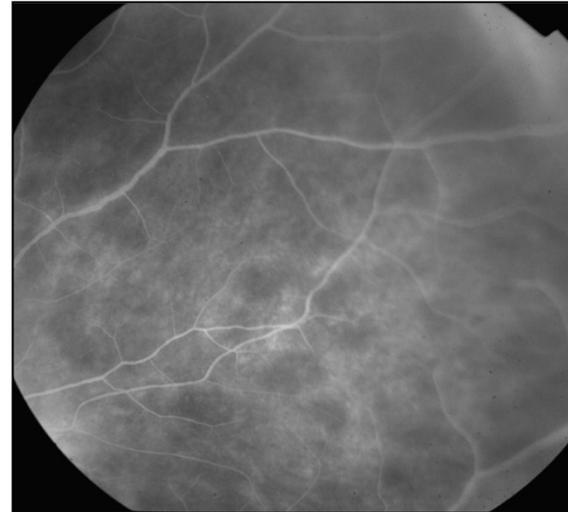
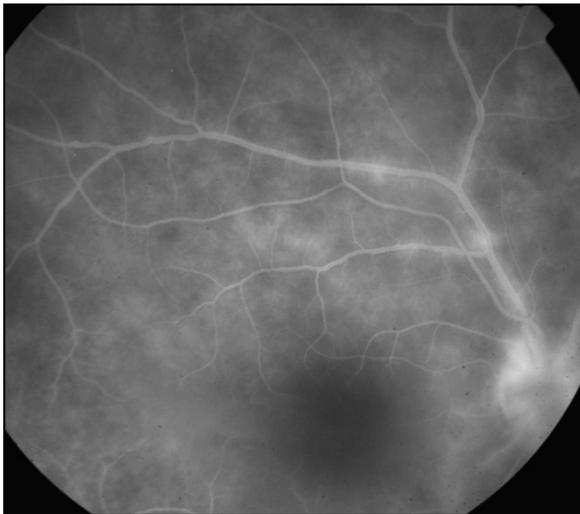
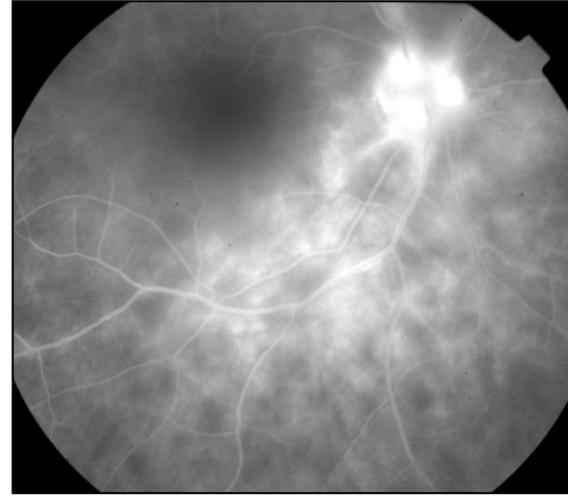
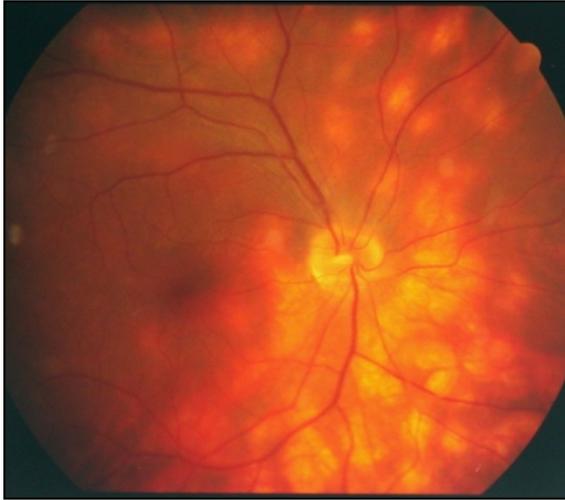


■ Angio ICG

- Lésions hypofluorescentes régulièrement disposées en quinconce
- au pôle postérieur et en périphérie moyenne
- plus nombreuses que les taches du FO
- de localisation superposable
- rondes, de surface souvent inférieure
- dont certaines confluent autour de la papille

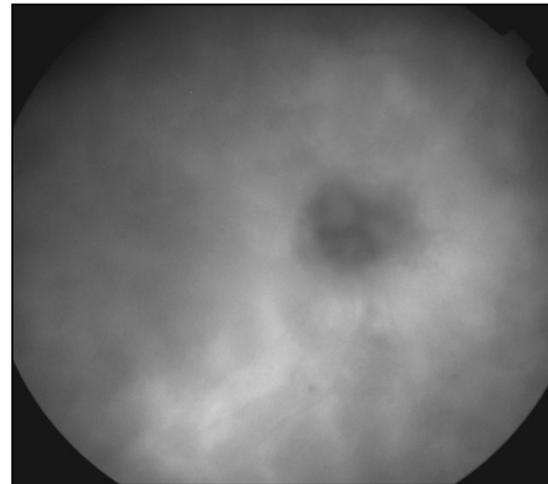
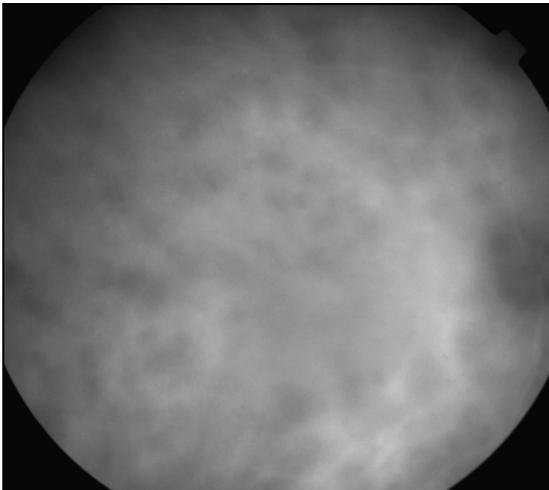
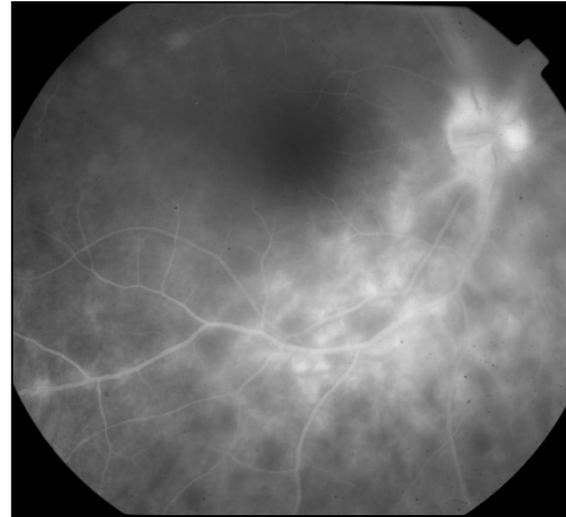
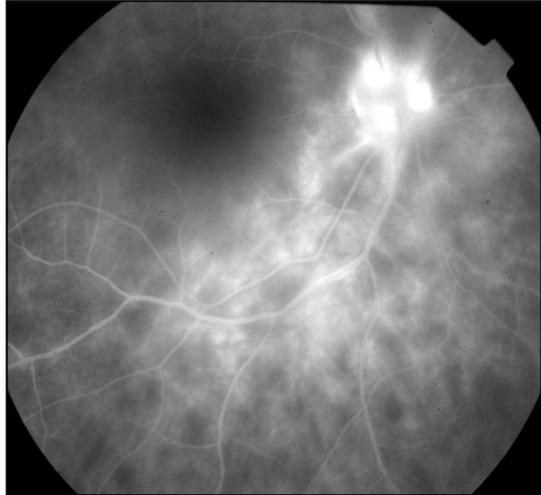


Phase très inflammatoire



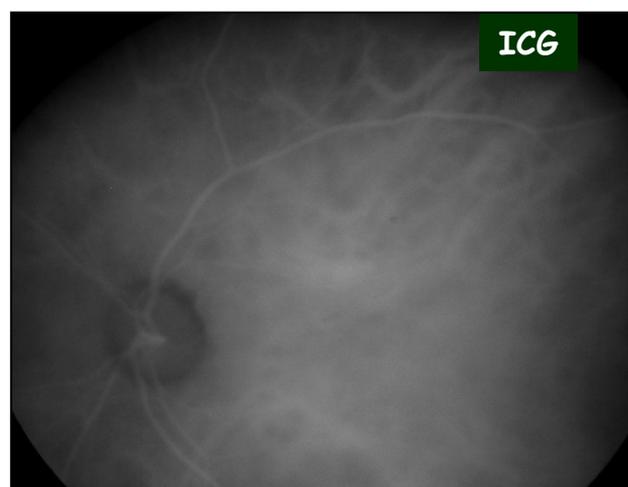
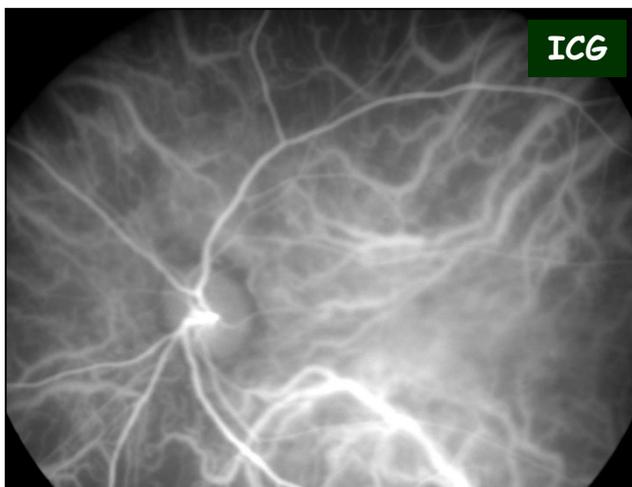
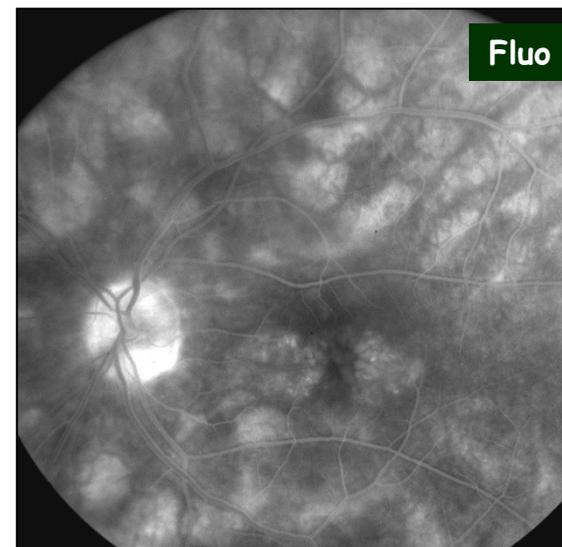
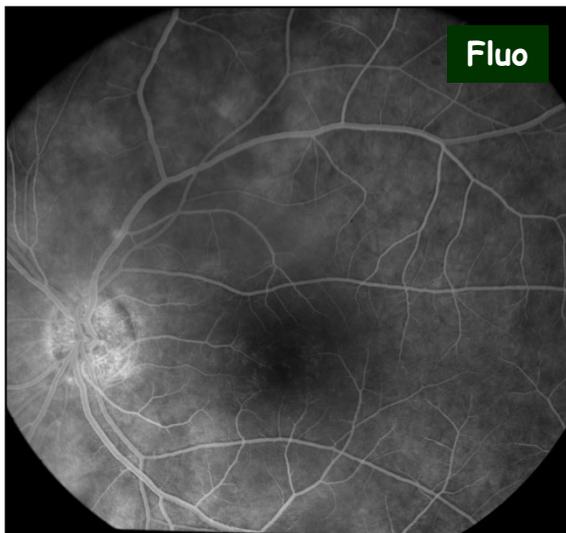
Angio Fluo : lésions rondes hypofluorescentes dès les temps précoces, qui vont se colorer tardivement

Phase aigue inflammatoire rare



Angio ICG: lésions hypofluorescentes nombreuses dont la plupart s'estompe aux temps tardifs, témoignant leur activité inflammatoire

Le diagnostic de BRC est compatible avec une ICG normale



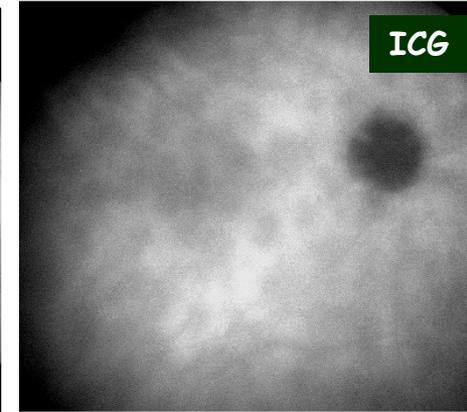
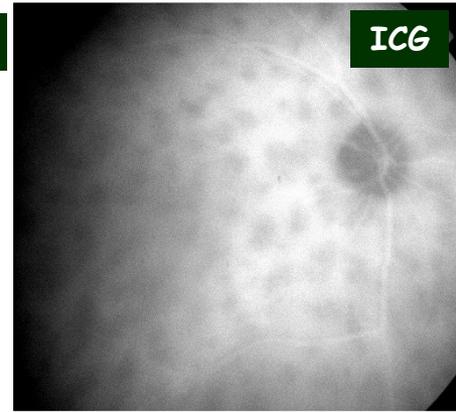
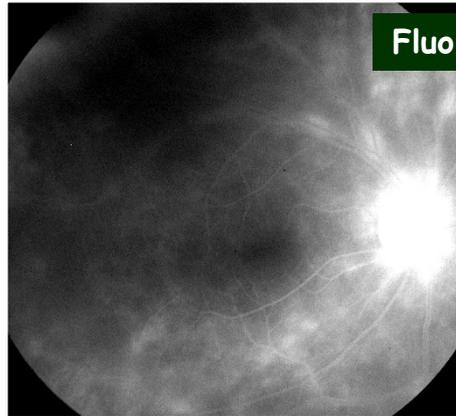
- FA : temps précoce normal ; temps tardif : taches hyperfluo
- ICGA : Absence de lésions nodulaires

Birdshot RC : tableaux angiographiques

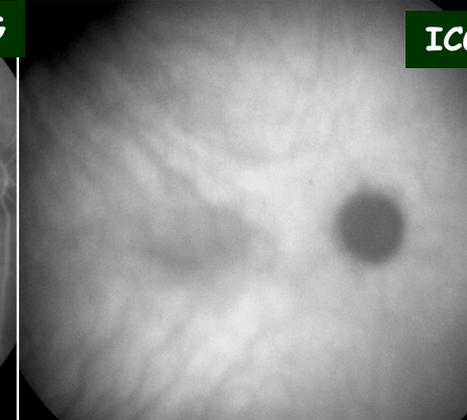
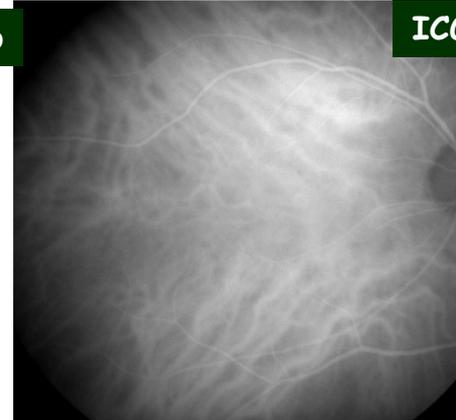
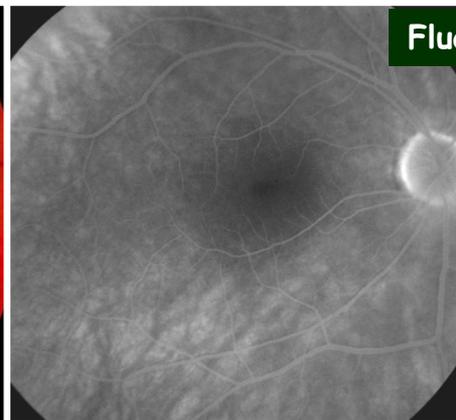
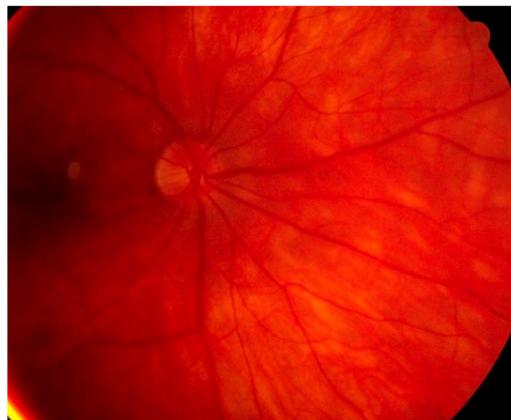
FO	Fluo	ICG 10 mns	ICG 30 mns	Stade des lésions
Taches pales	Normal	Hypo	Moins visibles	Actif
ovales	Hypo	Hypo	Moins visibles	Actif aigu
profondes	Hyper	Hypo	Hypo	Atrophique
	Hyper tardif	Normal	Normal	Chronique

Disparition des lésions inflammatoires sous traitement :

Avant TT



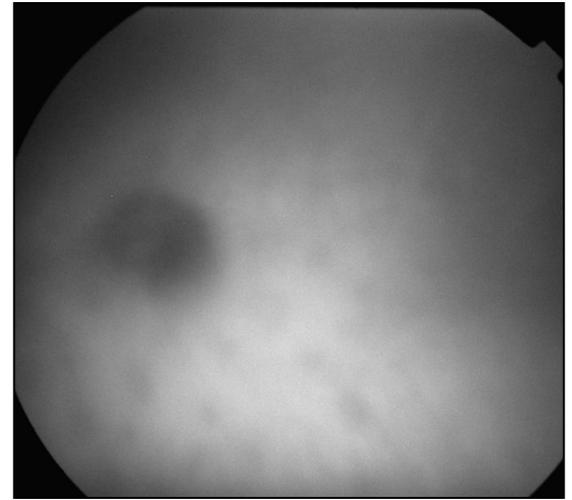
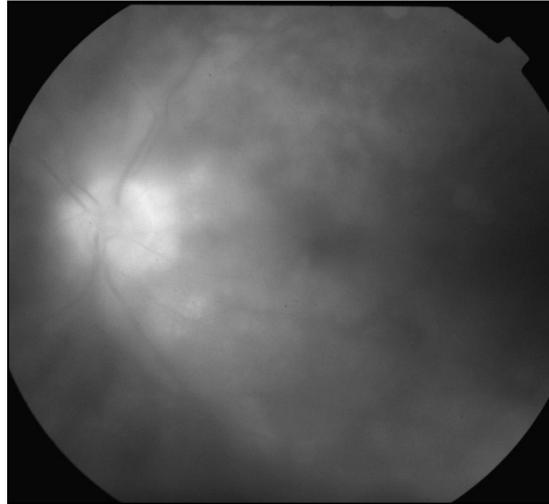
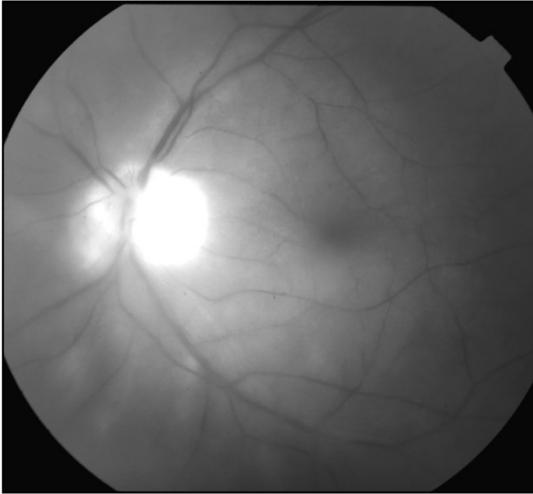
A 1 mois d'une corticothérapie systémique



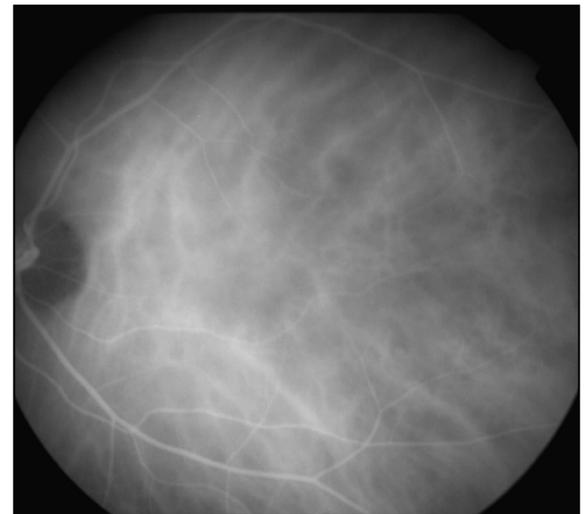
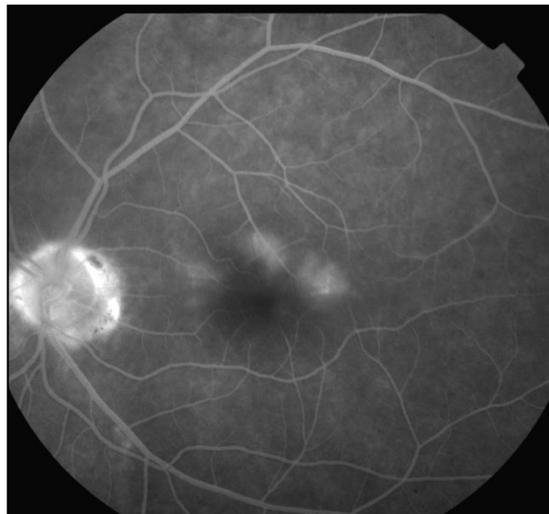
Involution de l'inflammation rétinienne et choroïdienne sous forte corticothérapie

Disparition des lésions inflammatoires sous traitement :

Avant traitement :



À 4 semaines sous forte corticothérapie systémique :



L'analyse angiographique est cohérente avec les données anatomopathologiques

PA Gaudio et al. BJO 2002

M 49 ans 10/10 ODG FO lésions jaunâtres multiples rétinienne profondes et HLA A29 positif , pas de vasculitis , pas d'OM, pas de papillitis.

IDM RE : formol et coloration à l'hématoxiline et éosine :

Sclère normale, multiples amas lymphocytaires choroïdiens, qui peuvent occuper toute l'épaisseur choroïdienne.

Quelques amas contiennent des C épithélioïdes, pas de nécrose.

RPE normal, choriocapillaire normale

Amas lymphocytaires en région pré-laminaire au niveau de la tête du Nerf optique

Quelques amas lymphocytaires autour de vsx rétiniens

JS Pulido et al. EYE 2012

M 55 ans melanome ciliochoroïdien et Birdshot HLAA29+ OG énucléé

Multiples nodules choroïdiens lymphocytaires TL CD3+ , helper CD4+ et surtout cytotoxiques CD8+, peu de BL CD20 +, et rares histiocytes CD68+

adjacents aux vsx choroïdiens et au nerf optique

Pas de granulomes présents , bien différent des granulomatoses qui incluent Sarcoidose, Syphilis , Lyme, Tuberculose

Résultats anatomopathologiques compatibles avec l'analyse angiographique

HISTOPATHOLOGIC CONFIRMATION OF LYMPHOCYTIC INFILTRATION OF THE OPTIC NERVE AND INNER RETINA IN BIRDSHOT CHORIORETINOPATHY

[Linnet Rodriguez](#)¹, [Diva R Salomao](#)², [James P Dunn](#)¹, [Adnan Tufail](#)³, [Jose S Pulido](#)¹

RETINA 2023

Relecture des lames :

Multiples nodules choroïdiens lymphocytaires TL CD3+ , helper CD4+ et surtout cytotoxiques CD8+ adjacents aux vsx choroïdiens et au nerf optique

Infiltration lymphocytaire TL se prolonge dans la couche des C ganglionnaires et des fibres optiques

GFAP (glial fibrillary acid protein) coloration de la Rétine intense en regard des zones d'infiltrats choroïdiens

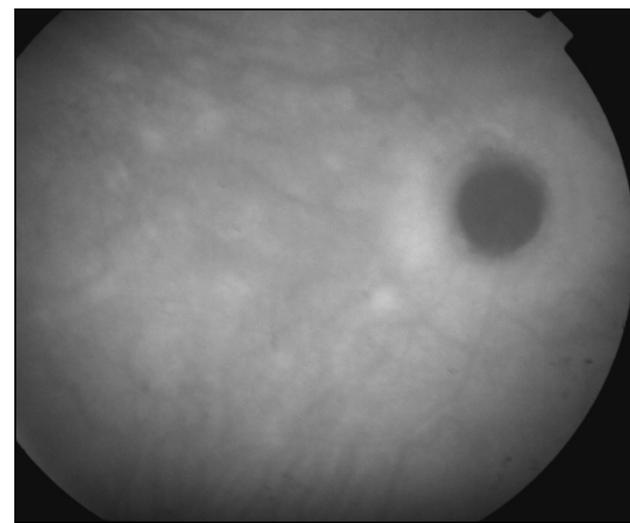
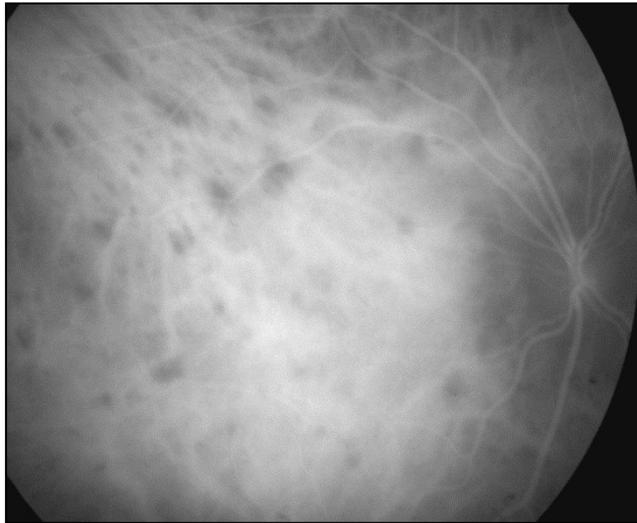
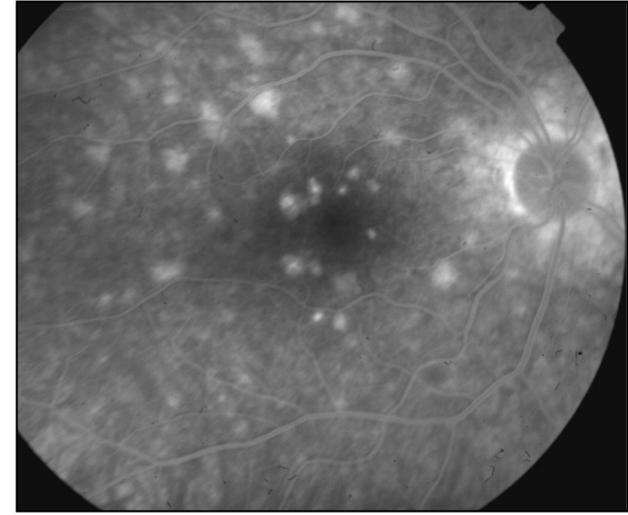
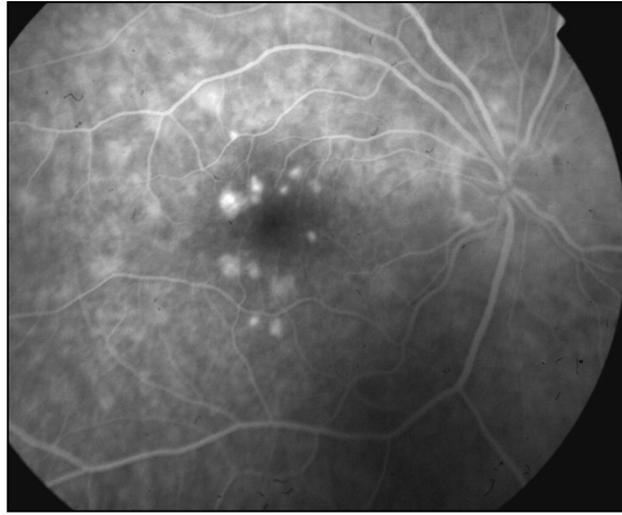
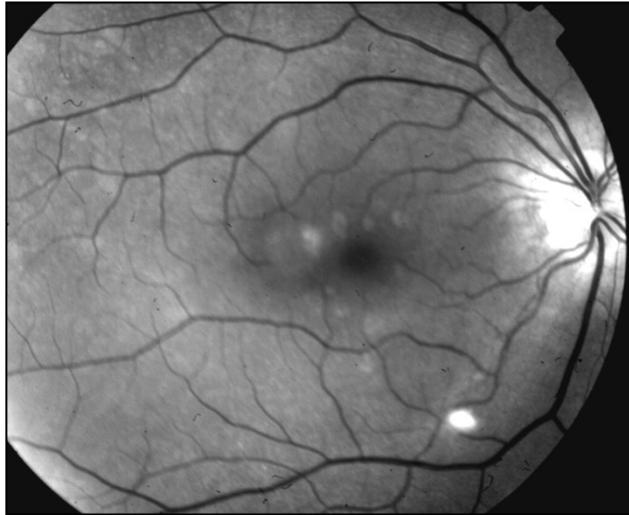
Ces résultats suggèrent que cet infiltrat inflammatoire de la R interne, minima par rapport à l'infiltrat choroïdien,

- pourrait induire un dysfonctionnement des C Müller et des C bipolaires
- Compatible avec l'atteinte de l'onde b en ERGff Priem HA AJO 1988

**Quels sont les diagnostics principaux évoqués devant
Vasculites rétiniennes et Nodules choroïdiens bien visibles en ICGA ?**

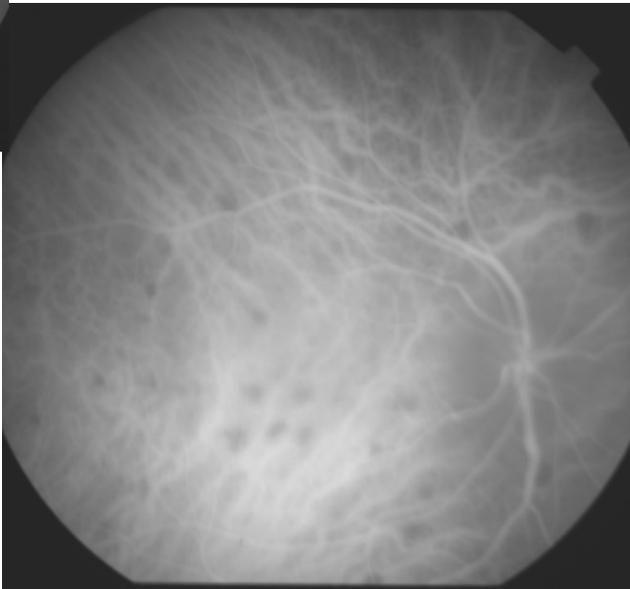
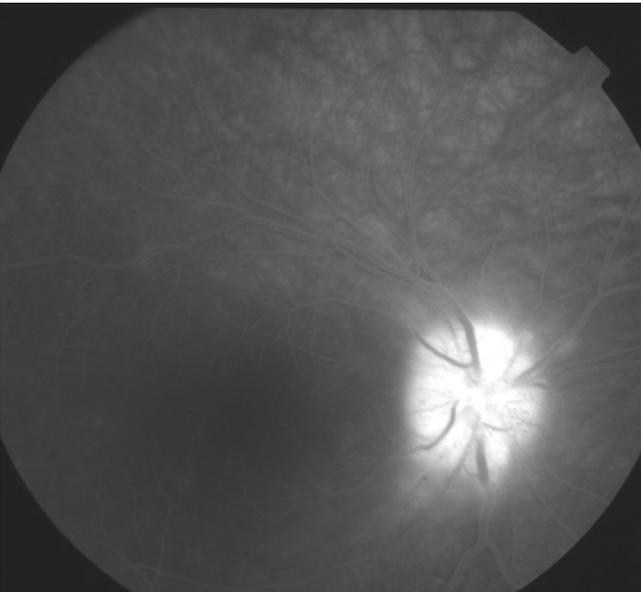
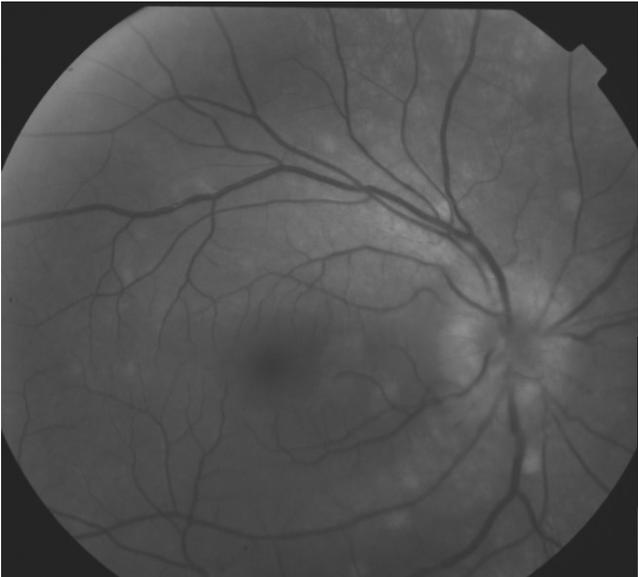
- Birdshot retinochoroïdopathie
- Sarcoïdose
- Infections : Tuberculose Hypersensibilité retardée
Toxoplasmose
Syphilis, Lyme
Herpes virus
.....
- Ophtalmie sympathique

Sarcoïdose

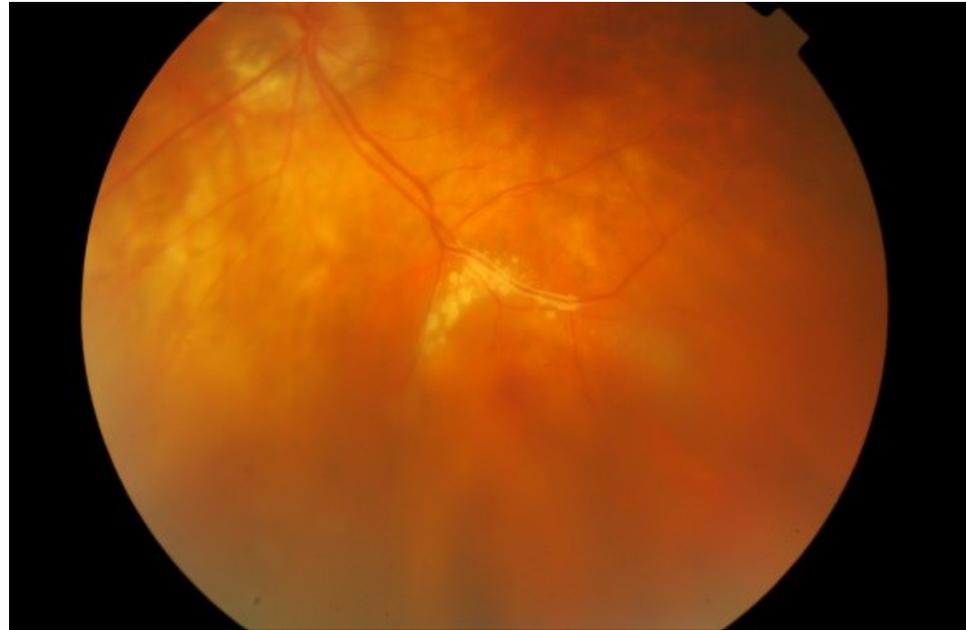


Répartition irrégulière des nodules rétiens et choroïdiens inflammatoires

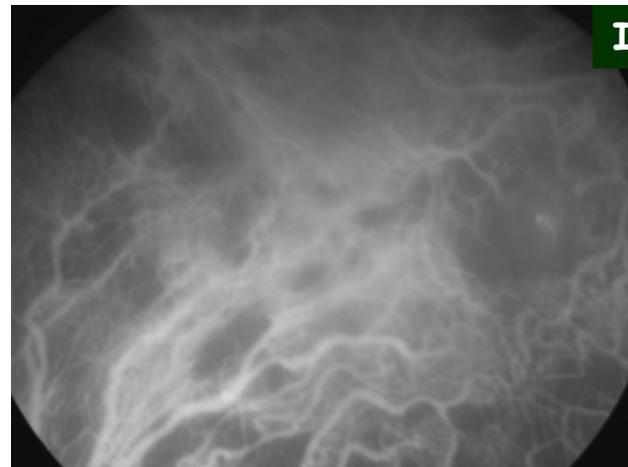
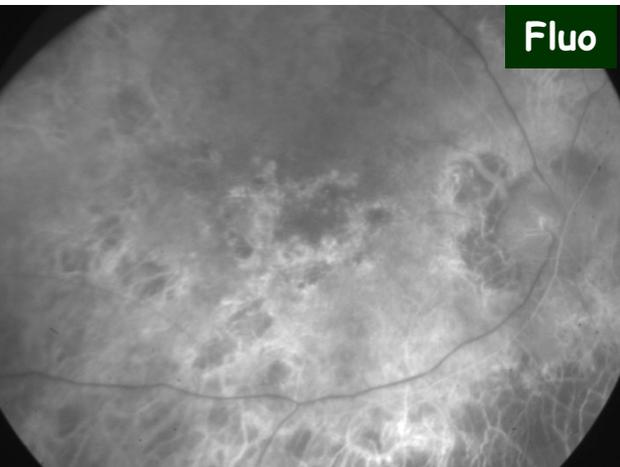
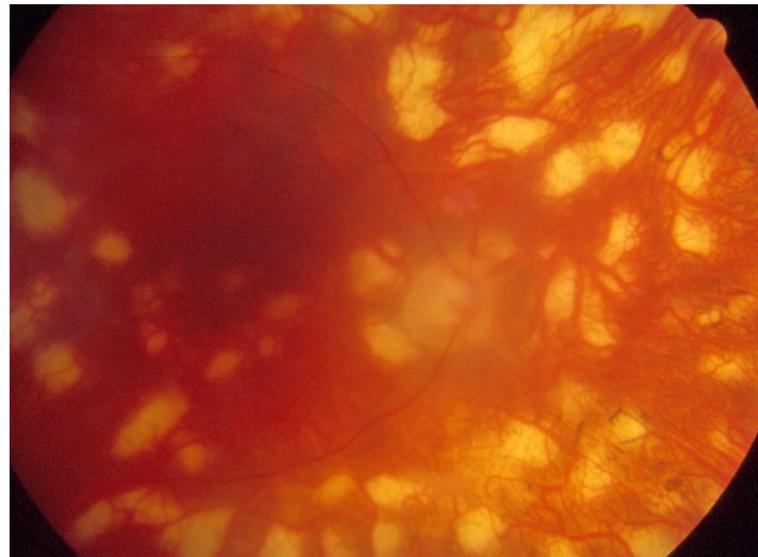
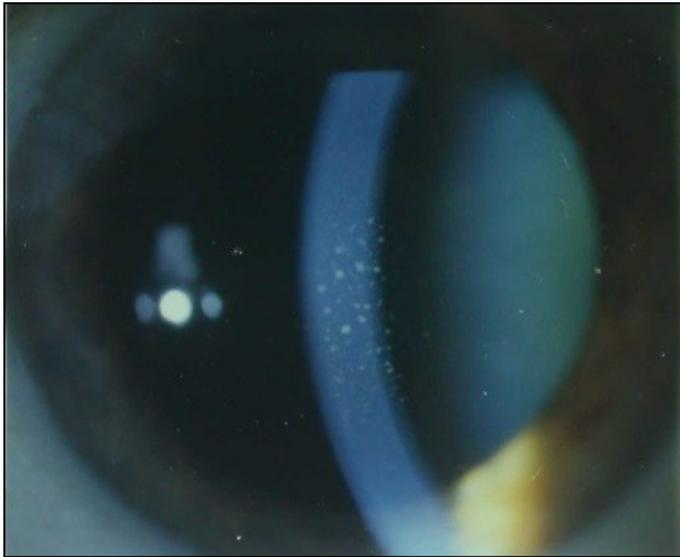
Sarcoïdose



Sarcoïdose

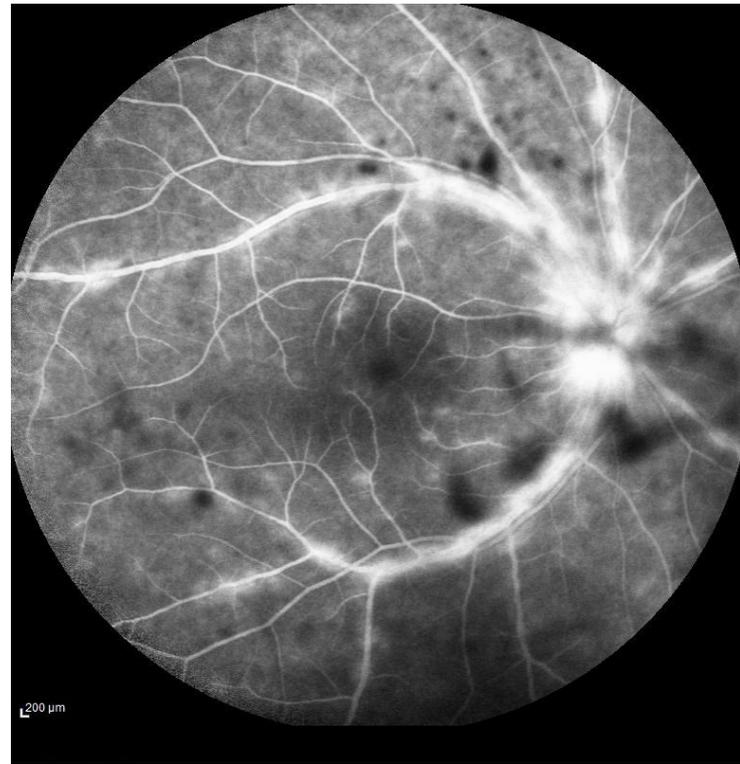
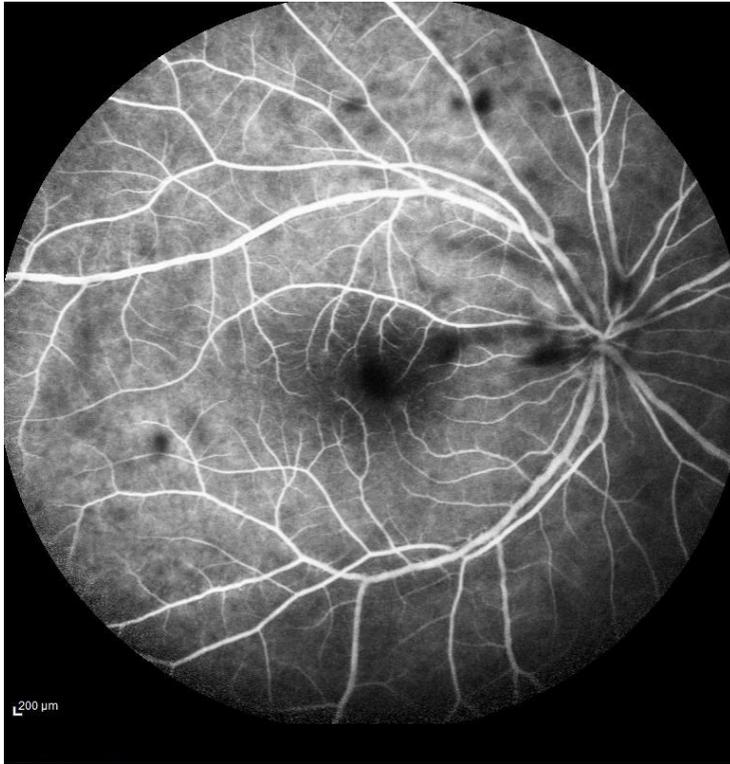


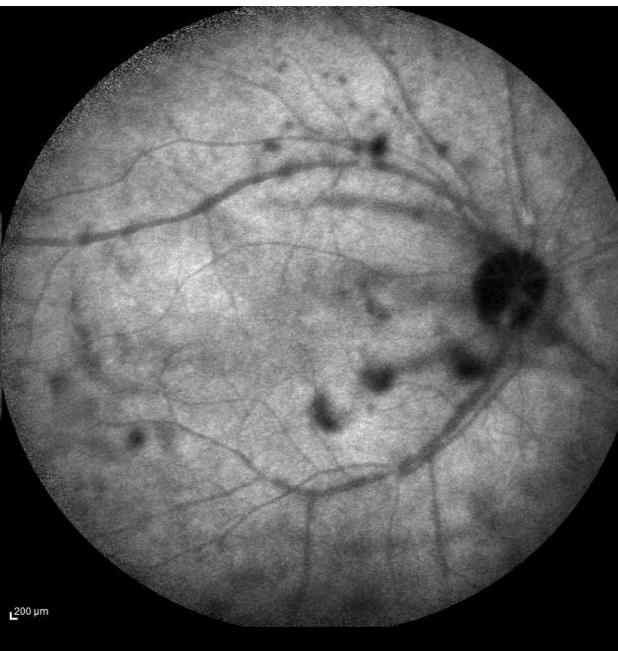
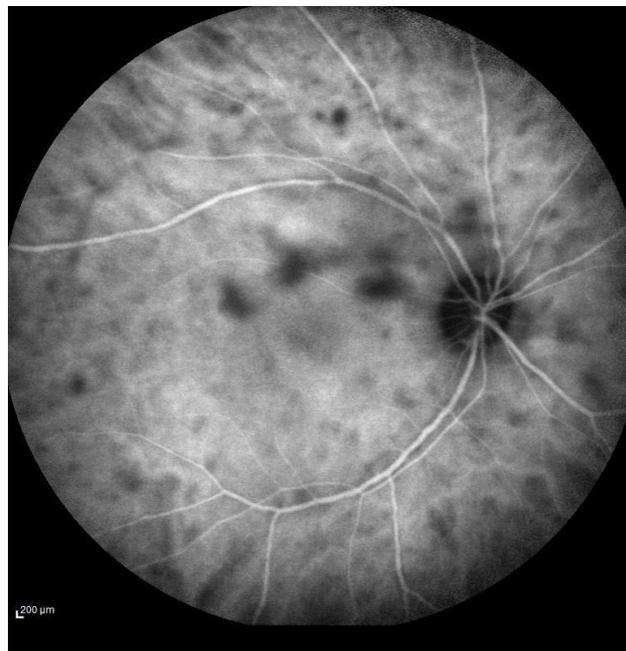
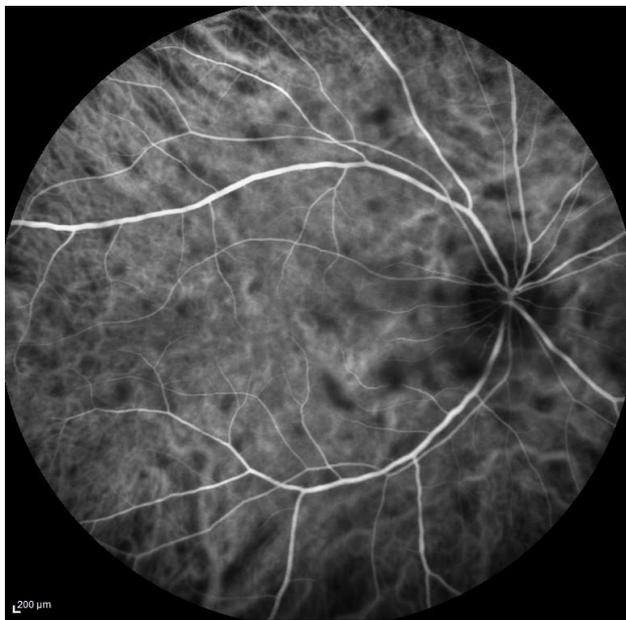
Sarcoïdose prouvée sur biopsie

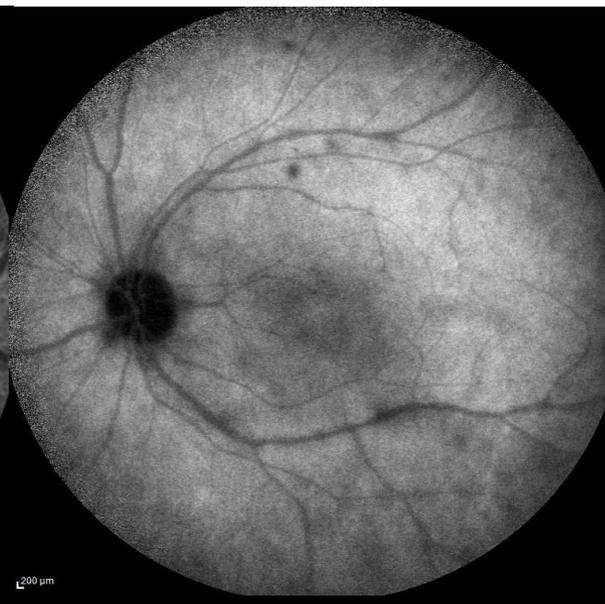
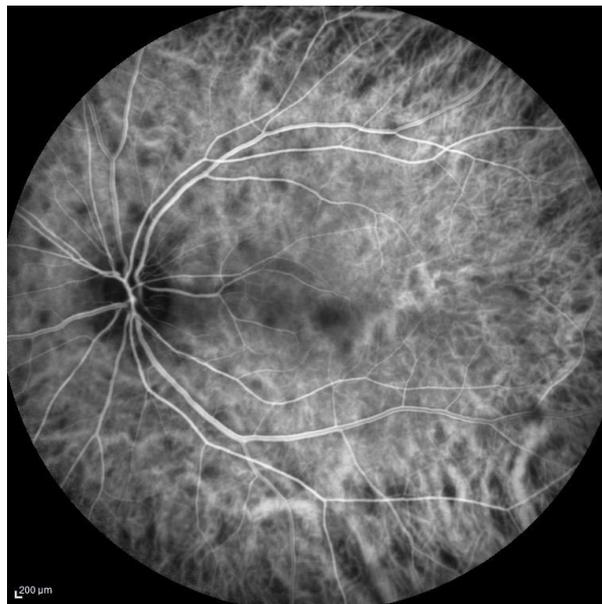
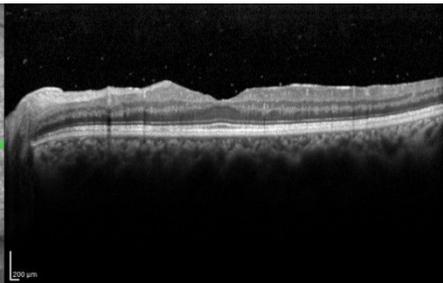
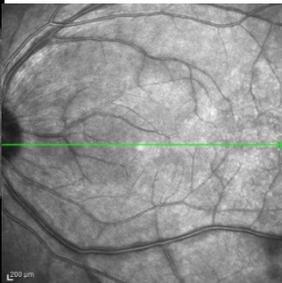
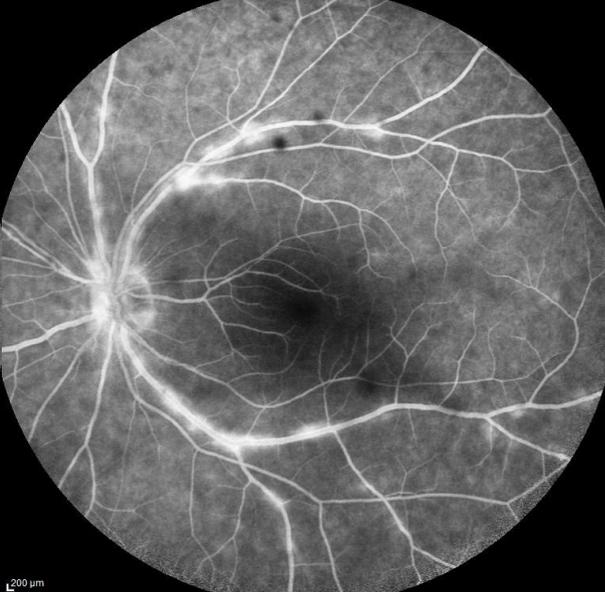
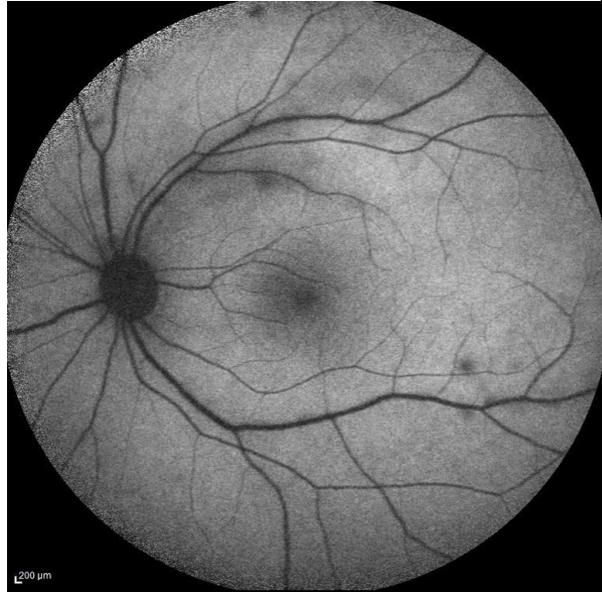


Infections

H. 35 ans Myodesopsies depuis 6 mois







- Bilan infectieux : syphilis, HIV, HBV, HCV, quantiferon® négatif
Lyme + en IgG et Dot Blott
- Bilan sarcoïdose : négatif
- Bilan auto-immun : AC anti nucléaires négatif
HLA A29 positif
- Examen systémique et neurologique normal
- Imagerie thorax et cérébrale : normales

Vasculites rétiniennes :

quels sont les arguments en faveur d'une rétinohoroïdopathie type birdshot (BRC)?

1. cliniques

2. angiographiques

3. issus du bilan : HLA

Birdshot RC – HLA A29

- La nature des gènes composant le Complexe Majeur d'Histocompatibilité prédispose à certaines maladies autoimmunes
- **HLA A29 et BRC : la plus forte association** connue entre pathologie et HLA classel
- Présent dans 6-10% de la population caucasienne
- Risque relatif de développer la maladie entre 50 à 200
- Plusieurs sous-types A29.01 **A29.02** (le + fréquent) A29.10
- Forme familiale exceptionnelle
- *Non intégré aux critères diagnostiques de la Birdshot CR proposés en 2006 :*
« Uvéite postérieure bilatérale avec au moins 3 taches profondes type Birdshot , faible degré d'inflammation de l'humeur aqueuse et du vitré, et sont exclus les synéchies iriennes et autres diagnostics différentiels des uvéites postérieures
→ *Levinson RD et al. AJO 2006*
- *Why birdshot retinochoroiditis should rather be called "HLA-A29 uveitis »*
→ *CP Herbort et al. BrJO 2017*

Uvéite postérieure bilatérale avec Vasculites Rétiniennes sans foyer rétinien

Quel bilan proposer ?

Bilan chez l'adulte d'une uvéite postérieure bilatérale avec VR sans foyer rétinien :

1. **Ex clinique OPH** précis=U. bilaterale postérieure sans iritis, avec VR
2. **Interrogatoire** approfondi du patient, guidé par la sémiologie OPH = exposition aux trépanomatoses, à la tuberculose... Fièvre, EG, signes cutanés, articulaires, méningés, pulmonaires?
3. Rétino, Autofluo, OCT, FA et ICGA... et Campimétrie périphérique et centrale
4. Bilan sérique comprend :
 - NFS, VS , ionogramme
 - Sérologies : HIV, syphilis, lyme, HBV, HCV, Quantiferon®....
 - AC anti-nucléaires, enzyme de conversion de l'angiotensine, lysozyme ...
 - HLA A29
5. Imagerie thorax, cérébrale
6. Humeur aqueuse : InterLeukine 10...
7. Consultation en médecine générale, médecine interne....

Vasculites rétiniennes : arguments vers une rétinohoroïdopathe type birdshot (BRC)

- 1. cliniques : adulte
uvéite postérieure bilatérale volontiers torpide
peu de signes inflammatoires en chambre antérieure
lésions pales oblongues au FO
- 2. angiographiques : nodules choroïdiens régulièrement disposés en ICGA
- 3. bilan HLA A 29.

Diagnostics différentiels :

Sarcoïdose

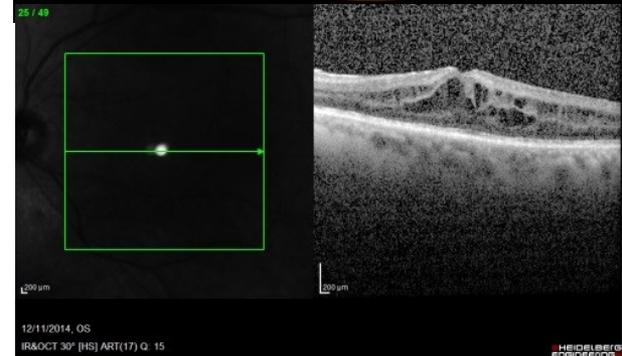
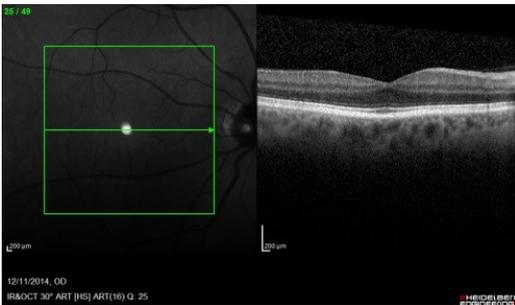
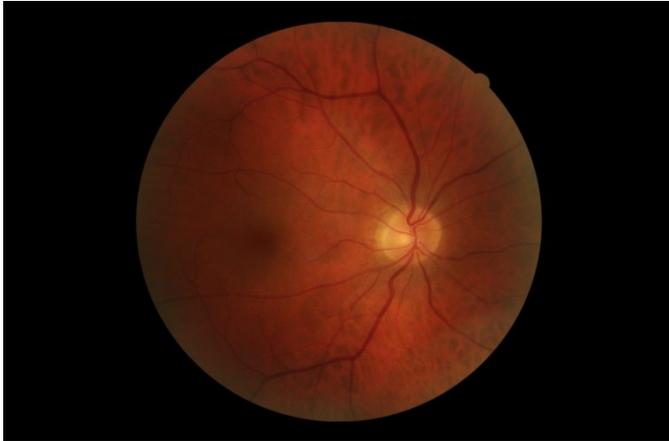
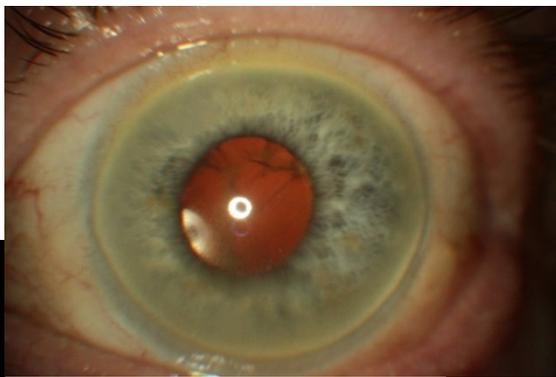
Infections : BK, trépanomatoses

Pathologie démyélinisante

Lymphome NH (IL10 humeur aqueuse)

Causes iatrogènes d'OM

H. 60 ans
uvéite chronique bilatérale,
VR, OMC



AV 1.0

Flare 2.0

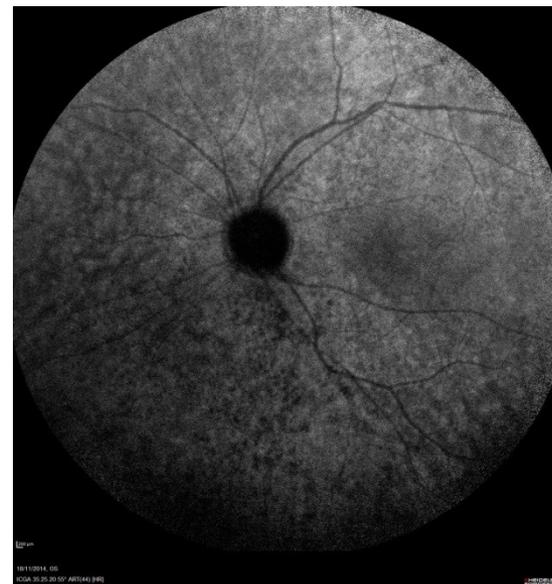
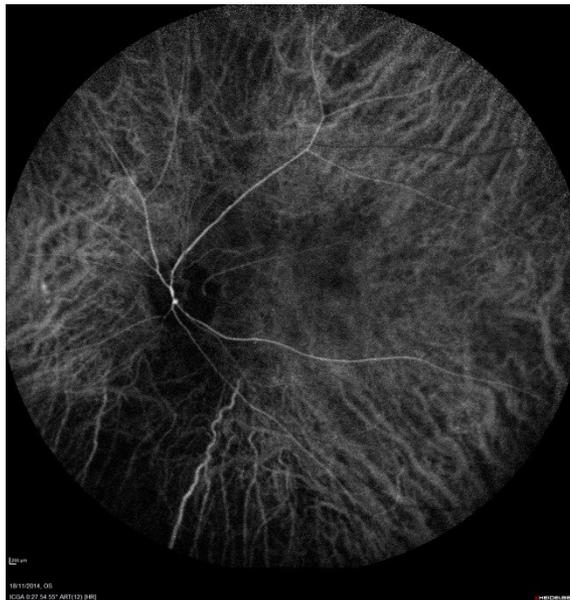
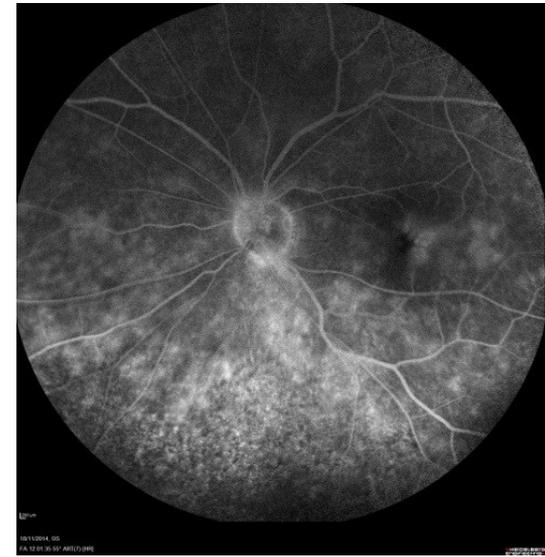
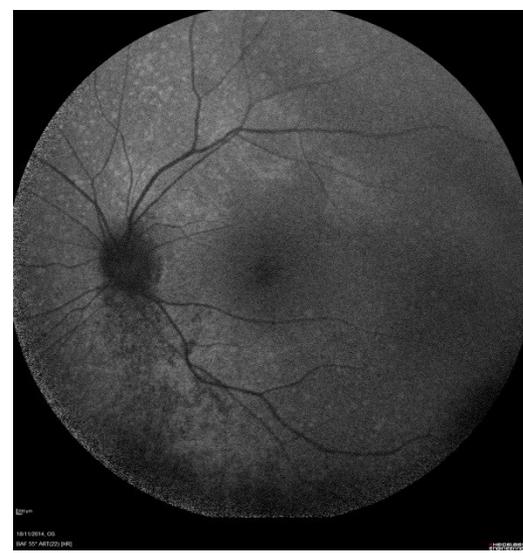
Vitré 1+

0.4

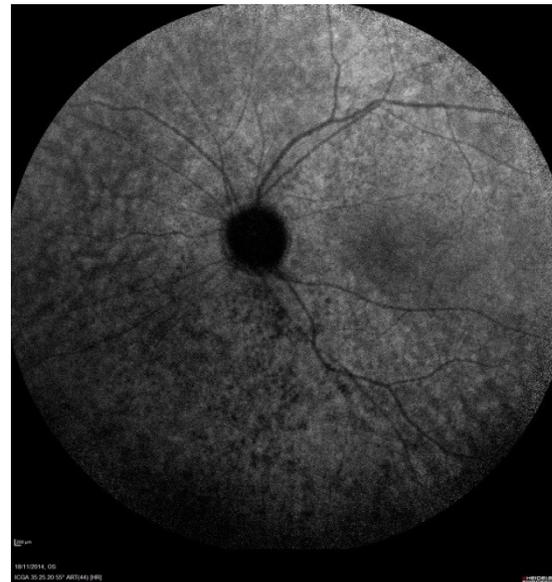
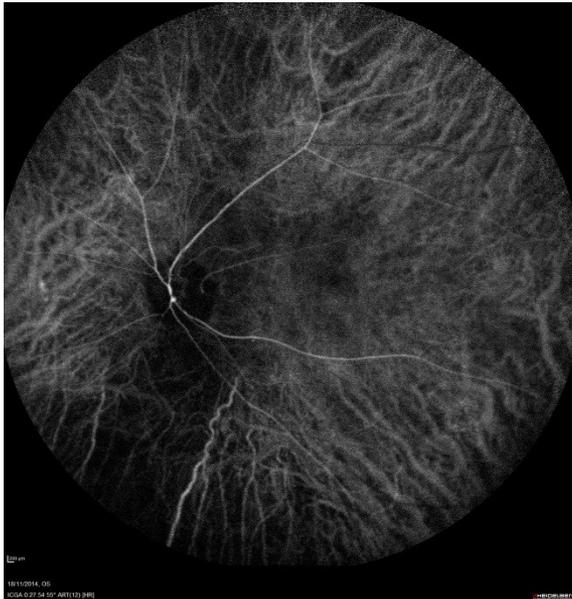
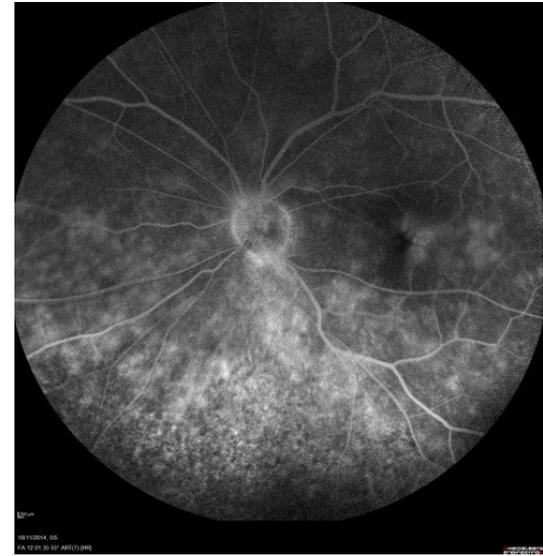
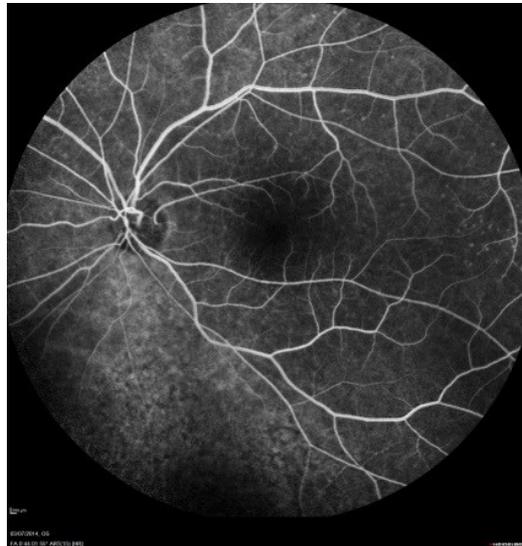
11.7

2+

FA et ICGA : capillarite rétinienne oedémateuse , AEP diffuse, remplissage des logettes

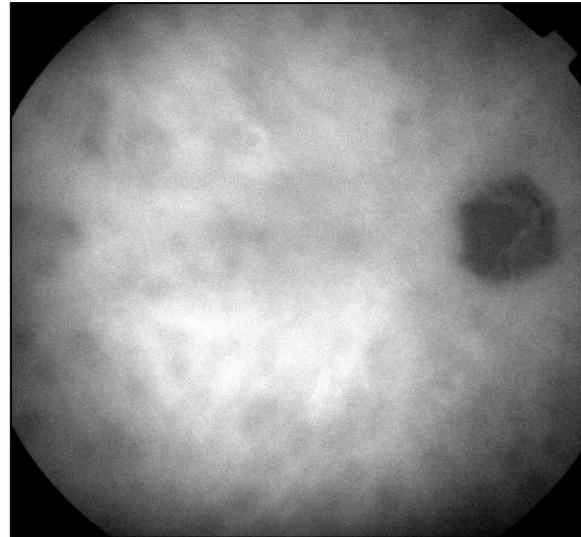
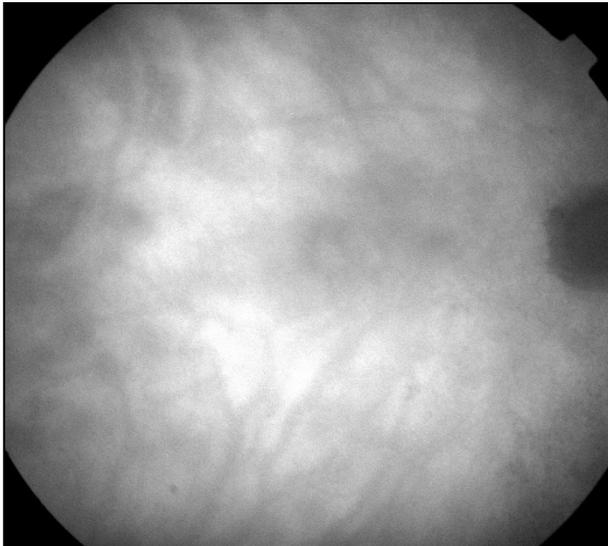
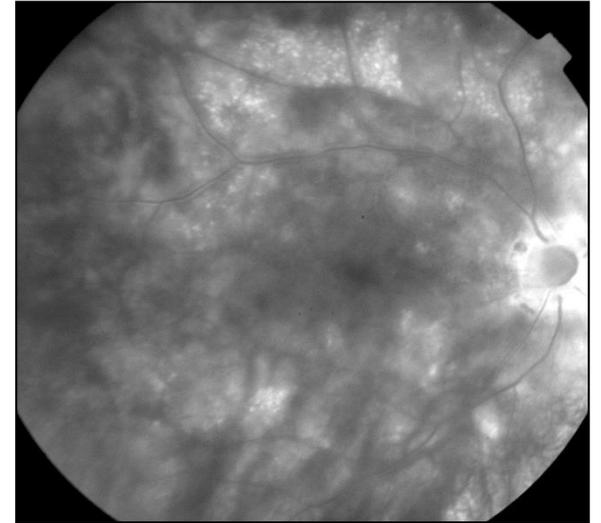


FA et ICGA : capillarite rétinienne oedémateuse , AEP diffuse, remplissage des logettes



BILAN : IL10 à 110 pg/mL dans l'humeur aqueuse , vitrectomie diagnostique : Lymphome Non Hodgkinien B

C'est une Birdshot RC : Que faire ?



C'est une Birdshot RétinoChoroïdite
Que faire ?

En plus de l'OCT et FA et ICGA et du bilan d'exclusion :

Bilan fonctionnel : campimétrie centrale et périphérique, vision des couleurs des contrastes

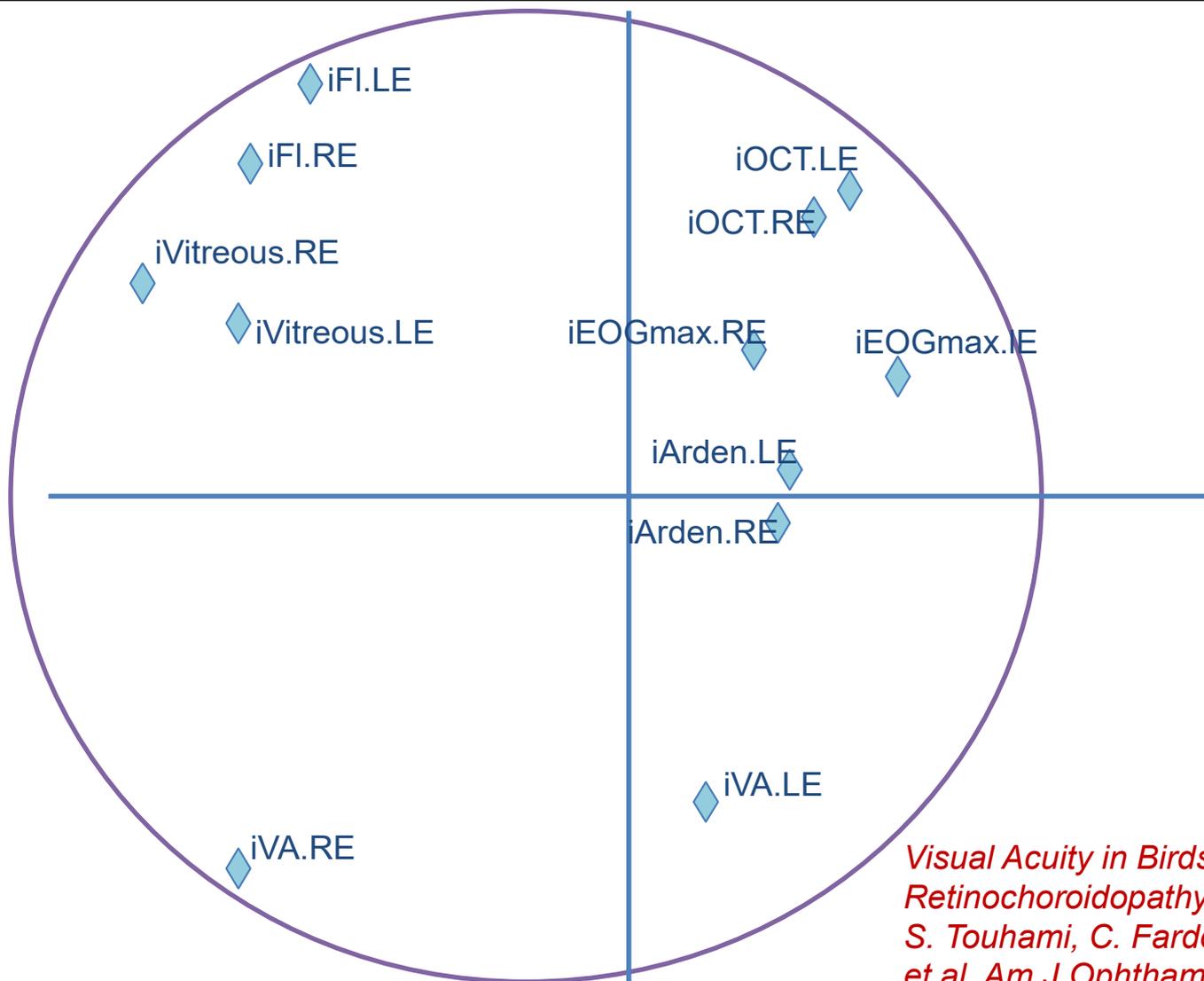
Electrophysiologie rétinienne ERG full field, multifocal, EOG sensoriel

L' Acuité visuelle n'est pas un paramètre puissant pour l'évaluation de la BRC

Results- Principal Component Analysis

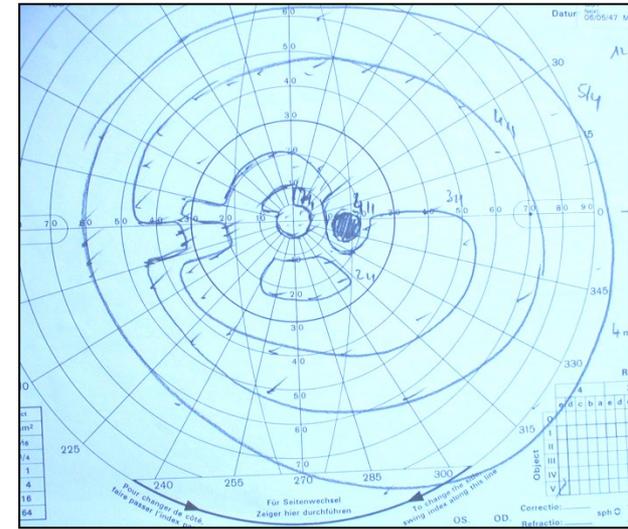
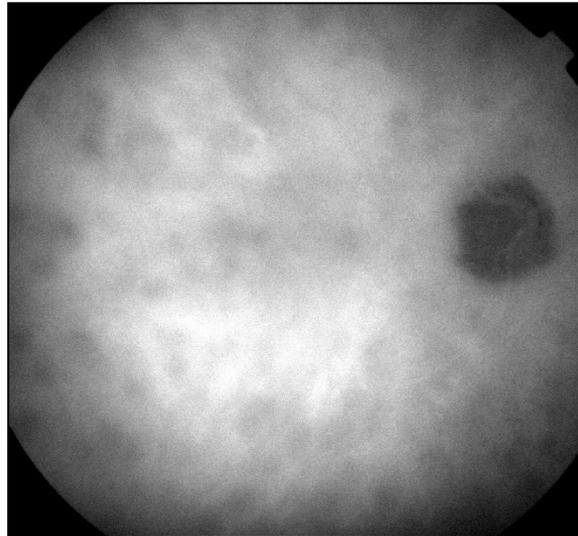
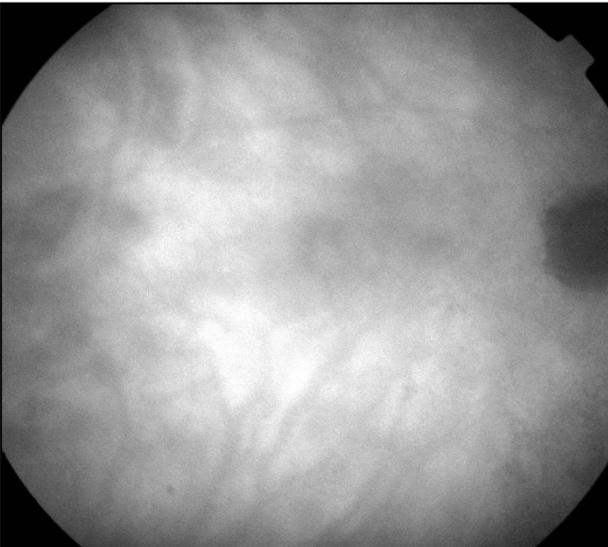
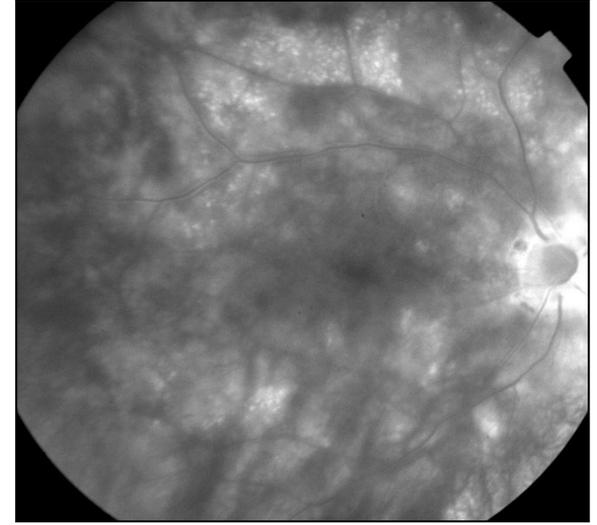
Symmetrical Disease. Correlation RE/LE, $p > 0.001$ except for VA.

No correlation to initial VA



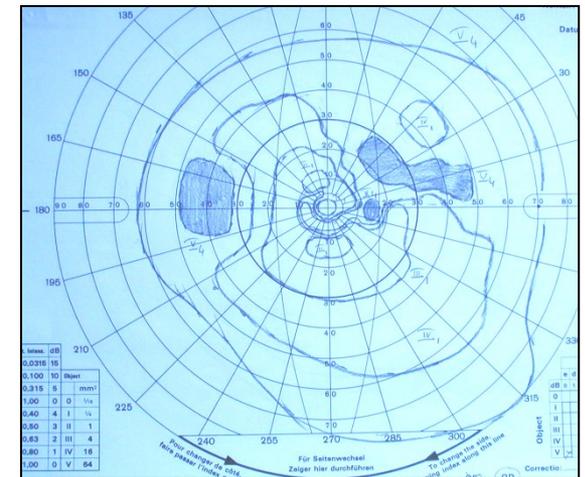
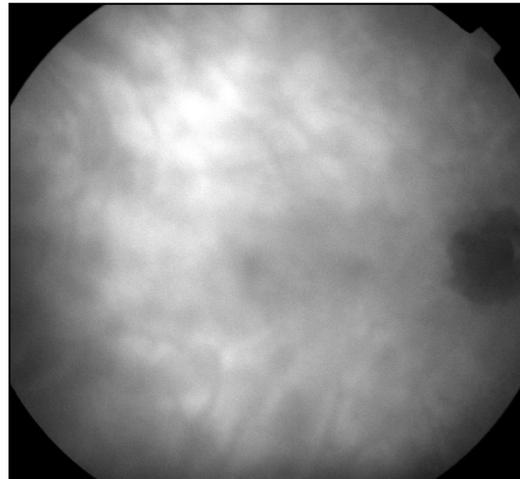
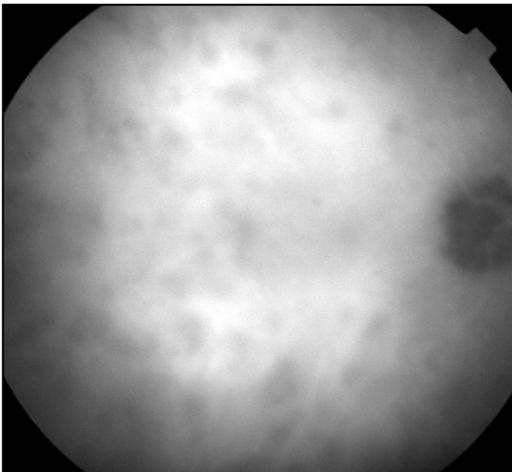
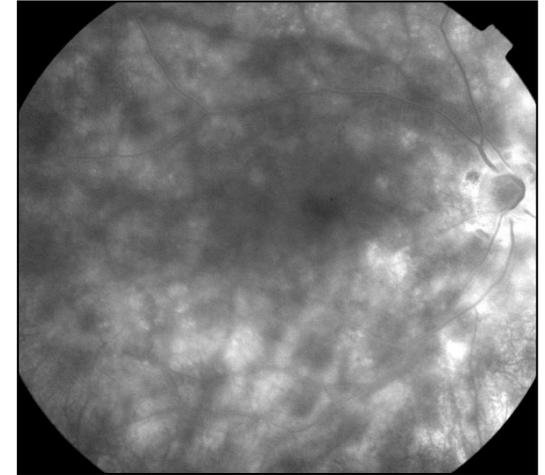
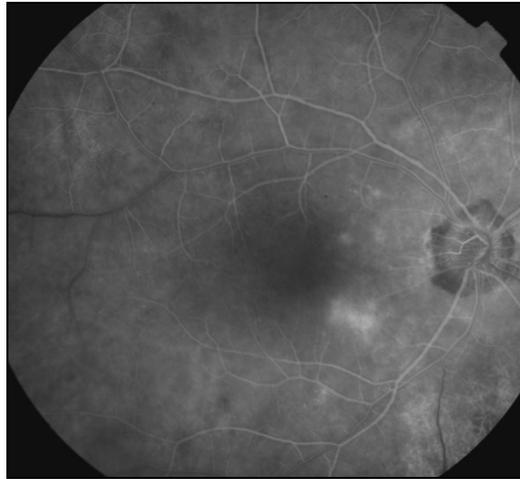
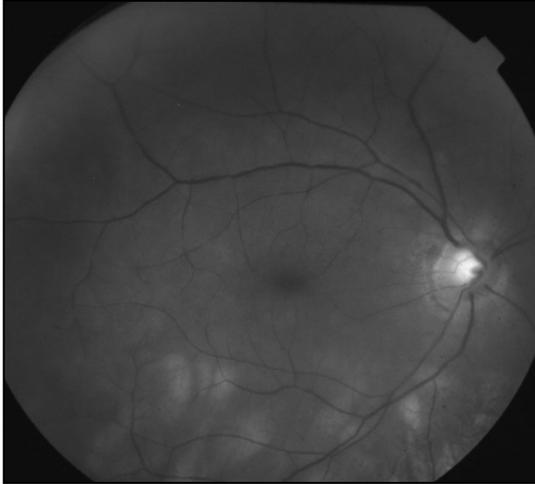
Altérations du champ visuel sont la règle

H. 50 ans AV 10/10 ODG , pas de traitement



AV conservée et altérations évolutives du champ visuel

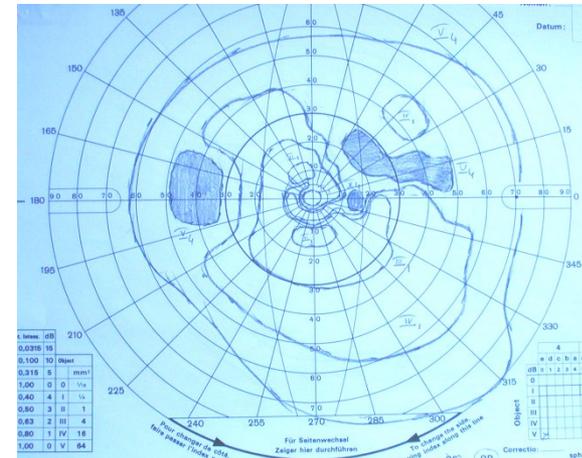
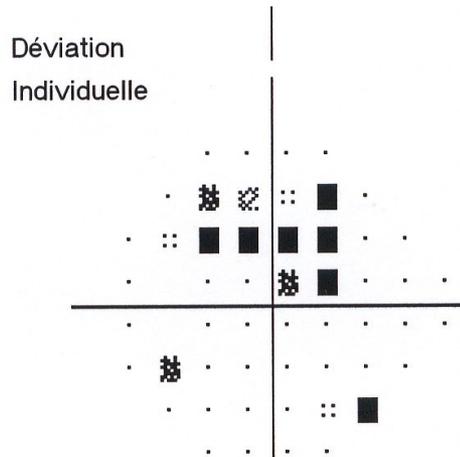
H. 60 ans AV 10/10 ODG , pas de traitement



Déficits campimétriques

Multifocaux, non systématisés, souvent dans les 10 degrés centraux, quasi-constants

- Élargissement de la tache de Mariotte
- Scotomes +/- centraux
- Diminution diffuse du seuil de sensibilité



Tous les patients testés présentait des déficits campimétriques
A la fin du suivi 44% d'entre eux présentait des altérations majeures

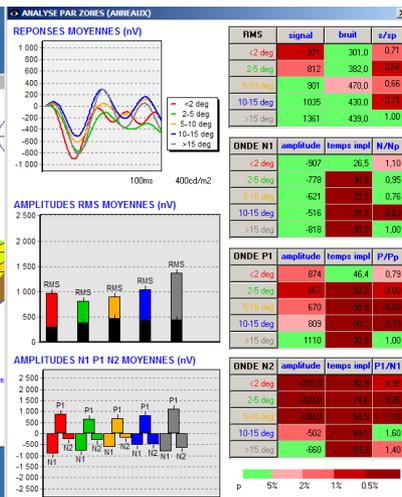
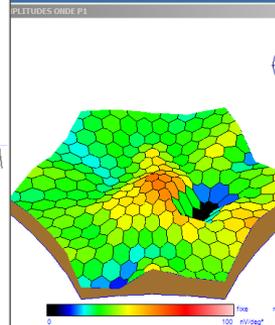
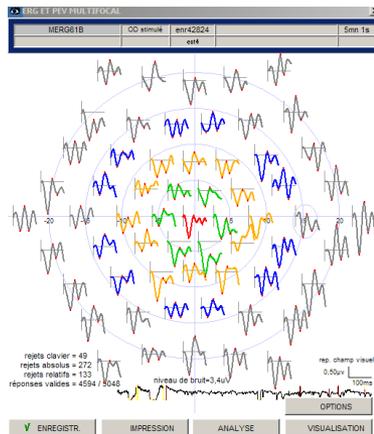
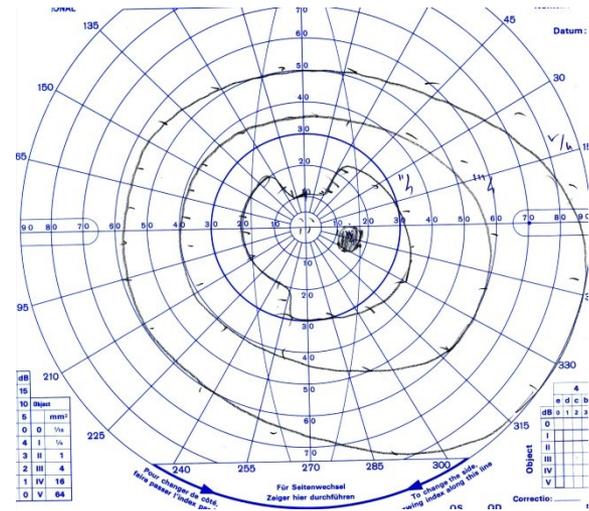
→ Rothova et al. AJO 2005

Electrophysiologie rétinienne

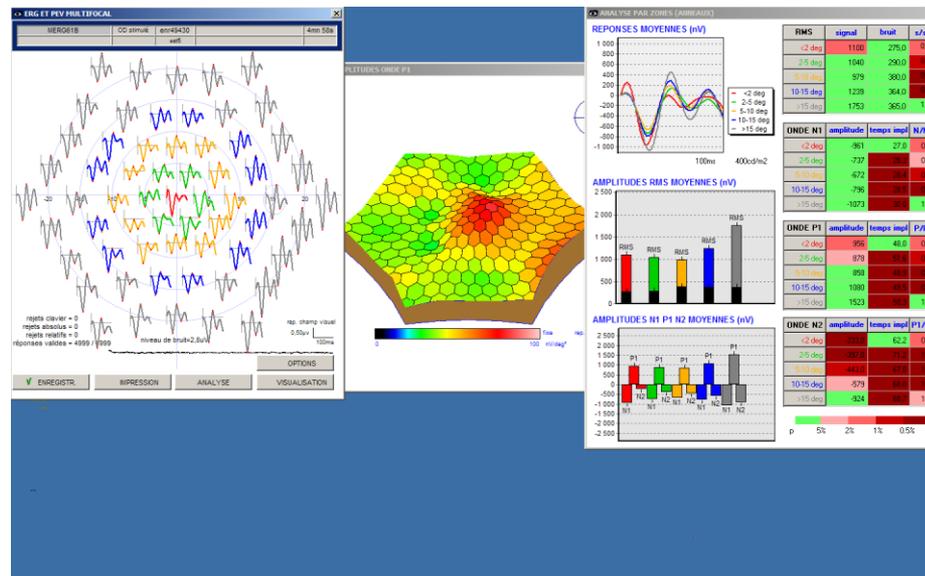
- En l'absence d'OM , difficile d'évaluer l'évolutivité d'une Birdshot RC , volontiers torpide
- Nombreux SF exprimés par le patient = myodesopsies, photopsies, altérations des contrastes , des couleurs ...
- ERG standard, EOG sensoriel, ERG multifocal

Birdshot RC : ERG standard full field

- Typiquement : onde a préservée (rétine externe) alors que l'onde b altérée
- **Onde b scotopique** plus altérée que onde b photopique
- Suggérant une atteinte préférentielle du système scotopique du moins au début de la maladie
- Altérations de l'ERG liée à la durée d'évolution
→ *Priem et al. AJO 1988*
- Ondes a et b altérées : diminution de l'amplitude et allongement du temps implicite par rapport à une cohorte de témoins
- **Onde b scotopique** est apparue la plus diminuée par rapport à onde b photopique.
→ *L Sobrin et al. AJO 2005*



ERGmf in BRC



- 54 patients porteurs de Birshot RC avec AV entre 0.5 et 0.8 (moyenne=0.2 LogMAR)
- onde N1 : 37.2% des patients présentent ce profil pour l'amplitude
53.5% des patients présentent ce profil pour le temps implicite
- onde P1: 50.1% des patients présentent ce profil pour l'amplitude
52.3% des patients présentent ce profil pour le temps implicite
- Présence de ce profil indépendant de l'AV, de la présence d'OM, de VR.
- 20.3% des patients ont un ERGmf normal

Juliette KNOERI, Claude SIMON, Christine FARDEAU

Five-Year Trends in Multifocal Electroretinogram for Patients With Birdshot Chorioretinopathy

ADRIANE MAILHAC, JOSÉ LABARERE, FLORENT APTEL, SYLVIE BERTHEMY, LAURENCE BOUILLET, AND CHRISTOPHE CHIQUET. *Am J Ophthalmol* 2019

METHODS: 16 BSCR patients were included and underwent 2 standardized follow-up (FU) visits within 5 years

RESULTS:

- Decrease in **absolute N1 amplitude** values was observed over the follow-up period ($P < .001$)
- N1 implicit time remained unchanged.
- **P1 amplitude decreased** ($P < .001$) and **P1 implicit time increased** ($P < .001$) over the same period.
- **No significant temporal change was found for VA, color vision score, foveal threshold, mean deviation of VF, and QoL.**

CONCLUSIONS : Progressive deterioration in mfERG during a 5-year period is detected in BSCR, whereas classical functional test results were unchanged.

This study suggests a better sensitivity of mfERG in monitoring the retinal function of BSCR patients.

Pronostic visuel

- **Très variable mais potentiellement cécitant**
- Cécité légale (AV<0.1 sur le meilleur œil)
- 10% des patients → *Shah, Surv Ophthalmol 2005*
- 20% des patients à 10 ans de suivi en centre de référence
→ *Rothova A et al. Ophthalmology 2004*

- En début de suivi 8% des yeux AV<0.1
- À 10 ans de suivi 39% des yeux AV <0.1
→ *Rothova A et al. Ophthalmology 2004*

- AV conservée à 1.0 chez 34% des patients avec une durée médiane de la maladie de 3.8 ans
→ *Monnet D et al. AJO 2006*

Thérapeutique : corticothérapie

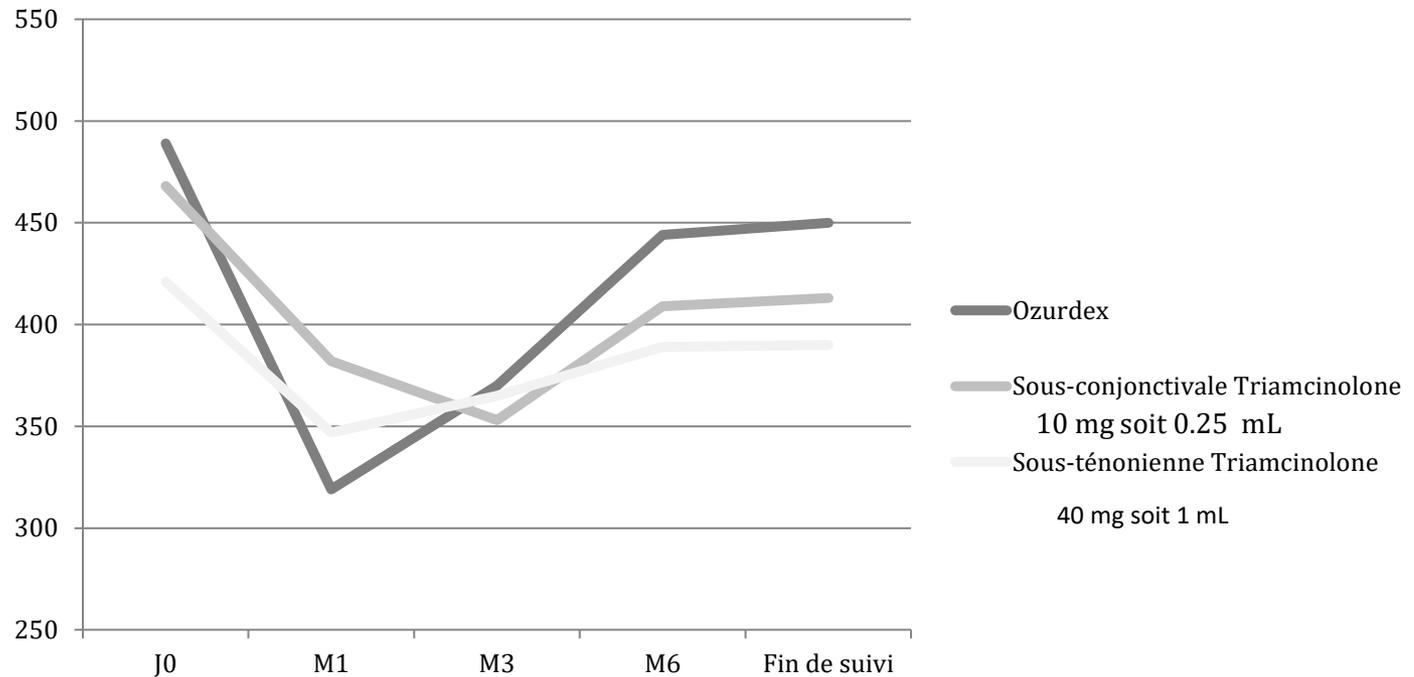
Locale ou générale ?

Traitement des œdèmes maculaires uvéitiques : comparaison des injections sous-conjonctivales de triamcinolone, des injections sous-ténoniennes de triamcinolone et des injections intra-vitréennes de l'implant de dexaméthasone retard – 88 yeux de 88 patients inclus

C. Carbonnière, et al. JFrO 2017 :

Efficacité anatomique

Réduction d'épaisseur maculaire centrale

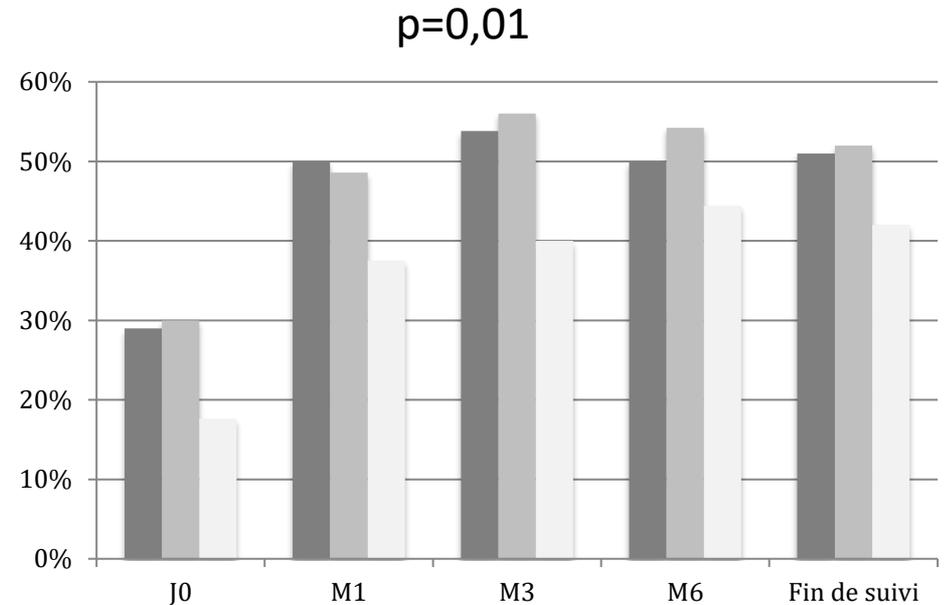


- les 3 injections sont efficaces
- Différence significative seulement à M1 entre Sous Conjonctivale de Triamcinolone et Ozurdex®
- Voies sous- ténonienne ou sous-conjonctivale :
 - moindre risque de Décollement de rétine
 - moindre risque d' Endophtalmie
 - moindre coût par usage de triamcinolone

Efficacité fonctionnelle

AV > 0.5

- 25% initialement
- Amélioration significative de l'AV au cours du temps
 - 45% à M1
 - 50% à M3, M6
 - 48% en fin de suivi
- Pas de DS entre les 3 injections



Récidive de l'OM

	Ozurdex®	Sous-conjonctivale Triamcinolone 10 mg	Sous-ténonienne Triamcinolone 40 mg
Délai moyen de récidive anatomique	5,8 mois	4,8 mois	5,5 mois
Délai de récurrence BAV	5,9 mois	4,8 mois	5,6 mois

Délai de récurrence : pas de différence significative entre traitements

Implant intra vitréen de Fluocinolone

Postoperative outcomes after fluocinolone acetonide implant surgery in patients with birdshot chorioretinitis and other types of posterior and panuveitis

[Bryn M Burkholder](#) et al. Retina 2013

- Retrospectif
- 48 yeux de patients porteurs de Panuvéite ou uvéite postérieure
- **11 patients Birdshot RC, 20 yeux inclus**
- Implant Fluocinolone Retisert® 0.59 mg relargué pendant 30 mois en moyenne
- 100% de contrôle inflammation à 12 mois
- PIO > 10 mm Hg plus fréquent en cas de Birdshot RC (0.46/EY versus 0.28/EY)
- Chirurgie filtrante pour glaucome plus fréquente en cas de BRC (0.42/EY versus 0.11/EY)
- Chirurgie de la cataracte nécessaire pour 80% des yeux toutes causes d'uvéites confondues

Glucocorticoïdes Injectables à visée OPH	Avantages	Inconvénients
Injectables par Injection loco-régionale oculaire	Quasi pas de passage systémique	Pas d'efficacité thérapeutique systémique Pas d'action sur la bilatéralisation Suspecté par plusieurs études d'une moindre efficacité que les traitements systémiques au long cours
Injection loco-régionale oculaire	Longue durée d'action anti-inflammatoire Puissante action anti-oedémateuse Amélioration anatomique en OCT et fonctionnelle sur l'AV des OM uvéitiques	Cataracte cortisonée Glaucome cortisoné Risque de réactivation d'une rétinite infectieuse toxoplasmose ou herpétique
Forme RETARD Injectable Perioculaire Triamcinolone en sous ténonien ou sous conjonctival dans le fornix inférieur Hors AMM	Pas de pénétration intra vitréenne pas de risque d'endophtalmie, ou de décollement de rétine. Possible chez l'aphaque ou le pseudo-phaque à implant à fixation irienne Dépôt blanc visible, accessible à l'ablation Faible coût financier Contraintes d'asepsie faibles	Action anti inflammatoire un peu plus faible mais sans différence significative avec les IVT.

Glucocorticoïdes	Avantages	Inconvénients
<p>Forme RETARD Injectable Intra vitréen</p> <p>AMM pour DXM retard Ozurdex®</p> <p>Hors AMM pour la triamcinolone</p>	<p>Puissamment efficace à 2-3 mois</p> <p>Coût financier faible pour la triamcinolone</p>	<p>Contraintes d'asepsie élevées</p> <p>Risque faible de décollement de rétine, d'endophtalmie</p> <p>Médiane de récurrence de l'OM à 5 mois environ</p> <p>Coût financier élevé pour Ozurdex®</p>
<p>Fluocinolone Iluvien® AMM</p>	<p>Durée d'action 3 ans</p> <p>Prend le relais d'injection efficace sur l'OM</p>	<p>Faible puissance glucocorticoïde Peu d'action sur l'OM</p> <p>Moindre efficacité au long cours sur l'AV que les traitements systémiques</p>

- Pourquoi utiliser la voie systémique alors que les voies locales sont très efficaces ?

MUST Multicenter Uveitis Steroid Treatment

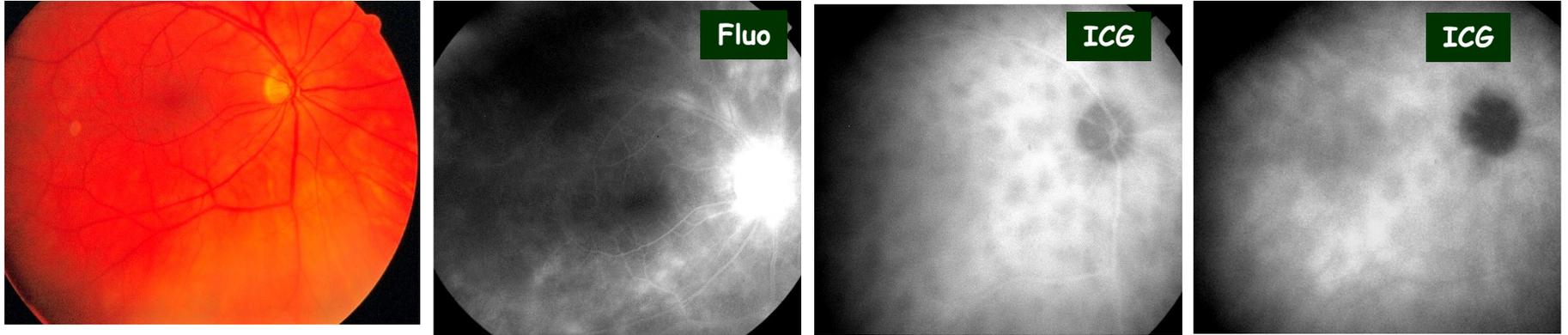
- Association Between Long-Lasting **Intravitreal Fluocinolone Acetonide Implant** vs **Systemic** Anti-inflammatory Therapy and Visual Acuity at 7 Years Among Patients With Intermediate, Posterior, or Panuveitis
- [Writing Committee for the Multicenter Uveitis Steroid Treatment \(MUST\) Trial and Follow-up Study Research Group; John H Kempen et al. JAMA 2017](#)
- **Results:**
 - 161 uveitic eyes (70% of 90 patients assigned to **implant**)
 - 167 uveitic eyes (71% of 90 patients assigned to **systemic** therapy)
 - **Change in mean visual acuity from baseline favored systemic therapy by 7.2 (95% CI, 2.1-12) letters.**
 - **Systemic adverse outcomes, the cumulative 7-year incidence , no Stat difference**
with the exceptions of
 - hyperlipidemia 6.1% gp Implant vs 11.2% gp Systemic
 - hypertension 9.8% gp Implant vs 18.4% gp Systemic
 - osteopenia 41.5% gp Implant vs 43.1% gp Systemic
 - fractures 11.3% gp Implant vs 18.6% gp Systemic
 - hospitalization 47.6% gp Implant vs 42.3% gp Systemic
 - antibiotic-treated infection 57.4% gp Implant vs 72.3% gp Systemic

Pourquoi utiliser la voie systémique alors que la voie locale est efficace ?

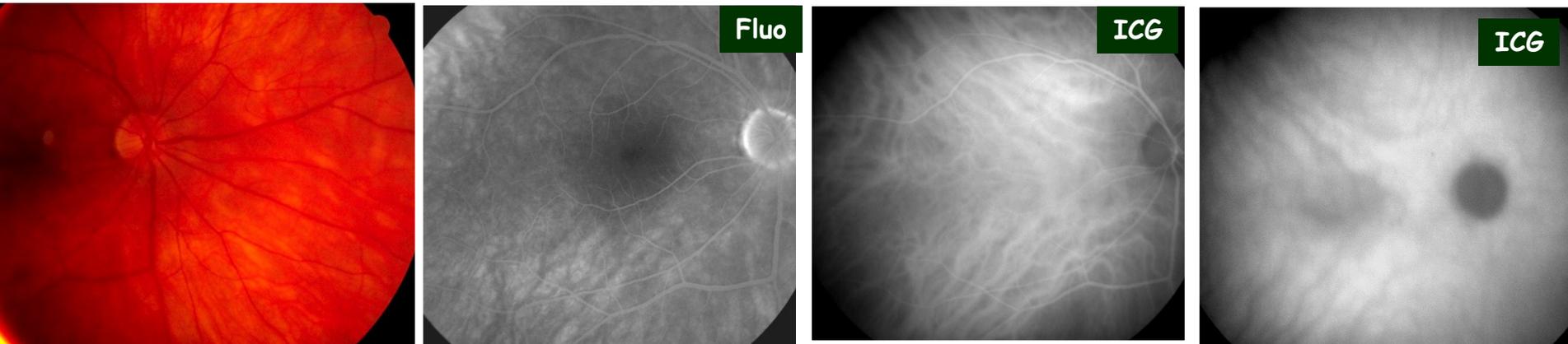
1. Médiane de **récidive** à 5 mois pour DXM retard et triamcinolone
2. vs durée de maladie BRC de une ou plusieurs décades: **Durée prolongée des BRC**
3. **Bénéfice sur l'AV non retrouvée à 7 ans dans l'étude MUST**
4. **Effets secondaires** : cataracte et glaucome cortisonés
80% 17%
5. Patient **jeune et phaqué** en majorité dans certaines étiologies : ex = infections, Behcet
6. Traitement **limité aux poussées** inflammatoires, est apparu dans certaines études, inefficace au long terme au cours des uvéites postérieures
Oh KT, et al. AJO 2002
7. **Bilatéralisation** des uvéites postérieures : ex : Behcet
8. **Signes extra-oculaires** systémiques peuvent bénéficier du même traitement (AJI et anti TNF)

Birdshot CR : Disparition des lésions rétiniennes et choroïdiennes sous corticothérapie à forte dose 1 mg/kg/j pendant 3 semaines :

Avant Traitement



A 1 mois sous forte corticothérapie systémique



Seuil de cortico-dépendance élevé

association aux immuno-suppresseurs

à visée thérapeutique propre anti-inflammatoire

épargne cortisonique

Thérapeutique : principales classes

1. Les Immunosuppresseurs conventionnels

- **Inhibiteurs des T lymphocytes** (cyclosporine , tacrolimus)
- **Antimetabolites** (azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil, leflunomide)
- **Agents alkylants** (cyclophosphamide, chlorambucil)

2. Immunosuppresseurs

Anticorps Monoclonaux anti cytokine pro-inflammatoire:

anti TNF (infliximab Remicade® , adalimumab Humira® AMM, golimumab Simponi ®)

ANTI interleukine 1 – interleukine 2 – interleukine 6 - interleukine 17

3. Les Immunomodulateurs dont :

- Immunoglobulines polyclonales iv AMM pour BirdshotRC
- **Interferons alpha et beta**

ALGORITHME THERAPEUTIQUE SUGGERE POUR L OEDEME MACULAIRE UVEITIQUE CHEZ L ADULTE

OM Unilatéral

Aigu
 DXM topique x12/j initialement
 DXM injection sous conjonctivale 1/j 5 jours

OM persistant

Phaque
 Patient jeune
 Maladie systémique
 PIO élevée
 Glaucome chronique
 Glaucome uvéitique
 Cicatrice de rétinite infectieuse

Prednisone orale

Pas de glaucome
 Aphaque
 Implant à fixation irienne

Injection péri-oculaire
 de triamcinolone

Pseudophaque
 Patient âgé
 Pas de glaucome

IVT
 DXM retard
 triamcinolone

OM Bilateral

Chronique

Première ligne : prednisone orale
 Si prednisone > 0.2 mg/kg/j

*Second-ligne: MMF/AZA/MTX
 Ciclosporine à faible dose A +
 antimetabolites

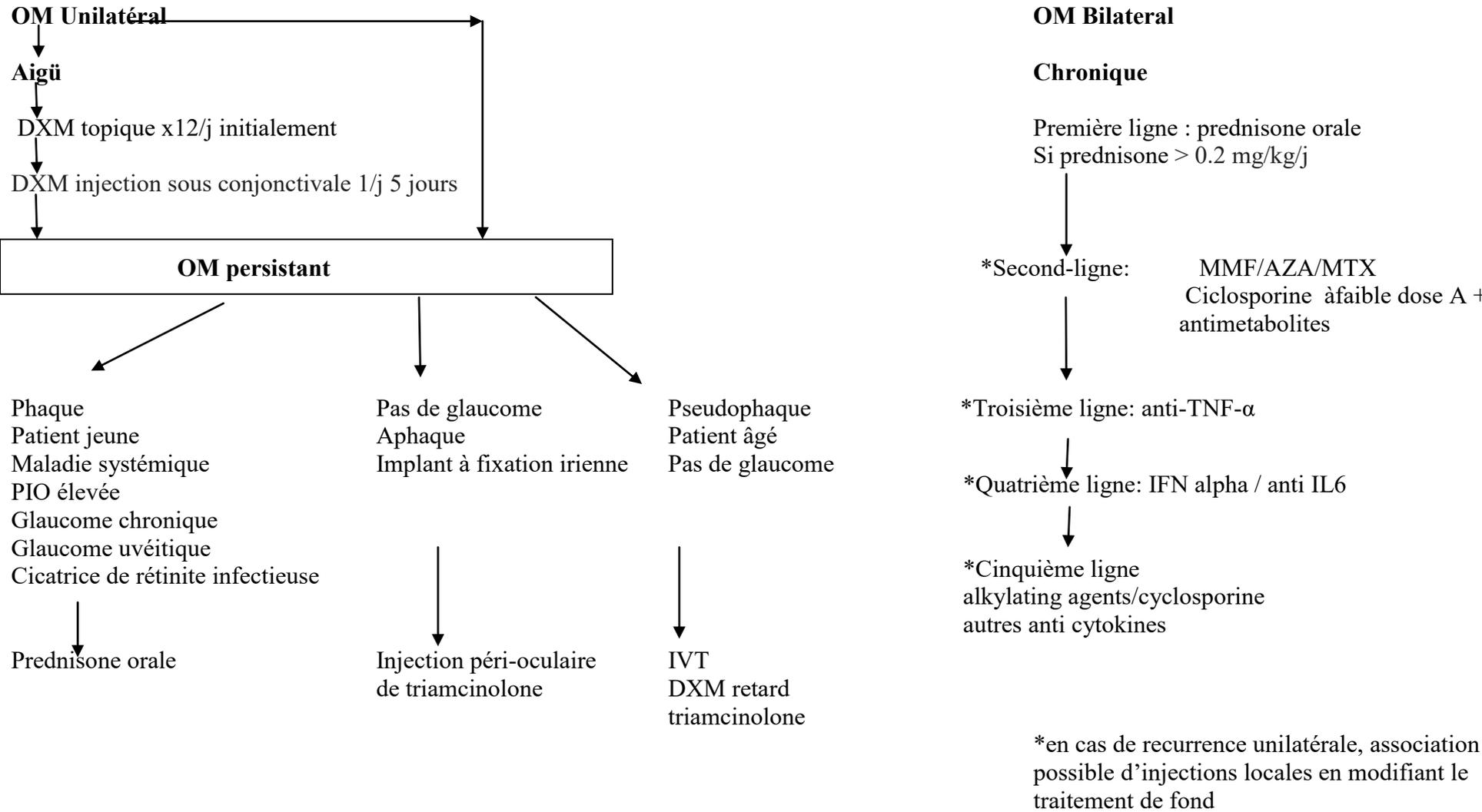
*Troisième ligne: anti-TNF- α

*Quatrième ligne: IFN alpha / anti IL6

*Cinquième ligne
 alkylating agents/ciclosporine
 autres anti cytokines

*en cas de recurrence unilatérale, association possible d'injections locales en modifiant le traitement de fond

ALGORITHME THERAPEUTIQUE SUGGERE POUR L OEDEME MACULAIRE UVEITIQUE CHEZ L ADULTE



Immunosupresseurs : Efficacité modérée des Immunosupresseurs classiques les plus employés : MTX methotrexate et MMF Cellcept®

- Étude **prospective randomisée** incluant 80 patients avec Uvéites Intermédiaires et postérieures
- MMF mycophenolate mofetil **Cellcept® 2 gr/j versus MTX 25 mg/semaine** per os
- Résultats à 6 mois : contrôle de l'inflammation endoculaire évaluée cliniquement
- chez **69% du groupe MTX et 47% du groupe MMF** (p=0.09)

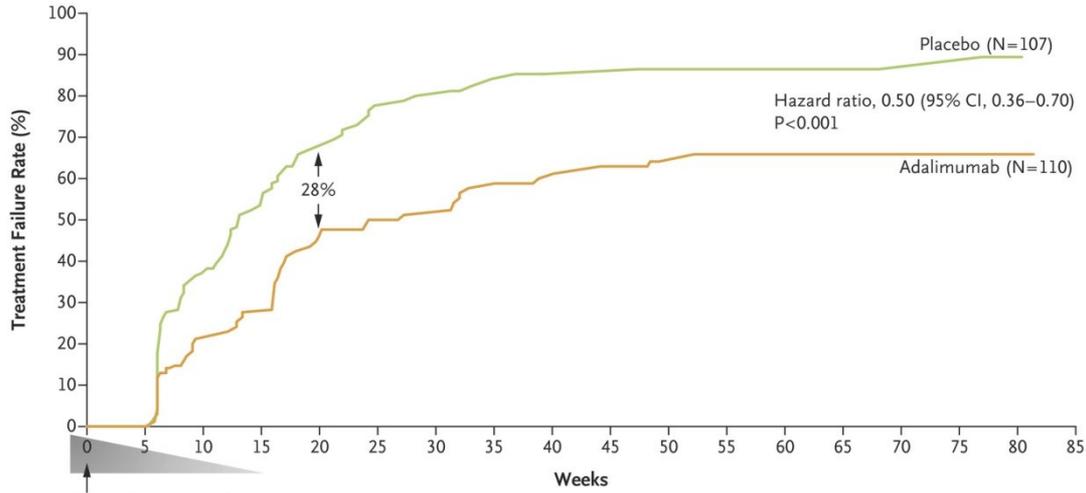
→ *Rathinam et al. Ophthalmology 2014*

- **MMF** traitement de 38 patients pendant **5 ans**
 - 24 pts avec OM initialement : **50% de bonne réponse**
 - **14 autres patients** sans OM initialement , **tous ont développé un OM** sous MMF
- *Doycheva D et al. Ocul Immunol Inflamm 2012*

Adalimumab Humira®

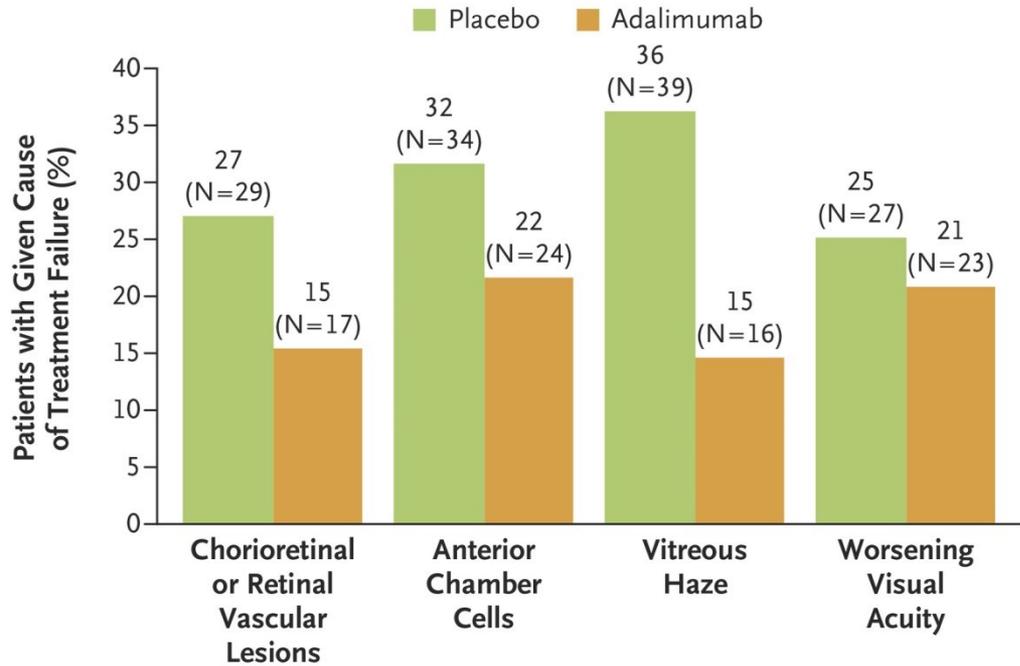
- *Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis*
- *Glenn J. Jaffe, Andrew D. Dick, Antoine P. Brezin, et al. N Engl J Med, 2016*
- Inclusion : Uvéite non infectieuse intermédiaire, postérieure et panuvéite active malgré une corticothérapie systémique, à 2 semaines de traitement
- Randomisation 1.1.
- ADA vs placebo
- Prednisone diminuée sur 15 semaines dans les 2 groupes
- **Critère de jugement principal = échec au traitement à partir de 6 semaines**
- **Echec au traitement = facteur composite** comprenant l'apparition de nouvelles lésions inflammatoires, baisse d'AV, inflammation dans HA et le vitré .
- Résultats :
- Parmi 217 pts en ITT, le **temps médian de survenue d'échec au traitement =**
- **24 semaines pour gpe ADA versus 13 semaines pour groupe placebo DS**
- OM en OCT :
 - **OM** dans chaque groupe au cours du temps : **pas de différence significative** entre ADA et placebo
 - post hoc analyse : les patients sans OM ont présenté un moindre risque d'apparition de l'OM (risque 67% fois moindre sous ADA que sous placebo, $p = 0.02$)

A Treatment Failure for Any Reason



No. with Failure/
No. Remaining

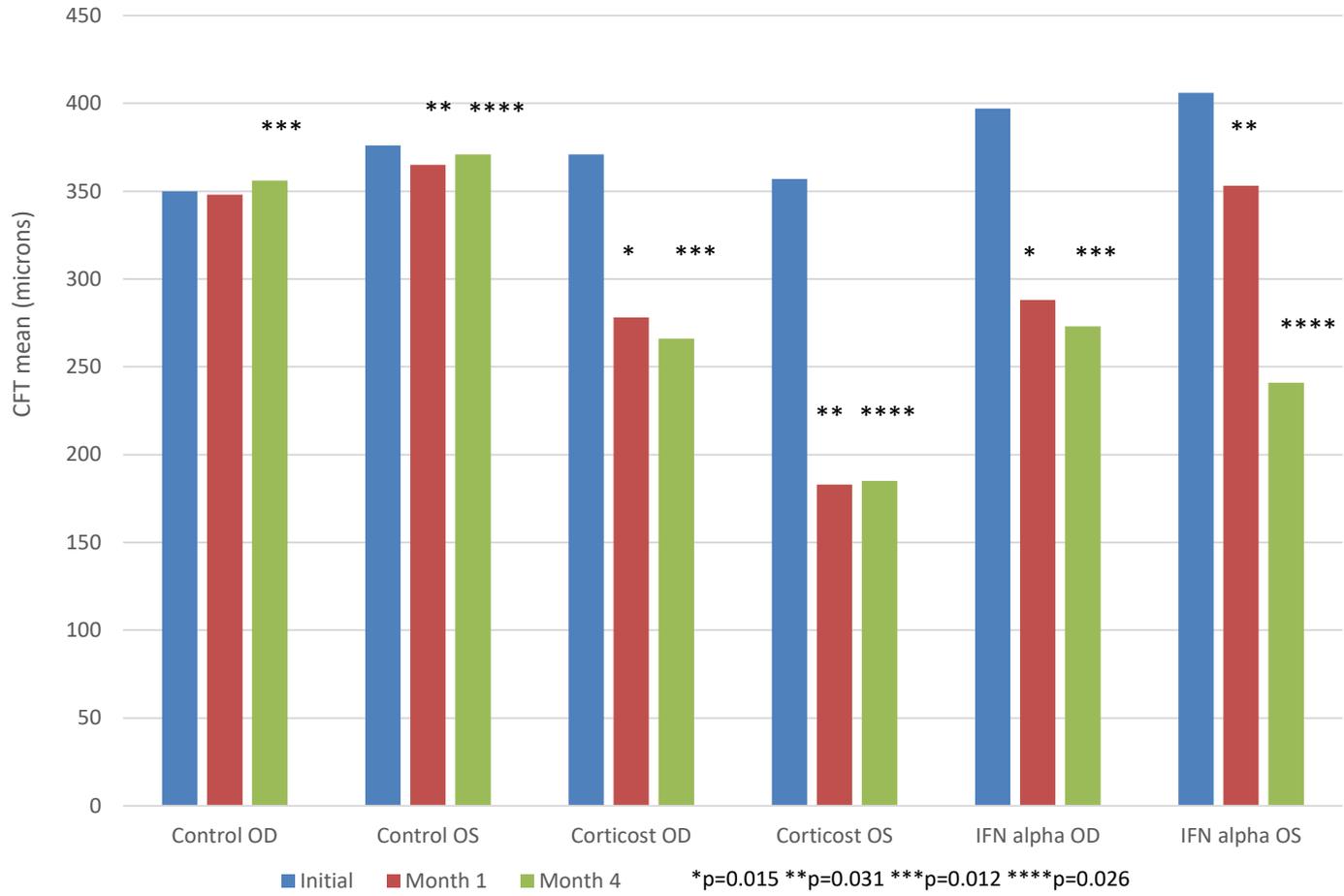
Placebo	0/107	0/102	38/64	57/43	68/28	76/19	79/16	81/13	82/11	83/10	83/9	83/8	83/7	83/6	83/5	84/4	84/1	84/0
Adalimumab	0/110	0/101	21/76	28/68	46/47	48/42	50/39	55/34	57/29	58/27	59/23	60/19	60/17	60/16	60/15	60/12	60/8	60/0



INTERFERON alpha

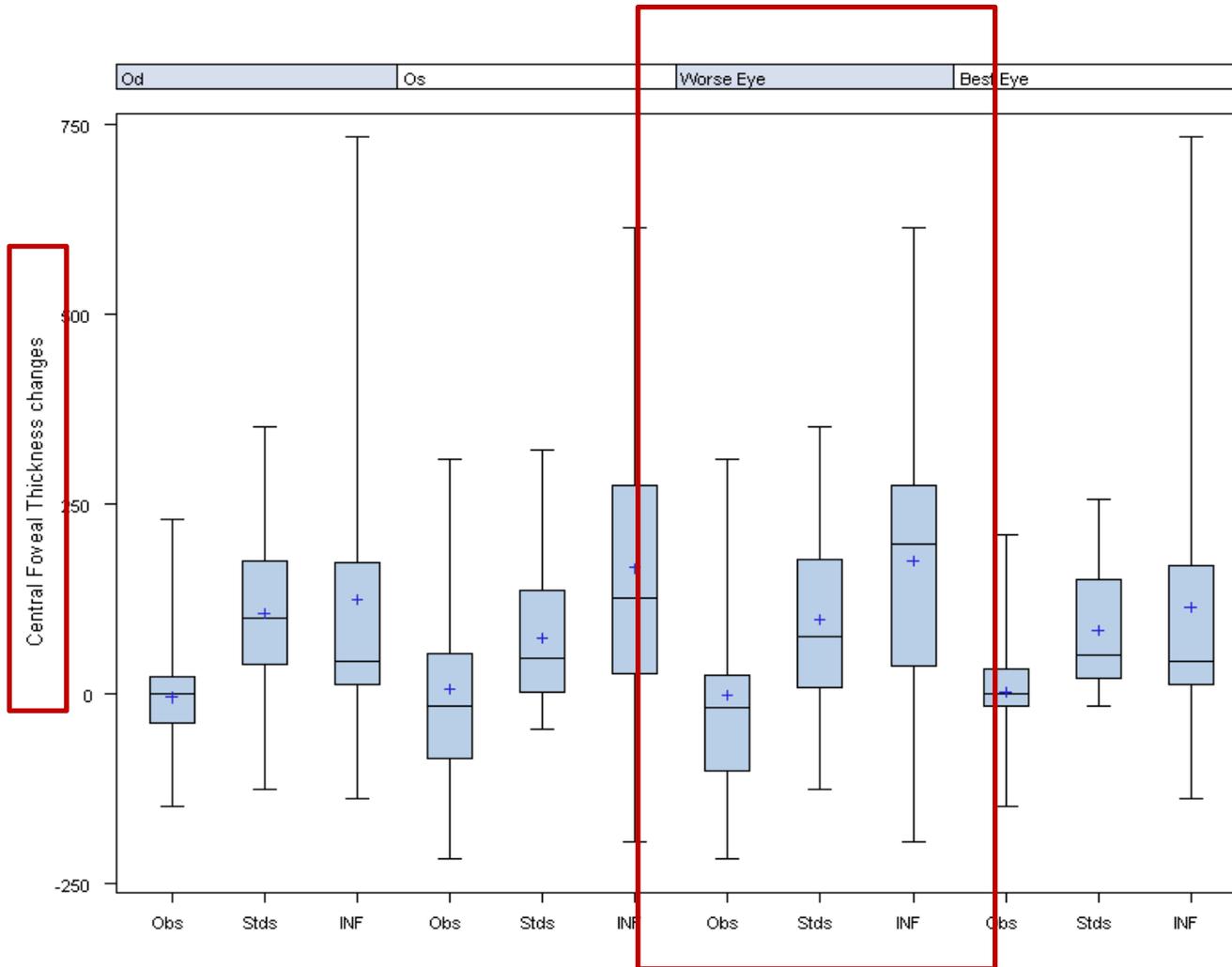
- Evaluation prospective randomisée du traitement par corticothérapie systémique versus interféron alpha2a au cours d'une uvéite postérieure bilatérale compliquée d'œdème maculaire
- Interferon-alpha2a and Systemic Corticosteroid in Monotherapy in Chronic Uveitis: Results of the Randomized Controlled BIRDFERON Study.
- [Fardeau C, Simon A, Rodde B, Viscogliosi F, Labalette P, Looten V, Tézenas du Montcel S, LeHoang P. Am J Ophthalmol. 2017](#)
- Promoteur AP-HP
- Recherche biomédicale de phase II avec bénéfice individuel direct
- Etude randomisée prospective
- Centres : CHU Pitié-Salpêtrière, Lille
- Aucun conflit d'intérêt à déclarer

Central Foveal Thickness mean in control, corticosteroid, and control groups at initial time, months 1 and 4



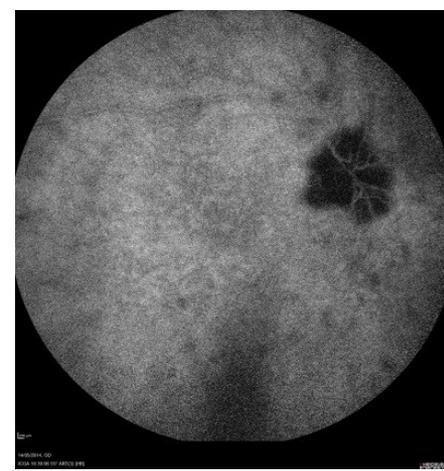
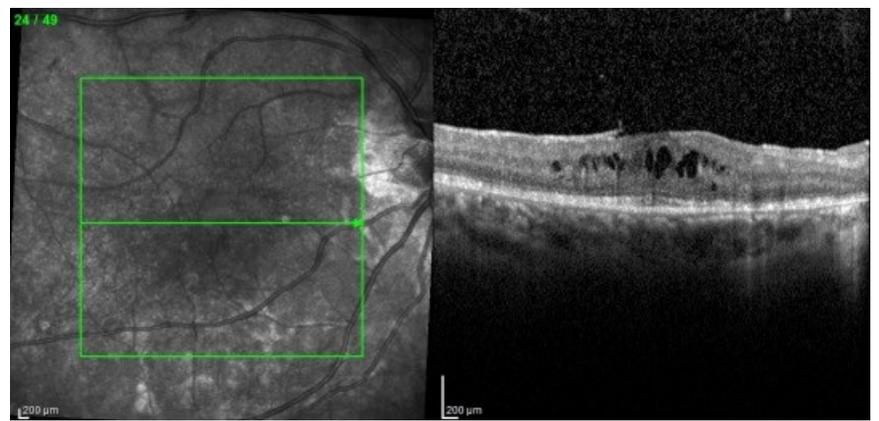
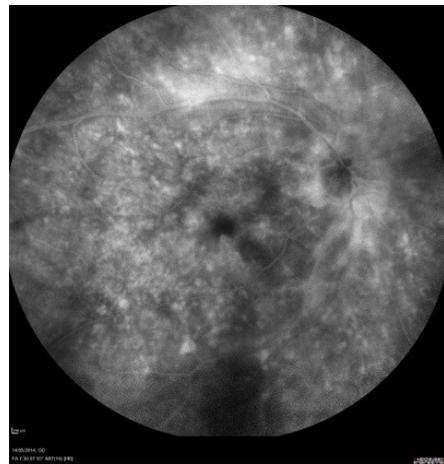
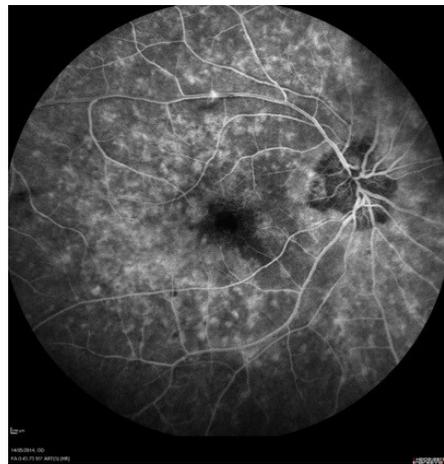
Central Foveal thickness changes in per protocole study

- **Significant** statistical difference between
- **observation and steroid** groups for od ($p=0.0285$), limit for os ($p=0.0525$)
- **observation and IFN** groups for od ($p=0.0424$), **worst eye** ($p=0.0354$) and limit for os ($p=0.0525$)
- No significant difference was found between **steroid and IFN** groups for any kind of eyes (for od $p=0.6224$, for os $p=0.1783$, for worst eye $p=0.3559$, for best eye $p=0.7583$)





F. 51 ans Birdshot RC
AV 0.4 ODG

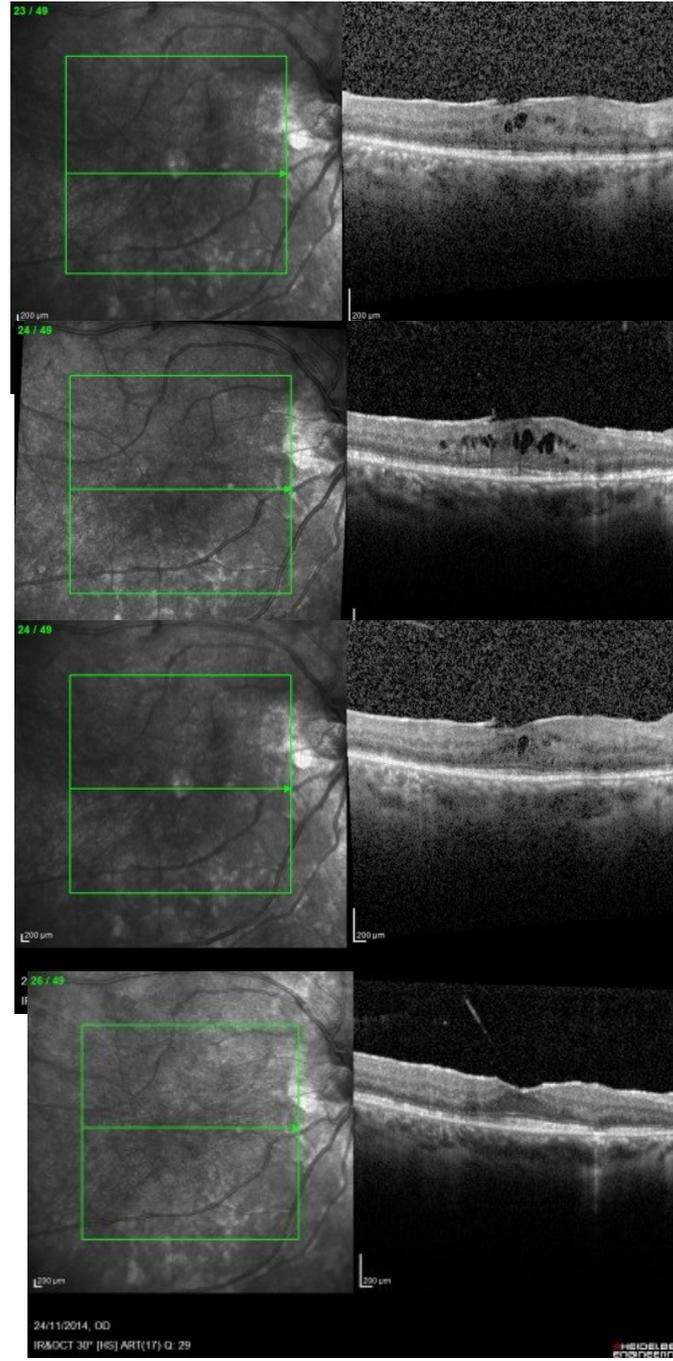


Prednisone 35 mg/j

+ Cellcept®

+ Humira®

+ IFN alpha 2a



Discussion de l'étude BIRDFERON

- **Epaisseur centro-fovéolaire significativement améliorée dans les 2 groupes traités**
- **Effets secondaires**
 - **Sd pseudo-grippal, de troubles de l'humeur, et les troubles biologiques ont pu être contrôlés**
 - **Pas d'effets secondaires OPH rapportés à l'INF alpha**
 - **Vogt-Koyanagi-Harada sd disease**
 - **Uvéite granulomateuse sarcoïdique**
 - **Rétinopathie à l'Interferon**

IFN alpha

- **Effet bénéfique sur l'OM uvéitique a été retrouvé comparable sous INF alpha en monothérapie et sous corticothérapie systémique**
- **Les effets secondaires limitent une large utilisation**
- **Tolérance peut être améliorée**
 - **par une prompt adaptation des doses d'inf alpha**
 - **nécessitant un système de santé disponible**
- **Apparaît une alternative thérapeutique au cours des uvéites chroniques bilatérales avec OM réfractaire**

Tocilizumab = anti R IL6

Primary (Month-6) Outcomes of the STOP-Uveitis Study: Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Noninfectious Uveitis
YASIR JAMAL SEPAH et al. Am J Ophthalmol 2017

Uvéite non infectieuse intermédiaire, postérieure et panuvéite

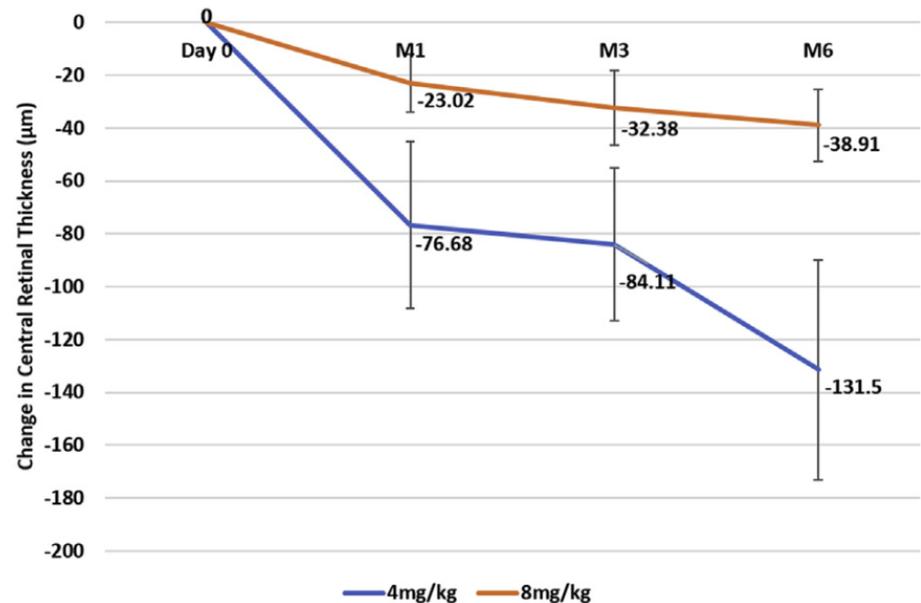
Randomisation 1.1

Tocilizumab 4 mg/kg versus 8 mg/kg

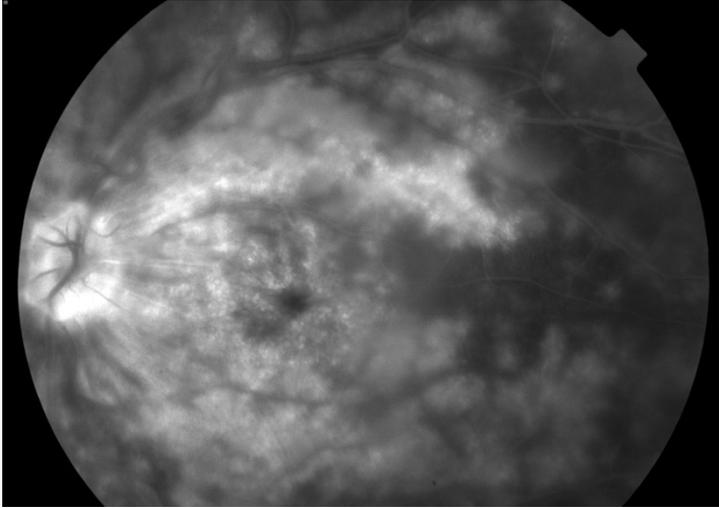
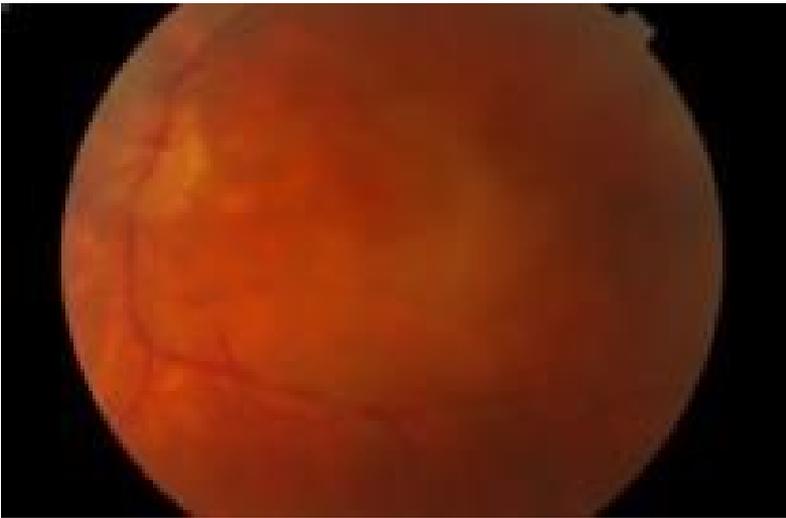
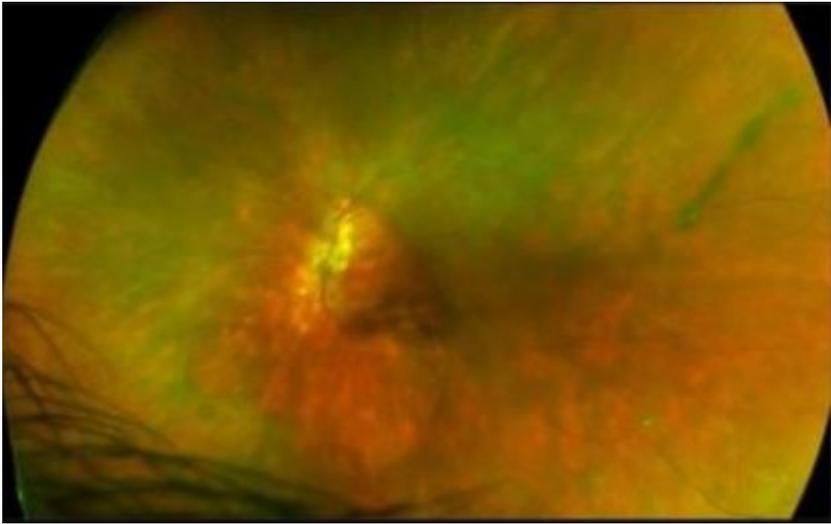
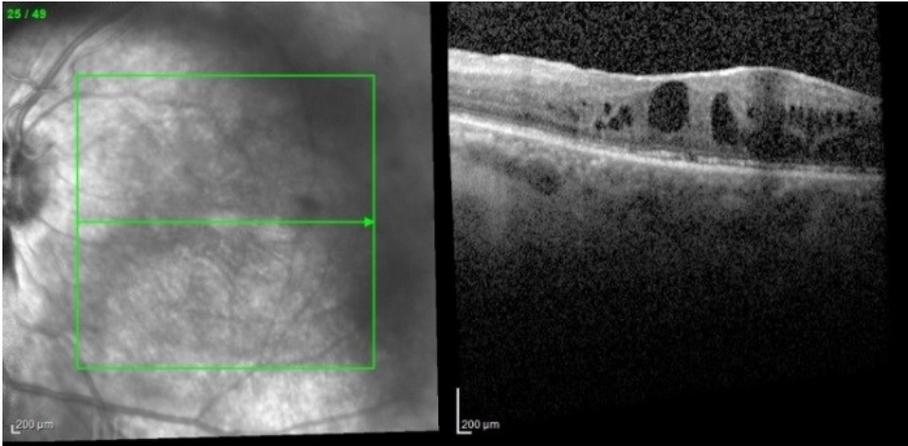
37 patients

(7 sous corticothérapie systémique)

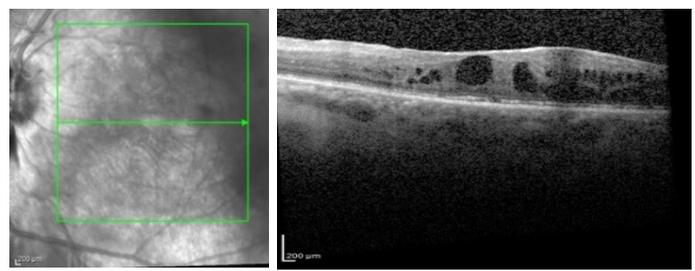
CFT en OCT à 6 mois



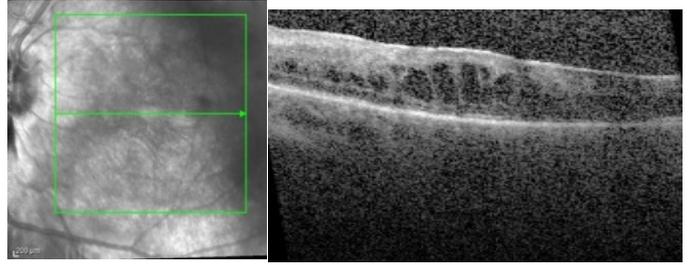
OMC réfractaire sur Birdshot CR



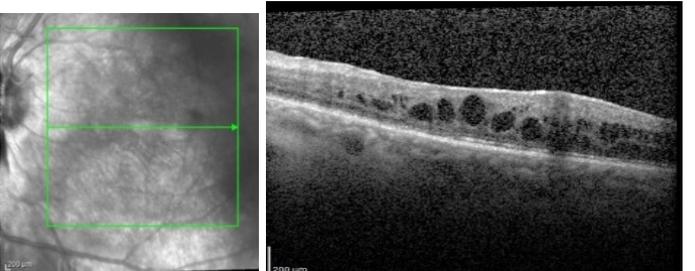
Ligne 1 : Recidive sous prednisone 25 mg/j



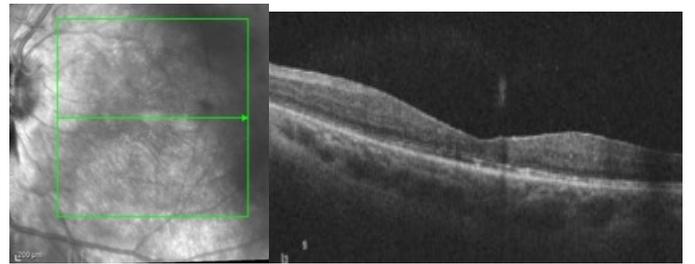
Ligne 2 : Prednisone + Cellcept®



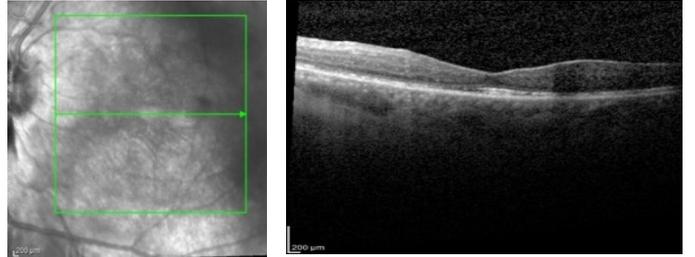
Ligne 3 : Prednisone + Humira®



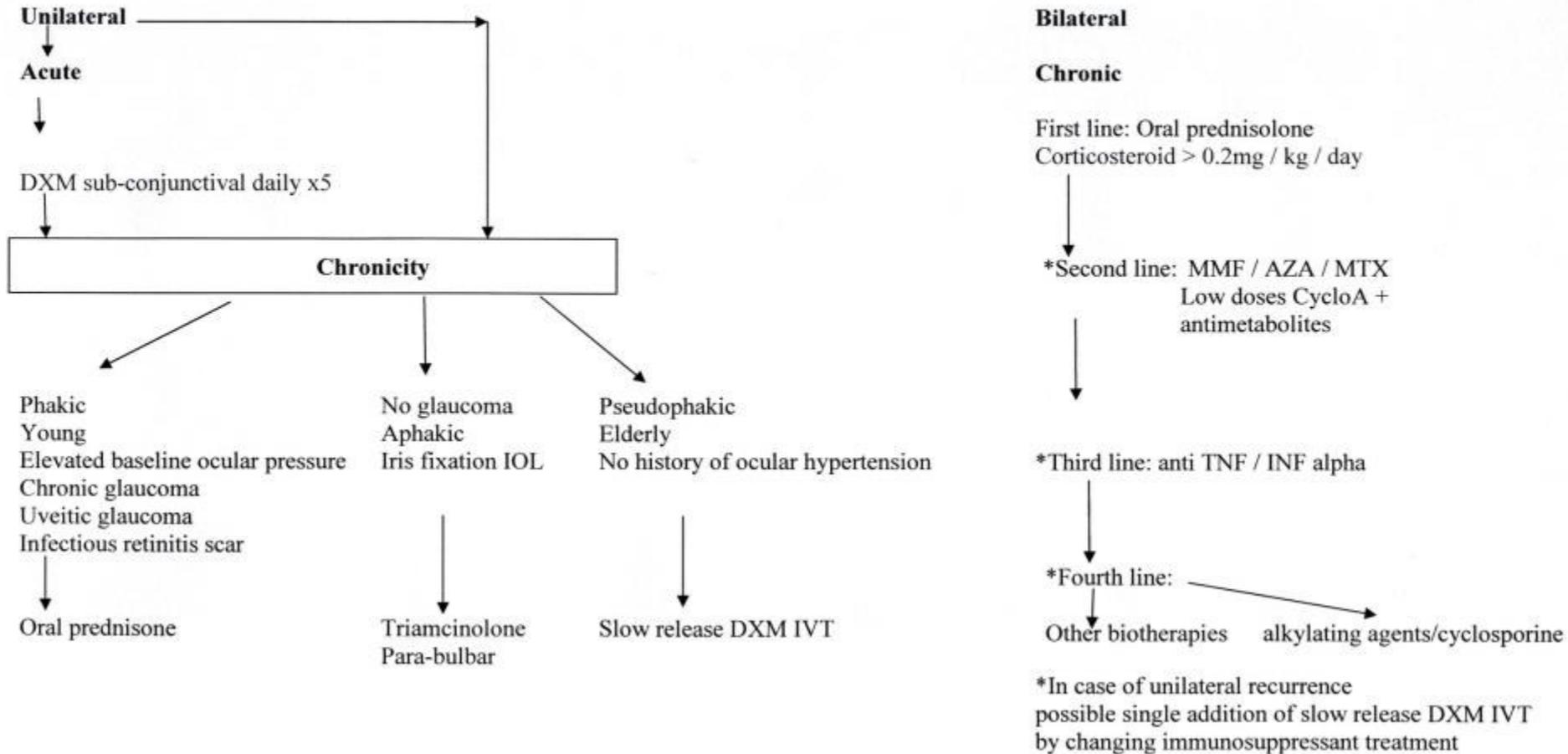
Ligne 4 : Prednisone + Interferon alpha 2a : Stop à 3 ans pour thyroïdite



Ligne 5 : Prednisone +Tocilizumab Roactemra®



TREATMENT ALGORITHM FOR NON- INFECTIOUS UVEITIS ASSOCIATED WITH MACULAR EDEMA IN ADULTS



- Oedème maculaire et Rétinochoroïdite type birdshot

Évaluation des thérapeutiques sur une cohorte de 130 patients

Thèse d' Arnaud-Louis JEANNEROT

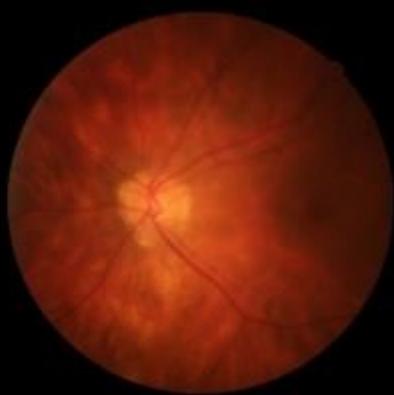
- Etude rétrospective
- Monocentrique : service d'ophtalmologie de l'hôpital universitaire Pitié-Salpêtrière, centre de Référence constitutif Maladies Rares Ophtara
- Inclusion : patients pris en charge entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 decembre 2018
- **Critères d'inclusion :**
- Uvéite postérieure de type Birdshot RC HLA A-29 positif
- OMC oedème maculaire uvéitique chronique uni ou bilatéral
- **Réponse thérapeutique** aux différentes lignes de **traitement**

Répartition par ligne et par traitement

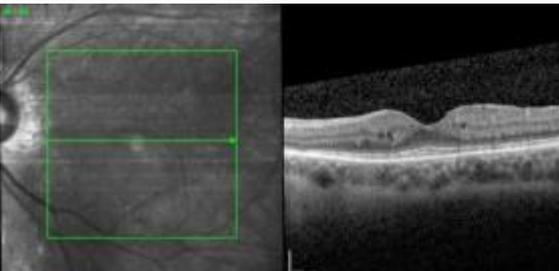
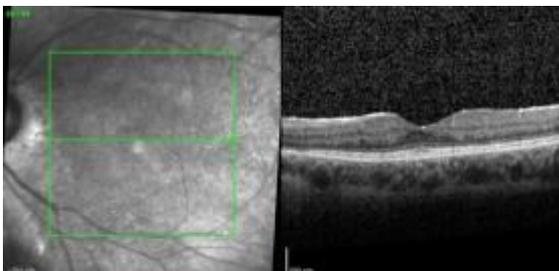
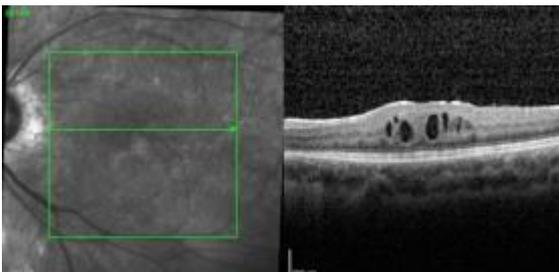
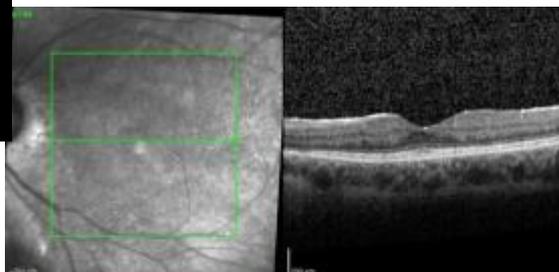
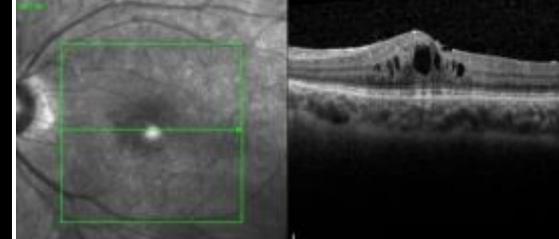
n patients	Syst CS	Inj CS	Anti metabolite	anti TNF	IFN alpha	Ciclo	IG polyvalent	TCZ	anti VEGF	IAC	No treatme nt	Number of patients
Line 1	107	8	4	0	5	0	4	0	1	1	1	130
Line 2	7	10	40	6	14	19	14	0			16	126
Line 3	18	5	14	9	16	12	1	0	1		16	92
Line 4	7	7	11	2	16	2	1	6			15	67
Line 5	5	0	2	7	2	3	0	2			5	24
Line 6	1	1	2	2	1	0	0	4			2	13
Line 7	0	1	0	0	0	1	0	1			0	3
Number of treatments	145	32	73	26	54	37	20	13	2	1		
Number of patients	129	19	73	26	54	37	20	13	2	1	55	

Kaplan Meyer Récidive de l'Oedeme Maculaire





F. 37 ans BRC



Ozurdex®



MMF Cellcept®



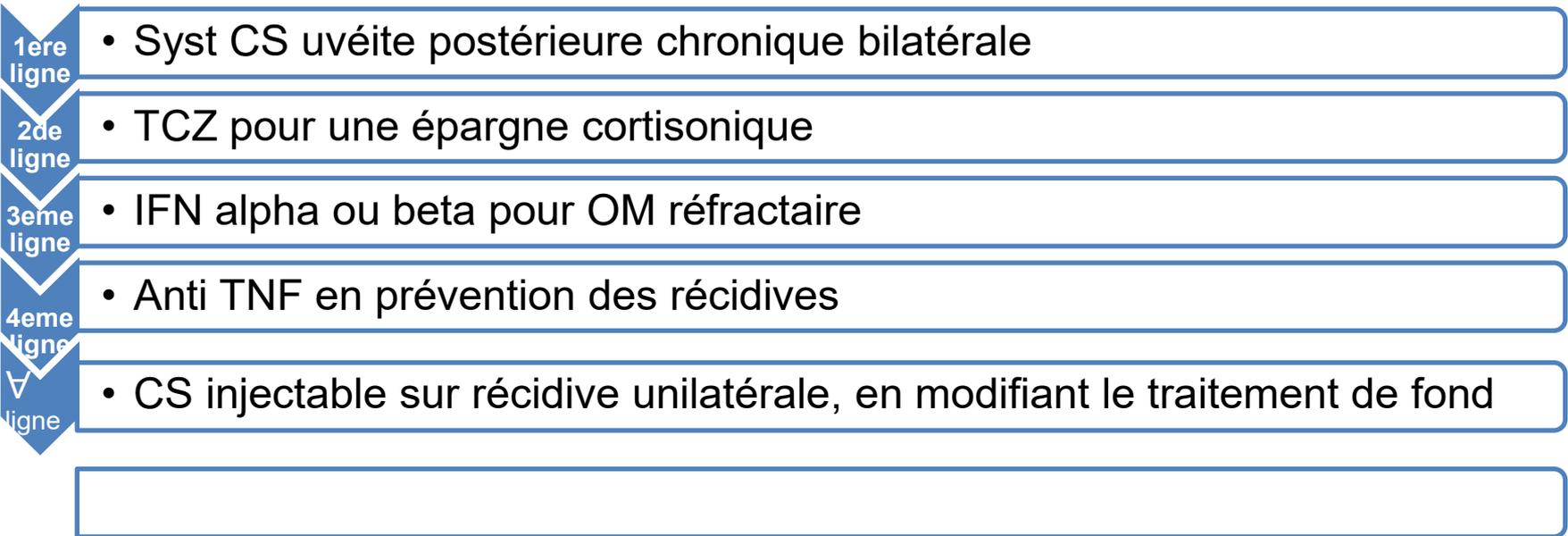
Tocilizumab



Anti TNF

Escalade thérapeutique suggérée pour BRC compliquée d'OM

Nouvel algorithme thérapeutique proposé :



- **Conclusion : la large pharmacopée disponible pour les uvéites postérieures pourraient bénéficier d'indications adaptées à chaque situation.**

ALGORITHME THERAPEUTIQUE SUGGERE POUR L OEDEME MACULAIRE UVEITIQUE CHEZ L ADULTE

