



**HAL**  
open science

# Épargne cortisonique dans la chorioretinopathie de Birdshot : facteurs pronostiques de recours à une biothérapie

Paul Goupillou

► **To cite this version:**

Paul Goupillou. Épargne cortisonique dans la chorioretinopathie de Birdshot : facteurs pronostiques de recours à une biothérapie. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03537769

**HAL Id: dumas-03537769**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03537769v1>**

Submitted on 20 Jan 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2021

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

Par

**Paul GOUPILLOU**

Né le 26 juillet 1993 à Saint-Junien (87200)

Présentée et soutenue publiquement le 17 septembre 2021

EPARGNE CORTISONIQUE DANS LA CHORIORETINOPATHIE DE  
BIRDSHOT : FACTEURS PRONOSTIQUES DE RECOURS A UNE  
BIOTHERAPIE

Président du jury

Monsieur le Professeur Marc MURAINÉ

Directrice de thèse

Madame le Professeur Julie GUEUDRY

Membres du jury

Madame le Professeur Julie GUEUDRY

Monsieur le Docteur Nicolas GIRSZYN

Madame le Docteur Mathilde LECLERCQ

Rien n'est plus lent que la véritable naissance d'un homme.

Marguerite Yourcenar, Mémoires d'Hadrien (1951)

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie

Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfán <b>DARMONI</b> communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale

Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique

Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>surnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

#### **PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

#### **ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS**

Mme Justine <b>SAULNIER</b>	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie

Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

### **PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie

### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI**

Informatique

Mme Clémence **MEAUSOONE**

Toxicologie

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla **SALHI**

Pharmacognosie

**LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

Mme Cécile **BARBOT**

Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON**

Chimie thérapeutique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**

Physiologie

Mme Elisabeth **CHOSSON**

Botanique

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**

Législation et économie de la santé

Mme Isabelle **DUBUS**

Biochimie

Mr Abdelhakim **EL OMRI**

Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR**

Chimie organique

Mr Loïc **FAVENNEC**

Parasitologie

Mr Michel **GUERBET**

Toxicologie

Mme Martine **PESTEL-CARON**

Microbiologie

Mr Mohamed **SKIBA**

Pharmacie galénique

Mr Rémi **VARIN**

Pharmacie clinique

M. Jean-Marie **VAUGEOIS**

Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE**

Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

## ABREVIATIONS

Anti-TNF alpha : Anti *Tumor Necrosis Factor* Alpha

BCR : *Birdshot Chorioretinopathy*, choriorétinite de birdshot

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

EDI : *Enhanced Depth Imaging*

EMC : Épaisseur Maculaire Centrale

EOG : Électro-oculogramme

ERAP : *Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase*

ERG : Électrorétinogramme

FA : angiographie à la fluorescéine

HLA : *Human Leucocyte Antigen*

ICG : *Indocyanine Green*, angiographie au vert d'indocyanine

IMC : indice de masse corporelle

IS/OS : Inner segment / Outer segment

KIR : *Killer Immunoglobuline-like Receptors*

LT : Lymphocytes T

MAR : *Minimum Angle of Resolution*

MD : *Mean Deviation*

mfERG : Électrorétinogramme Multifocal

MMF : Mycophénolate Mofétil

OCT : *Optical Coherence Tomography*, tomographie en cohérence optique

OCT A : *Optical Coherence Tomography Angiography*

RNFL : *Retinal Nerve Fibre Layer*

SITA : *Swedish Interactive Threshold Algorithm*

SWAP : *Short-Wavelength Automated Perimetry*

T reg : Lymphocytes T régulateurs

# TABLE DES MATIERES

<b>I. RAPPELS</b> .....	<b>1</b>
A. INTRODUCTION.....	1
B. HISTORIQUE .....	1
C. PHYSIOPATHOLOGIE .....	2
D. EPIDEMIOLOGIE.....	7
E. ANATOMOPATHOLOGIE.....	8
F. DESCRIPTION CLINIQUE.....	9
a) Interrogatoire.....	9
b) Acuité visuelle .....	10
c) Examen en lampe à fente.....	10
d) Examens paracliniques.....	12
i. Rétinographies et autofluorescence .....	12
ii. Tomographie en cohérence optique (OCT) .....	14
iii. Optique Adaptative.....	19
iv. Angiographie à la fluorescéine (FA) .....	20
v. Angiographie au vert d'indocyanine (ICG).....	22
vi. Champ visuel.....	25
vii. Electrorétinogramme global .....	28
viii. Electrorétinogramme multifocal.....	30
ix. Electrooculogramme.....	31
G. CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	32
H. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS .....	34
I. PRONOSTIC ET EVOLUTION .....	36
J. TRAITEMENT .....	38
a) Corticoïdes.....	38
i. Corticoïdes systémiques .....	38
ii. Corticoïdes locaux péri ou intra oculaires .....	39
b) Traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs.....	42
i. Immunosuppresseurs conventionnels .....	42
ii. Immunoglobulines intraveineuses .....	43
iii. Interféron alpha-2a.....	43
c) Biothérapies.....	44
i. Anti Tumor Necrosis Factor alpha (anti-TNF alpha) .....	44
ii. Anti récepteur de l'interleukine 6 : tocilizumab.....	45
iii. Autres biothérapies .....	46
Anti récepteur de l'IL-2 : Daclizumab .....	46
Anti IL -17 : Secukinumab.....	46
Anti Janus Kinase (anti JAK).....	47
<b>II. OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ETUDE</b> .....	<b>48</b>
<b>III. PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>49</b>
A. TYPE D'ETUDE .....	49
B. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION.....	49
C. DONNEES RECUEILLIES.....	49
D. SCHEMA THERAPEUTIQUE.....	50
E. CRITERES DE JUGEMENT.....	51
F. ANALYSES STATISTIQUES.....	51
<b>IV. RESULTATS</b> .....	<b>52</b>
A. CARACTERISTIQUES INITIALES DE LA COHORTE.....	52
B. TRAITEMENTS ENTREPRIS .....	56
<i>Traitement systémique</i> .....	56
<i>Traitement local additionnel</i> .....	57
C. DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE AU COURS DU TEMPS .....	58
D. EFFETS INDESIRABLES .....	63
<i>Effets indésirables oculaires</i> .....	63

<i>Effets indésirables généraux</i> .....	64
E. EPARGNE CORTISONIQUE SOUS BIOTHERAPIE .....	65
F. FACTEURS PRONOSTIQUES D'UTILISATION D'UNE BIOTHERAPIE .....	67
<b>V. DISCUSSION</b> .....	<b>68</b>
A. FACTEURS PRONOSTIQUES DE RECOURS A UNE BIOTHERAPIE .....	69
B. CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE INITIALE.....	70
C. EVOLUTION AU COURS DU TEMPS.....	71
D. EPARGNE CORTISONIQUE SOUS BIOTHERAPIE.....	72
E. TOCILIZUMAB INTRAVEINEUX vs SOUS CUTANE : EXISTE-T-IL UNE DIFFERENCE D'EFFICACITE ?.....	75
F. LIMITES DE L'ETUDE.....	78
<b>VI. CONCLUSION : VERS UN NOUVEAU SCHEMA THERAPEUTIQUE ?</b> .....	<b>79</b>
<b>VII. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>81</b>
<b>VIII. RESUME</b> .....	<b>91</b>

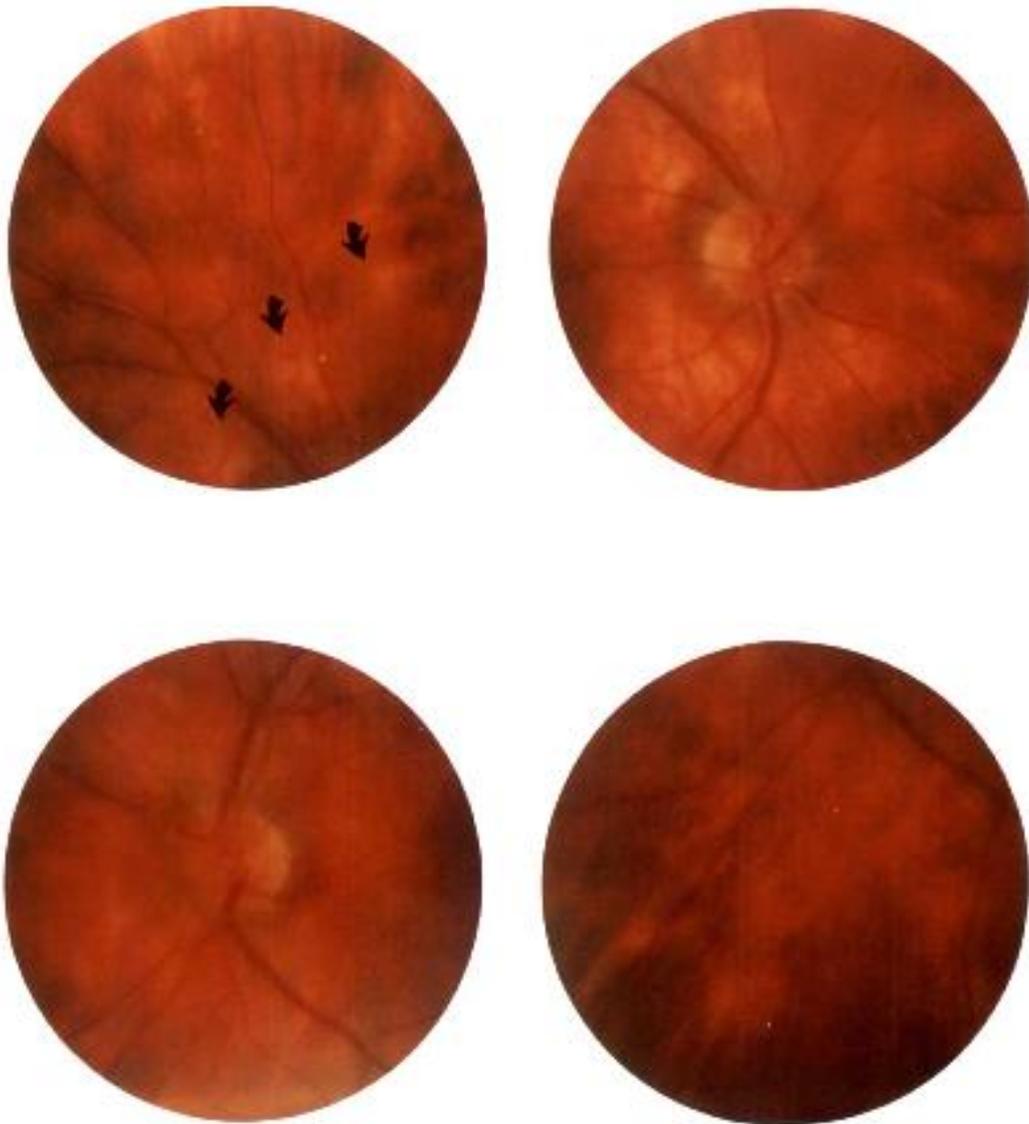
# I. RAPPELS

## A. INTRODUCTION

La chorioretinopathie de birdshot (*Birdshot Chorioretinopathy* (BCR) en anglais), est une uvéite postérieure auto-immune bilatérale au phénotype clinique caractéristique, ayant une forte association à l'*Human Leucocyte Antigen* (HLA) A29. Au début de la maladie, les symptômes peuvent être minimes, conduisant à des retards de diagnostic. Il s'agit pourtant d'une pathologie chronique progressive et insidieuse pouvant conduire à des atteintes fonctionnelles sévères et irréversibles.

## B. HISTORIQUE

Le terme « birdshot chorioretinopathy » est employé pour la première fois en 1980 par Ryan et Maumenee.<sup>1</sup> Ils décrivent 13 patients au phénotype distinct caractérisé par un œil blanc, non douloureux, avec peu ou pas d'inflammation du segment antérieur mais la présence d'une hyalite, d'une fuite vasculaire angiographique et de taches couleur crème ou dépigmentées au fond d'œil. Le terme "birdshot" est choisi en raison de la disposition des taches, comparable à celle de grenailles de plombs tirées par un fusil de chasse (Figure 1). En 1981, Gass suppose que cette description clinique devrait être élargie pour inclure des patients avec des taches plus grandes et une dépigmentation plus importante du fond d'œil. De cette nouvelle description découle le terme « vitiligious chorioretinitis » (que l'on pourrait traduire par « chorioretinite vitiligo ») du fait de la similarité avec la dépigmentation caractéristique du vitiligo cutané.<sup>2</sup> Oesterhuis, Baarsma et Polak tentent une synthèse et utilisent le terme « birdshot chorioretinopathy-vitiligious chorioretinitis » pour décrire une série de 6 patients.<sup>3</sup> L'avancée majeure fut ensuite la découverte de l'association forte entre l'HLA A-29 et cette pathologie.<sup>4</sup>



*Figure 1. Rétinophotographies des premiers patients décrits atteints de maladie de birdshot. Notez les taches blancs-jaunâtres, couleur crème, bien visibles au fond d'œil. D'après Ryan et Maumenee.<sup>1</sup>*

### C. PHYSIOPATHOLOGIE

De façon schématique la fonction principale du système immunitaire est de maintenir l'intégrité du corps humain tout en s'attaquant aux agents pathogènes : ceci repose sur la reconnaissance du soi et du non soi. Une rupture de tolérance vis-à-vis des antigènes du soi peut survenir, sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux : c'est l'auto-immunité. Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), appelées molécules du système HLA chez l'homme, participent au système de reconnaissance du soi.

Les chaînes polymorphes qui composent les molécules HLA sont codées par un ensemble de gènes situés sur le chromosome 6, très proches les uns des autres.

Il existe deux grands types de CMH ou HLA.

Les molécules du CMH de classe I sont exprimées par la quasi-totalité des cellules nucléées des espèces vertébrées. Elles sont codées par les gènes A, B et C. Le gène HLA-A29 fait donc partie du CMH de type I chez l'homme. Elles sont chargées de présenter des déterminants antigéniques aux lymphocytes T cytotoxiques de type CD8+ (LT CD8+). Ces derniers auront une action toxique directe sur la cellule reconnue comme appartenant au non soi.

Les molécules du CMH de classe II sont exprimées par les cellules spécialisées dans la présentation antigénique, dites cellules présentatrices d'antigène. Les molécules HLA de type 2 sont codées par les gènes DR, DP et DQ. Elles présentent des déterminants antigéniques aux lymphocytes T auxiliaires de type CD4+ (LT CD4+). En cas de reconnaissance d'un antigène du non soi, ces derniers induiront une différenciation des lymphocytes B en plasmocytes produisant des anticorps. Ils stimuleront également la production et la différenciation des LT CD8+.

Il existe également un système de présentation croisée (cross-presentation) permettant aux cellules présentatrices d'antigène d'exprimer via leurs molécules du CMH de classe II des peptides exogènes pouvant activer directement les LT CD8+.

L'association entre la BCR et le HLA-A29 a été décrite pour la première fois par Nussenblatt en 1982.<sup>4</sup> Cependant, on estime que le HLA-A29 est présent chez 7 à 10 % des caucasiens et n'explique pas à lui seul le développement de la BCR.<sup>5</sup> De façon intéressante, l'étude de Szpak et al. sur des souris transgéniques HLA-A29 mutées à partir de l'ADN de patient atteint de BCR, a montré le développement d'uvéites postérieures similaires à la BCR chez ces souris.<sup>6</sup> Cette étude a été remise en cause par Mattapallil, arguant que la clinique observée correspondait à un phénomène dégénératif plutôt qu'inflammatoire en lien avec une « contamination » du génome par la mutation Rd8 du gène Crb1 au moment du transfert de l'HLA A 29. La mutation Rd8 entraînait une dégénérescence rétinienne qui n'avait pas de lien avec la mutation HLA-A29.<sup>7</sup> L'étude de Kuiper *et al.* sur le principe du *Genome Wide Association Study*, étude cas-

contrôle dans laquelle les patients bénéficient d'un génotypage étendu de millions de variants génétiques permettant de comparer la fréquence de certains variants à celle de la population générale, a confirmé l'association très forte de HLA-A29 à la BCR.<sup>8</sup> La mutation HLA-A\*29:02 est présente chez plus de 95% des patients atteints de BCR.<sup>5</sup>

Kuiper *et al.* ont mis en lumière un nouveau locus de susceptibilité à la BCR : Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 2 (ERAP 2). ERAP 2, de même qu'ERAP 1, code pour des enzymes intracellulaires intervenant dans la transformation des peptides afin de leur permettre de se lier et d'être présentées par les molécules du CMH de classe I. Le rôle d'ERAP 1 et 2 a été mis en évidence dans d'autres pathologies associées aux mutations HLA de classe I comme le psoriasis, la spondylarthrite ankylosante ou la maladie de Crohn associées à l'HLA-B27.

Il est possible que la réponse auto-immune soit initiée par un agent infectieux et que la pathologie auto-immune soit en réalité la conséquence collatérale d'une réaction légitime dirigée contre un agent pathogène.

Une étiologie infectieuse a été proposée dans la pathogénie de la BCR, soit par une réponse immune directement initiée par un agent pathogène, soit par mimétisme moléculaire chez un individu génétiquement prédisposé, chez qui la présentation d'auto-antigènes aux lymphocytes T par le HLA A29 serait plus aisée.<sup>5</sup>

Plus de 100 ligands endogènes ont été identifiés pour le HLA-A\*29:02 ayant tous un acide aminé tyrosine en position 9, malgré une grande variabilité par ailleurs. La présence de cette tyrosine en position 9 permettrait la reconnaissance d'antigène de la membrane d'Ebstein Barr Virus, de protéines du Virus de l'Immunodéficiência Humaine, du *S retinal-antigen* et des dérivés de peptides des mélanocytes.<sup>5</sup>

Il est difficile de déterminer quel est l'antigène en cause dans le déclenchement du processus auto-immun. Le *S retinal-antigen* et l'*Intra Retinal Binding Protein* sont deux antigènes oculaires très immunogéniques. Or, Kuiper *et al.* supposent que la réactivité à ces antigènes n'intervient que comme la conséquence d'un processus auto-immun déclenché en amont : une fois la destruction chorio-rétinienne enclenchée avec la rupture de la barrière hémato

rétinienne, la libération de ces peptides amplifierait le phénomène inflammatoire en étant présenté au lymphocytes CD4+ helper.<sup>5</sup> Le rôle primitif d'antigènes dérivés des mélanocytes est évoqué considérant les cas rapportés de BCR associées au vitiligo ou à des tumeurs cutanées.<sup>5</sup>

Les gènes *Killer Immunoglobulin-like Receptors* (KIR) codent pour des récepteurs activateurs et inhibiteurs des lymphocytes T CD4+, CD8+ et Natural Killer : leur mutation entraîne une dérégulation des processus de reconnaissance du soi et du non soi. Levinson *et al.* ont rapporté une association forte entre la BCR et les gènes KIR 3DL1 et 3DS1 qui interagissent avec le HLA-B44, une autre molécule du CMH de classe I possiblement impliquée dans la BCR.<sup>9</sup>

Les lymphocytes T jouent donc un rôle clé dans la BCR. Après sélection clonale dans le thymus, les lymphocytes T sont libérés dans la circulation sous leur forme naïve. Ils se différencient ensuite en lymphocytes T effecteurs et helper par l'activation de leurs « T cell receptors » et selon l'environnement cytokinique. Les lymphocytes T helpers sécrétant de l'interleukine 17 (LTh17) ont une place centrale dans la BCR.<sup>10</sup> L'interleukine 17 est présente à des taux élevés dans le vitré des patients atteints de BCR, de même que d'autres cytokines (notamment IL 6 mais aussi IL 23, IL 1beta, *Transforming Growth Facteur Beta*) impliqués dans la différenciation des lymphocytes T naïfs en LTh17.<sup>10</sup> Des lymphocytes T CD8+ particuliers, nommés Tc17 cells, sécrètent également de l'IL17 et participent à la polarisation vers une inflammation médiée par l'IL 17. Ils sont plus abondants dans le vitré des patients atteints de BCR.<sup>5</sup>

Enfin, une étude rapporte un taux sérique diminué de lymphocytes T régulateurs (T reg) chez les patients atteints de BCR.<sup>5</sup> Les T reg ont pour rôle de neutraliser des lymphocytes T autoagressifs : leur nombre diminue au cours du temps, ce qui pourrait expliquer l'âge tardif d'apparition de la BCR.<sup>10</sup>

Kuiper a proposé un schéma de synthèse résumant les hypothèses physiopathologiques (*Figure 2*).

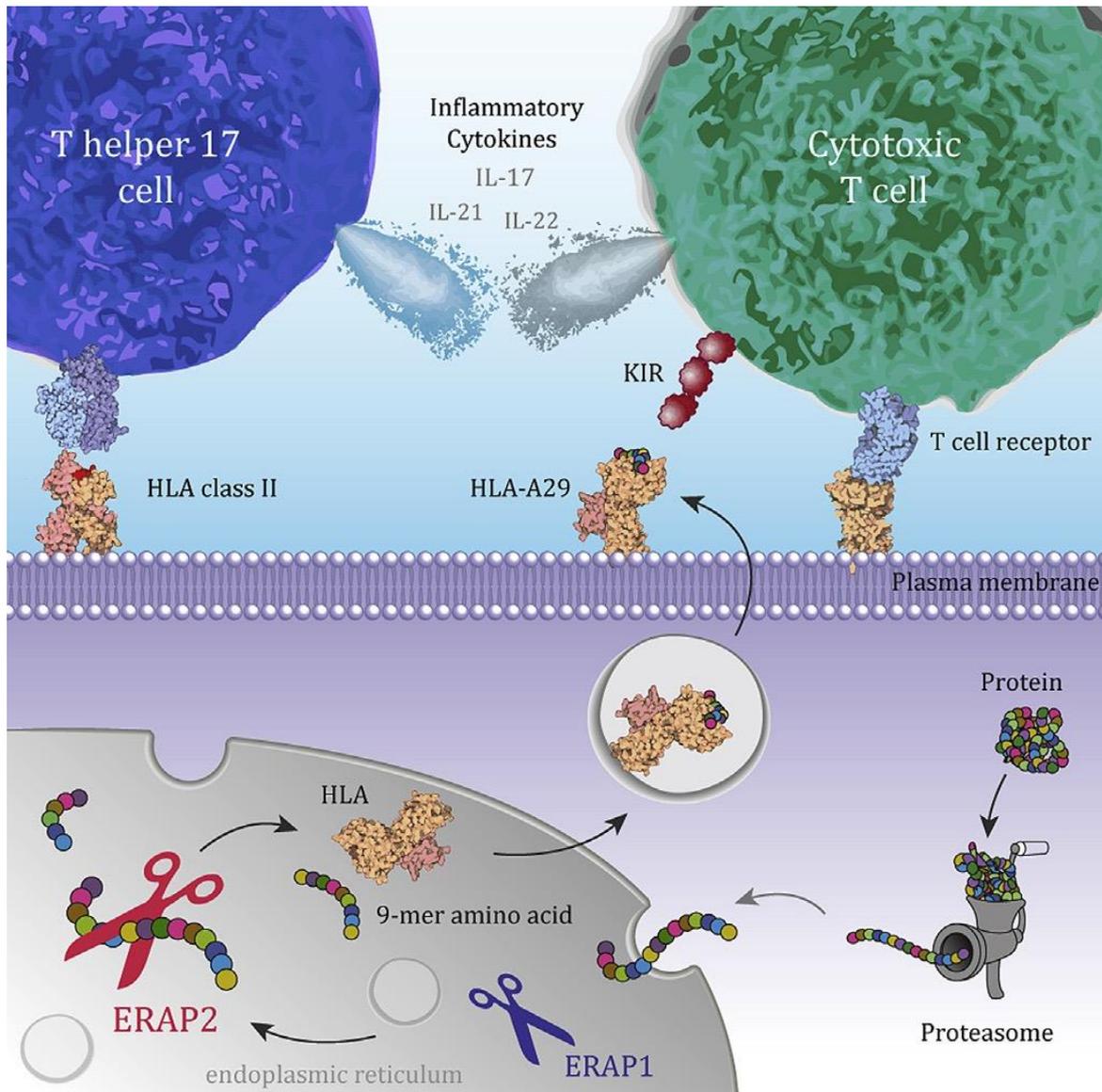


Figure 2. Physiopathologie de la maladie de birdshot (Selon Kuiper et al.<sup>5</sup>)

Une protéine (endogène ou exogène) est dégradée par le protéasome puis transportée dans le réticulum endoplasmique où elle est retravaillée par ERAP 2 (et possiblement ERAP 1) afin d'être présentée à la surface cellulaire via le système HLA (probablement HLA A 29). Le LT CD8+ cytotoxique reconnaît le peptide présenté qui mime un épitope viral ou bactérien. Certains des LT CD8+ seront spécifiquement producteurs d'IL-17 (cellules Tc17). Les protéines KIR mutées exprimées par les LT CD8+ interagissent également avec les protéines HLA pour amplifier l'inflammation. Les dommages oculaires libèrent des protéines oculaires immunogènes qui à leur tour amplifient la réaction inflammatoire, notamment Th17 via la production d'interleukine 17, 21, 22 mais aussi 6.

## D. EPIDEMIOLOGIE

La BCR est une étiologie rare d'uvéïte, rendant l'évaluation de son incidence et de sa prévalence peu aisée. L'immense majorité des patients sont caucasiens à de rares exceptions près, expliquant la variabilité géographique de sa prévalence.<sup>11</sup> Selon les études européennes et américaines, la BCR concerne 0,5 à 1,5% de toutes les uvéïtes suivies dans des centres tertiaires,<sup>12-17</sup> avec une probable surestimation de la prévalence du fait de la spécificité de ces centres. En effet, ces centres voient en proportion beaucoup plus d'uvéïtes postérieures que les ophtalmologistes de villes : elles constituent moins de 5% des uvéïtes vues par des ophtalmologistes libéraux contre 14,6% dans un centre tertiaire dans la série de McCannel.<sup>18</sup> La rareté de la BCR explique en partie les retards diagnostiques dont souffrent les patients atteints de cette pathologie. La prévalence de la BCR est estimée entre 0,1 et 0,6/100 000 habitants en Europe et aux Etats-Unis.<sup>10</sup>

La BCR touche des patients d'âge médian, avec un âge moyen de 53 ans dans la large série de Shah *et al.* en 2005, mais il existe des cas rapportés chez des sujets très jeunes, dont l'un survenu à l'âge de 6 ans.<sup>11</sup> On observe une légère prédominance féminine avec autour de 55% de femmes dans plusieurs études.<sup>4,19-21</sup>

Comme expliqué précédemment, la BCR est le plus souvent diagnostiquée chez des caucasiens ayant des ancêtres d'Europe du Nord. Il existe de rares cas rapportés chez des hispaniques, des sujets mélanodermes ou encore un japonais.<sup>22-24</sup> Cette distribution ethnique concorde avec l'association aux sous types d'HLA A 29. Au moins 17 sous-types ont été décrits : les deux plus fréquents dans la population générale indemne de pathologie sont HLA-A\*29.02 et HLA-A\*29.01.<sup>25</sup> L'HLA-A\*29.02 est fortement associé à la BCR puisqu'il est présent chez plus de 95% des patients atteints alors que le HLA-A\*29.01 est rarement associé à cette pathologie.<sup>14,15,17</sup> Dans une étude portant sur la fréquence du gène aux États-Unis, la fréquence du HLA-A\*29.02 était de 4,3% chez les caucasiens (contre 0,2% pour le HLA-A\*29.01) ; chez les asiatiques, la fréquence globale du HLA 29 était plus basse mais avec une majorité pour l'HLA-A\*29.01 (1,3% HLA-A\*29.01 contre 0,4% pour HLA-A\*29.02).<sup>26</sup> Ceci peut suggérer un caractère protecteur du HLA-A\*29.01 et pourrait expliquer les différences inter ethniques de prévalence de la BCR. Cependant, cette hypothèse ne permet pas d'expliquer la

fréquence très basse de la pathologie chez les mélanodermes et les hispaniques chez qui le HLA-A\*29.02 est le plus prévalent (respectivement 3,6 et 4,9% pour le HLA-A\*29.02). La mutation HLA-A 29 n'explique donc pas à elle seule le risque de développer une BCR comme nous l'avons vu plus tôt.

Il existe de rares formes familiales de BCR qui sont exceptionnelles et ne justifient pas à elles seules l'examen systématique des apparentés des patients atteints.<sup>27</sup>

## E. ANATOMOPATHOLOGIE

Peu de données existent concernant l'histologie dans la BCR puisqu'il n'est pas possible d'accéder au tissu oculaire du vivant du malade. Les données cliniques et paracliniques (OCT, angiographie, champ visuel) permettent de penser que la choroïde et la rétine interne sont les cibles initiales du processus dysimmunitaire. Nous allons voir que quelques études anatomopathologiques renforcent cette hypothèse.

Une étude anatomopathologique des yeux d'un patient caucasien de 49 ans porteur de HLA A-29, souffrant d'un tableau de BCR depuis plusieurs années sans avoir reçu de traitement, montrait la présence d'infiltrat focaux de lymphocytes dans la choroïde, parfois sur toute son épaisseur, occasionnellement associés à des hémorragies. De rares infiltrats épithélioïdes sans nécrose étaient également constatés. Des amas lymphocytaires focaux entouraient les vaisseaux rétiniens, de même que la partie prélaminaire du nerf optique. L'épithélium pigmentaire, l'uvée au niveau irien et le corps ciliaire semblaient indemnes.<sup>28</sup>

Une autre étude rapportait des résultats similaires chez une patiente de 55 ans, HLA-A29 positive, qui souffrait à la fois de BCR et de mélanome cilio-choroïdien pour lequel une indication d'énucléation avait été posée.<sup>29</sup> L'examen anatomopathologique sur l'œil énucléé retrouvait en plus des lésions cancéreuses, dans des zones apparemment saines de processus néoplasique, des infiltrats nodulaires lymphocytaires choroïdiens composés principalement de lymphocytes T CD3+, de sous types CD4+ et CD8+. Quelques lymphocytes B CD20+ étaient retrouvés. Cette étude ne retrouvait pas de lésion granulomateuse mais seulement de rares histiocytes CD68+.

Bodaghi et Rao ont décrit l'accumulation de lymphocytes autour des lésions choroïdiennes, majoritairement des lymphocytes T CD4+ et CD8+.<sup>30</sup>

Une autre description histologique très controversée rapportait le cas d'une patiente de 49 ans prétendument atteinte de BCR, HLA-A29 négative avec un antécédent de traumatisme oculaire. L'analyse anatomopathologique de l'œil énucléé mettaient en évidence des infiltrats lymphocytaires ainsi qu'une inflammation diffuse et granulomateuse de la rétine et de la choroïde, correspondant probablement à une ophtalmie sympathique.<sup>11</sup>

Au total, les rares analyses anatomopathologiques sérieuses dans la BCR semblent indiquer une infiltration lymphocytaire non granulomateuse principalement choroïdienne et rétinienne. Il est difficile de dire si l'inflammation choroïdienne est la première à apparaître ou bien si elle résulte d'un processus d'amplification d'une inflammation apparue dans une autre couche oculaire. De cette incertitude découlent les dénominations différentes, les tenants d'une inflammation primitive choroïdienne préférant le terme « chorioretinopathie » et ceux d'une atteinte rétinienne primitive le terme « rétinochoroidopathie ».

## F. DESCRIPTION CLINIQUE

### a) Interrogatoire

La pathologie est généralement bilatérale et symétrique. Le patient décrit une vision floue, alors que l'acuité visuelle peut être préservée. Les autres symptômes les plus fréquents sont des myodésopsies et une perte de sensibilité aux contrastes. De façon plus rare, les patients se plaignent de photopsies, de photophobie, de métamorphopsies, d'une réduction du champ visuel ou encore d'une diminution de la perception de la profondeur.<sup>11</sup> Les yeux ne sont classiquement ni rouges ni douloureux. Ce cortège de symptômes non spécifiques est à l'origine de retards de diagnostic.

## b) Acuité visuelle

L'acuité visuelle initiale est supérieure ou égale à 5/10 chez plus de 75% des patients.<sup>11</sup> Il s'agit d'un mauvais marqueur d'activité ou d'évolutivité dans la BCR.<sup>31</sup>

## c) Examen en lampe à fente

Il n'y a généralement pas d'inflammation de chambre antérieure bien qu'un léger Tyndall puisse exister. Le laser flare meter ne met en évidence qu'une faible inflammation infra clinique dans la BCR.<sup>32</sup> Il n'y a ni synéchie ni précipité rétro-cornéen.

Une hyalite minime sans banquise ni œuf de fourmi est rapportée dans 83% des cas.<sup>33</sup>

Au fond d'œil, on note la présence de petites taches ovoïdes hypopigmentées couleur crème, de 500 à 1500 microns de diamètres, donnant l'aspect caractéristique de la pathologie à l'origine de son nom. Elles sont profondes, choroïdiennes. Les taches sont de disposition linéaire ou radiaire partant du nerf optique (Figure 3), mais d'autres motifs sont possibles avec une prédominance en moyenne périphérie classiquement dans le territoire nasal inférieur de la papille. Elles sont parfois mieux vues sur les clichés anérythres que sur les rétinophotographies couleurs. Ces lésions peuvent être absentes au début de la maladie avec un délai d'apparition allant jusqu'à 8 ans après le premier examen.<sup>34</sup> Un traitement précoce préviendrait même l'apparition de ces taches.<sup>35</sup> Au cours de l'évolution, les lésions peuvent confluer, prendre une disposition linéaire et se pigmenter de façon variable. Des lésions péripapillaires donnant un aspect en forme « d'oreilles de Mickey » sont évocatrices de BCR.



*Figure 3. Rétinophotographie ultra grand champ (Optos®, California) du fond d'œil droit d'une patiente atteinte de birdshot. On observe un œdème papillaire et de nombreuses taches choroïdiennes de disposition radiaire autour du nerf optique. (Cohorte rouennaise)*

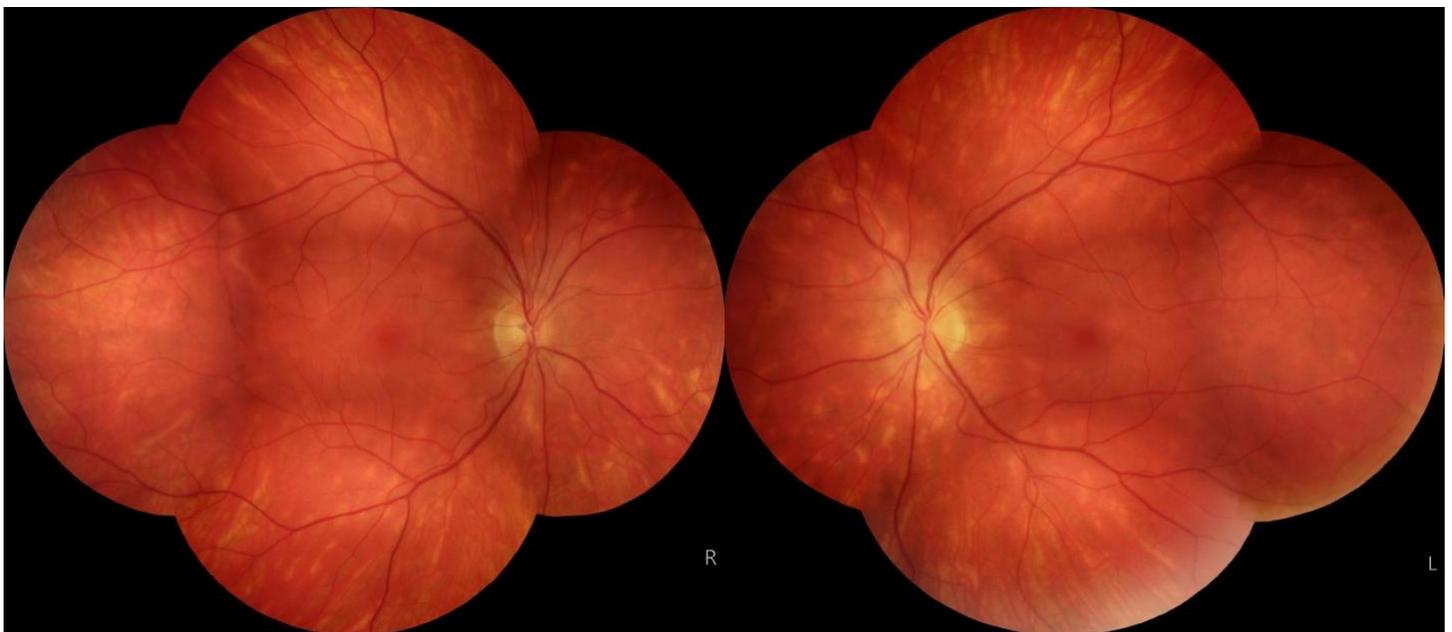
Plusieurs classifications se basant sur l'aspect de ces taches ont été proposées dans la littérature. Après la description initiale par Ryan et Maumenee<sup>1</sup>, une première classification actuellement abandonnée car sans valeur pronostique a décrit 4 motifs différents de distribution des lésions : asymétrique, épargnant la macula, de prédominance maculaire, diffus.<sup>36</sup> La classification de Monnet *et al.* repose sur la morphologie, la localisation, la quantité et la pigmentation des lésions.<sup>37</sup> Basée sur 80 patients, elle mettait en évidence un intérêt pronostique inflammatoire puisque le degré de pigmentation des lésions était un indice de sévérité de la maladie. Cependant, il n'existait aucun lien entre les caractéristiques citées et le pronostic en termes d'acuité visuelle.

L'œdème papillaire est présent dans 24 à 28% des cas.<sup>11</sup> Peuvent également être rencontrées des hémorragies rétiniennes, des vascularites à type de périphlébites du pôle postérieur, plus rarement des sténoses des artérioles rétiniennes. Les vascularites peuvent également toucher les capillaires péri-maculaires à l'origine de fuites vasculaires et de l'œdème maculaire classiquement cystoïde dans cette pathologie. L'œdème maculaire est la principale cause de baisse d'acuité visuelle dans la BCR. Il survient en effet dans 60 à 80% des cas.<sup>14,33</sup>

#### d) Examens paracliniques

##### *i. Rétinographies et autofluorescence*

Les rétinothographies couleurs sont très utiles puisqu'elles permettent de documenter la présence des taches caractéristiques de BCR et leur évolution (Figure 4). Piffer *et al.* ont prouvé que les taches sont plus nombreuses en cas d'inflammation active mais leur nombre n'est pas corrélé à la durée d'évolution ou à la sévérité de la BCR.<sup>38</sup> L'arrivée récente des appareils ultra grand champ a permis d'explorer la périphérie rétinienne avec une plus grande facilité.



*Figure 4. Rétinophotographies mosaïques. On observe de multiples lésions choroïdiennes blanc jaunâtres de disposition radiaire péri-papillaires chez un patient par ailleurs HLA A29 positif avec vascularite rétinienne angiographique. Le diagnostic de BCR a donc été retenu. (Cohorte rouennaise)*

Les clichés en autofluorescence sont non invasifs et peu coûteux. Ils renseignent sur le métabolisme de l'épithélium pigmentaire. Des anomalies sont observées dans plus de 80% des cas sur les clichés en autofluorescence chez les patients atteints de BCR.<sup>38</sup> Ils permettent de mettre en évidence des plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire qui ne correspondent pas systématiquement aux lésions hypopigmentées visibles au fond d'œil : ceci a fait suggérer à Koizumi que la choroïde et l'épithélium pigmentaire peuvent être atteints de façon indépendante.<sup>39</sup> Par ailleurs, une autofluorescence maculaire diminuée est corrélée à

une acuité visuelle diminuée, par la présence d'une inflammation active, d'un œdème maculaire ou encore d'une membrane épimaculaire.<sup>38</sup>

La présence d'une hypo-auto fluorescence linéaire le long des vaisseaux rétinien chez certains patients peut être le reflet d'une atrophie de l'épithélium pigmentaire para vasculaire secondaire à la vascularite rétinienne.<sup>39</sup>

Une étude de Semécas *et al.* incluant 29 yeux de 15 patients s'est intéressée aux différents aspects d'autofluorescence observables dans la BCR.<sup>40</sup> Il a été constaté des points hyperautofluorescents corrélés en OCT (*Optical Coherence Tomography*) à des granulations hyper réfléchives en regard de l'épithélium pigmentaire et de la ligne ellipsoïde : cet aspect en auto fluorescence était corrélé à une altération du champ visuel plus marquée, mais surtout, l'absence de ces lésions était significativement corrélée à une absence d'autres signes d'activité de la BCR tels qu'une vascularite en angiographie à la fluorescéine ou des spots hypofluorescents en angiographie au vert d'indocyanine.<sup>40</sup> Il existait dans cette même étude des aspects d'hypo-autofluorescence distincts : péripapillaire, maculaire, lichénoïde. L'hypo-autofluorescence maculaire était associée à un antécédent d'œdème maculaire et l'hypo-autofluorescence lichénoïde à une moins bonne acuité visuelle (Figure 5).

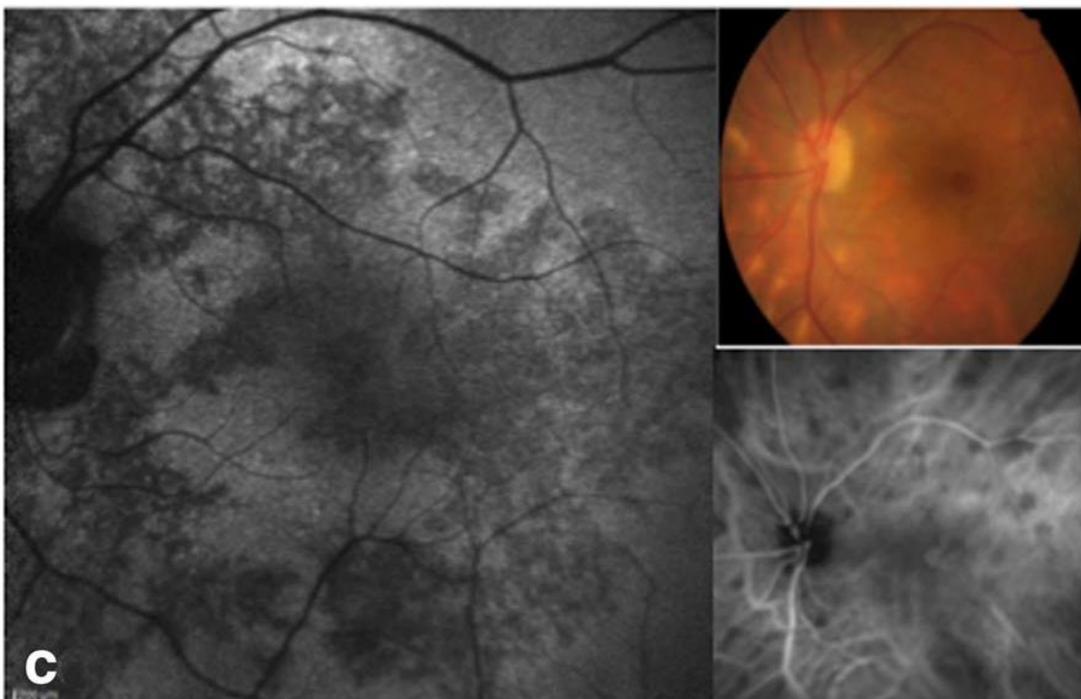
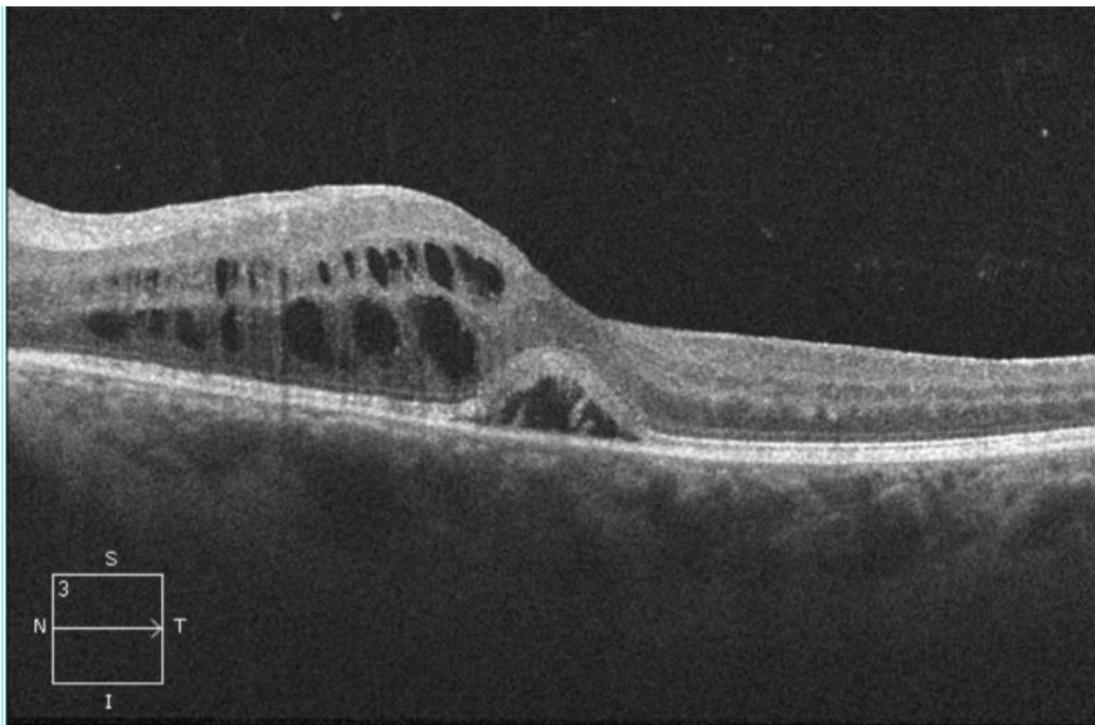


Figure 5. Autofluorescence (à gauche), cliché couleur (en haut à droite) et angiographie au vert d'indocyanine (ICG, en bas à droite) d'un patient atteint de birdshot. Outre les taches typiques en nasal inférieur de la papille sur le cliché couleur, et les lésions hypofluorescentes en ICG, il existe une hypo-autofluorescence d'aspect lichénoïde au pôle postérieur, de mauvais pronostic visuel. D'après Semécas *et al.*<sup>40</sup>

## ii. Tomographie en cohérence optique (OCT)

Technique reposant sur le principe de l'interferométrie, l'OCT (*Optical Coherence Tomography*) permet de visualiser de façon non invasive les couches rétinienne, la choroïde et le nerf optique.

Dans la BCR, l'OCT permet de détecter un œdème maculaire (Figure 6), retrouvé au diagnostic dans 31% des cas par OCT *Time domain* dans l'étude de Monnet *et al.* portant sur 122 yeux.<sup>41</sup> La définition de l'œdème maculaire en OCT correspond traditionnellement à une épaisseur maculaire centrale (EMC) de plus de 250 microns en technique *Spectral-Domain* sur 1 mm central ou à la présence de logettes ou de kystes maculaires.<sup>42</sup> Une épaisseur inférieure à 180 microns voire 150 microns est considérée comme diminuée et pourrait renseigner sur un phénomène d'atrophie.



*Figure 6. OCT maculaire Haute Définition d'un oedème maculaire chez une patiente atteinte de birdshot. On observe des logettes intra rétiniennes dans les couches nucléaires internes et externes ainsi qu'un décollement séro-rétinien fovéolaire. Notez les points hyper-réfléctifs intra vitréens, témoins d'une hyalite active. (Cohorte rouennaise)*

Des discordances entre l'angiographie à la fluorescéine et l'OCT concernant leur capacité à détecter un œdème maculaire ont été mises en évidence et les deux techniques semblent

complémentaires.<sup>43</sup> Cette discordance concernait 46% des cas de la série décrite par Ossewaarde-Van-Noren *et al.* Dans 30% des cas, la discordance était de type FA+/OCT- c'est à dire une objectivation positive de l'œdème maculaire par la FA seule. Dans 16% des cas la discordance était de type FA- /OCT+ pour le cas de figure contraire. Ces discordances concernaient tous types d'uvéites, tous âges confondus et toutes durées d'évolution comprises et étaient le plus souvent notées dans le cas d'œdèmes maculaires de faible importance. La BCR ne faisait pas exception puisque 50% des cas étaient concernés par des discordances de type FA+/OCT-. La concordance FA+/OCT+ était en revanche le plus souvent observée pour les cas d'uvéite en pic d'activité.

L'OCT maculaire est aussi très utile pour le suivi sous traitement avec la possibilité de mesurer l'épaisseur maculaire centrale pour évaluer quantitativement l'évolution de l'œdème.

L'OCT *Spectral domain*, de développement plus récent, permet une analyse précise des couches rétinienne et permet notamment une visualisation de la membrane limitante externe, de la ligne ellipsoïde, de l'épithélium pigmentaire et de la membrane de Bruch. Un amincissement maculaire et une interruption de la ligne IS/OS (lignes d'interdigitation des articles externes et internes des photorécepteurs) sont corrélés à une diminution de l'acuité visuelle, une réduction de la sensibilité aux contrastes et sont associés à un mauvais pronostic visuel selon plusieurs études.<sup>41,44,45</sup> Il existe une association entre l'atrophie maculaire en OCT, une acuité visuelle basse et une réponse fovéolaire diminuée en électrorétinogramme multifocal après plusieurs années d'évolution de la BCR.<sup>45</sup> L'atrophie maculaire survient majoritairement dans les couches rétinienne externes au cours de la BCR.<sup>44,45</sup> L'épaississement rétinien péri-vasculaire en OCT serait un marqueur de suivi de l'inflammation dans la BCR, avec une augmentation de l'épaisseur périvasculaire lors des poussées inflammatoires.<sup>46,47</sup>

D'autres parts, l'OCT permet de mettre en évidence la présence de membranes épimaculaires qui concernent 10 à 92% des yeux après 6 ans d'évolution.<sup>48,49</sup>

L'OCT *Spectral domain* couplé à la technique « *enhanced depth imaging* » (EDI) permet une visualisation choroïdienne plus précise, ayant permis de découvrir des aspects particuliers dans la BCR. De plus, les évolutions techniques des appareils ont permis l'acquisition d'images

extra maculaires de bonne qualité. Ainsi, Keane *et al.*<sup>50</sup> ont montré que la perte de la ligne IS/OS était plus fréquente dans les zones extra maculaires, notamment dans la partie inférieure du fond d'œil. Sont aussi plus fréquemment observés dans les régions extra maculaires, un amincissement rétinien, une désorganisation architecturale rétinienne et des points hyper réfléchifs dans les couches externes (Figure 7). On a pu visualiser des zones de transition rétinienne entre la rétine saine et celle présentant une désorganisation architecturale.<sup>50</sup> En ce qui concerne la choroïde, Keane a pu observer un amincissement choroïdien prédominant sur la couche de Sattler, des points hyperréfléchifs choroïdien et la présence d'un espace supra-choroïdien hypo-réfléchif. Les coupes OCT en mode EDI passant par les taches hypopigmentées du fond d'œil ont confirmé la présence d'une hypopigmentation choroïdienne. Birnbaum *et al.* ont eux aussi mis en évidence la présence d'espaces supra choroïdiens hyporéfléchifs : leur présence mais aussi leur épaisseur étaient corrélées à l'importance de la hyalite et de la vascularite rétinienne.<sup>51</sup> Une autre étude a montré que l'importance des espaces supra choroïdiens au diagnostic était corrélée à la diminution de l'épaisseur choroïdienne fovéale au cours de l'évolution de la maladie.<sup>52</sup> L'OCT en mode EDI extra-maculaire pourrait donc être utile à l'exploration des cas de BCR, d'autant plus lorsque l'OCT maculaire est normal puisqu'il permettrait de surveiller l'inflammation.<sup>53</sup>

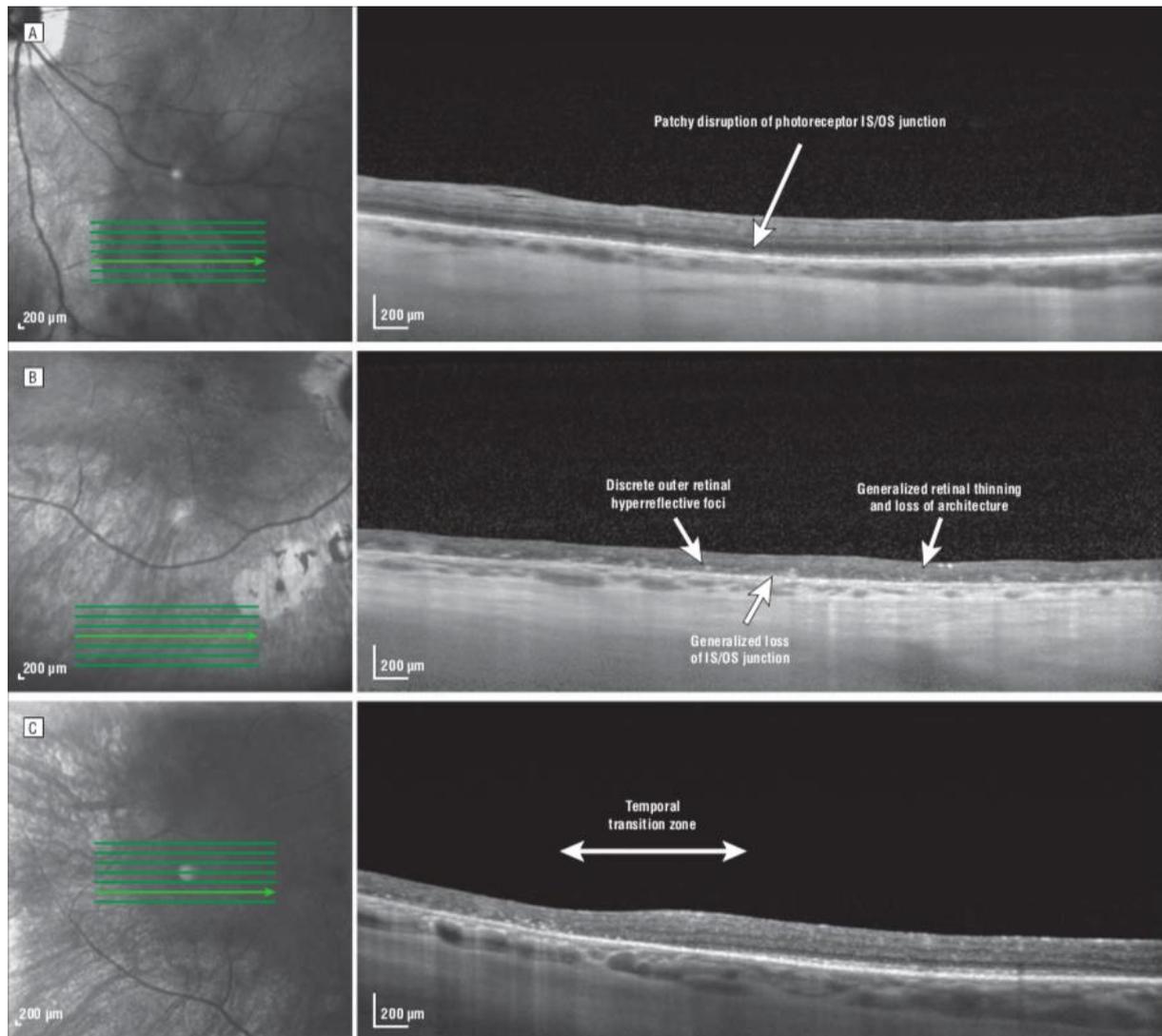


Figure 7. Images proche infrarouge (à gauche) et coupes OCT extramaculaires correspondantes (à droite) chez un patient atteint de birdshot. A. Interruption en patch de la ligne IS/OS. B. On observe des points hyperréfléctifs dans la rétine externe, une perte de la ligne IS/OS et une perte de l'organisation architecturale classique de la rétine. C. L'OCT met en évidence une zone de transition entre rétine saine et rétine atteinte. D'après Keane et al.<sup>50</sup>

L'OCT RNFL (*Retinal Nerve Fibre Layer*) permet d'imager le nerf optique et de mettre en évidence un œdème papillaire (Figure 8) : il sera très utile lors du suivi sous traitement pour quantifier l'évolution d'un tel œdème.

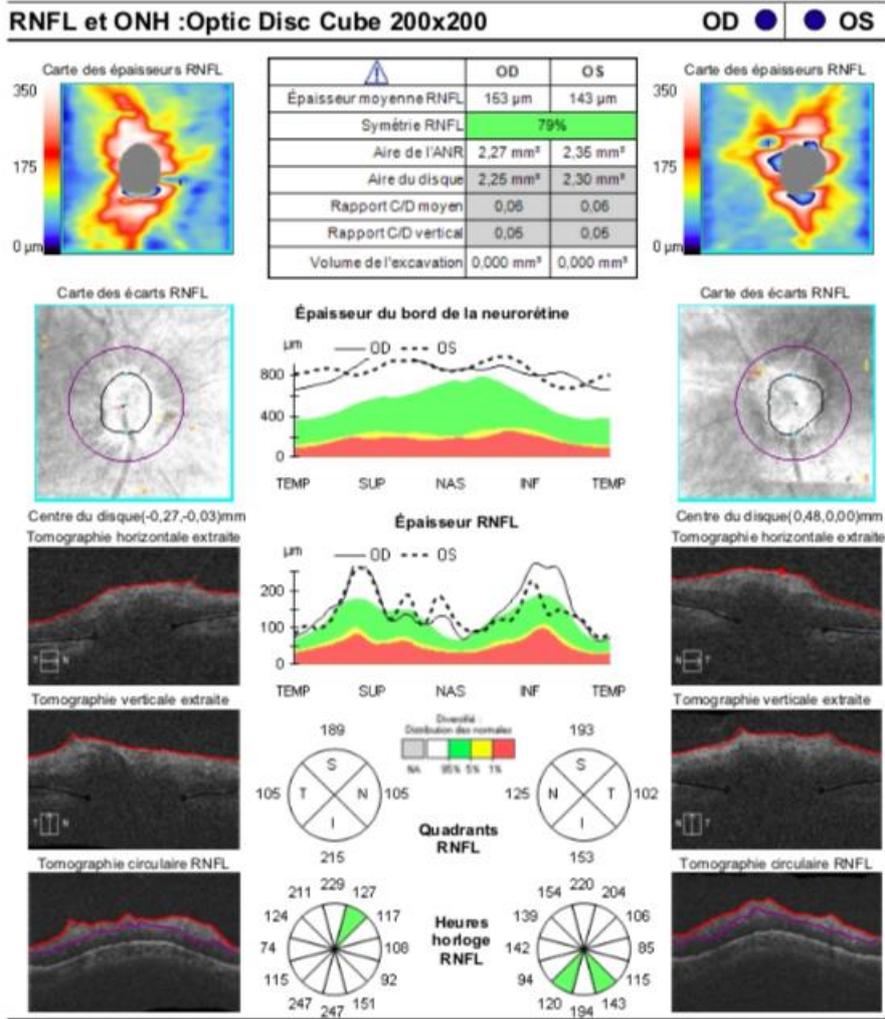


Figure 8. OCT RNFL objectivant sur les deux yeux une augmentation de l'épaisseur du bord de la neurorétine et de l'épaisseur RNFL chez une patiente atteinte de birdshot avec oedème papillaire clinique au fond d'oeil. (Cohorte rouennaise)

L'OCT-angiographie (OCT-A) est une technique décrite en 2008 consistant en l'analyse des flux rétiens par le principe de décorrélation : on réalise l'acquisition de coupes OCT classiques (B-Scan) répétées plusieurs fois au même endroit, afin de détecter les pixels qui restent immobiles et ceux qui sont mobiles, témoignant ainsi d'un flux.<sup>54</sup> Chez les patients atteints de BCR, il a pu être constaté la présence de télangiectasies capillaires, de boucles vasculaires et surtout d'une augmentation de l'espace intercapillaire.<sup>55,56</sup> Cette réduction de densité capillaire serait plus marquée dans le plexus capillaire profond et pourrait être à l'origine du développement d'une complication néovasculaire.<sup>57</sup> Elle serait également un facteur corrélé à la baisse de l'acuité visuelle.<sup>58</sup> Une étude s'est intéressée aux flux choroïdiens à proximité et au sein des taches typiques de birdshot retrouvées au fond d'œil : il a été constaté une

diminution du flux dans la choriocapillaire en regard des lésions ainsi que la présence de vaisseaux choroïdiens plus larges bordant ces lésions.<sup>56</sup>

L'OCT-A pourrait avoir un intérêt dans le suivi des patients sous traitement : une étude portant sur seulement trois patients a montré que les classiques taches hypofluorescentes visibles en angiographie au vert d'indocyanine (ICG) le seraient aussi en OCT-A sous la forme d'une absence de flux dans la couche de Haller, entourée comme dit précédemment de vaisseaux choroïdiens dilatés (Figure 9). Il a été montré dans cette même étude que ces zones d'absence de flux régressaient chez deux patients traités précocement, de la même façon que peuvent régresser les taches hypofluorescentes en ICG.<sup>59</sup>

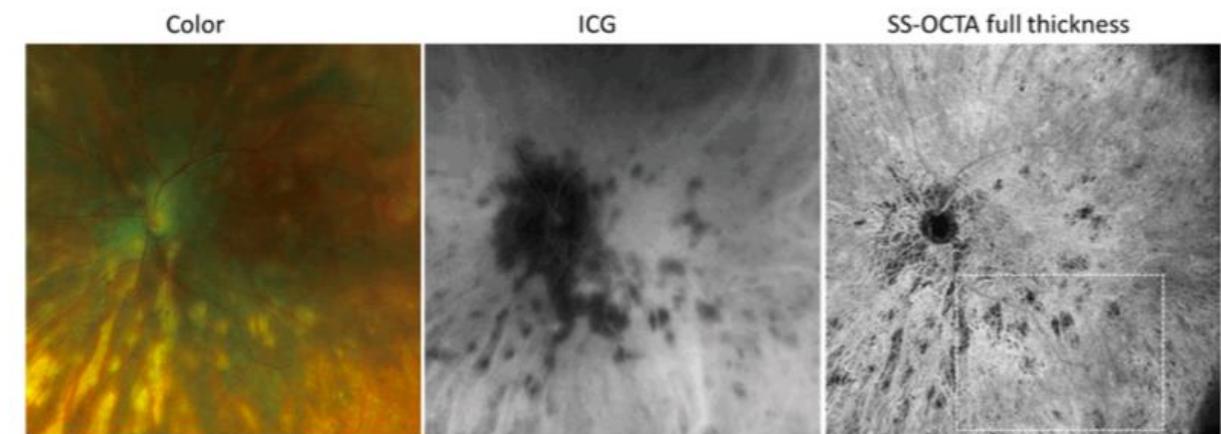


Figure 9. Imagerie multimodale avec cliché couleur (Optos®, California), angiographie au vert d'indocyanine (ICG) et OCT Angiographie (OCT A). Les taches hypofluorescentes observées en angiographie ICG le sont aussi au niveau de l'OCT angiographie de pleine épaisseur. D'après Pepple et al.<sup>59</sup>

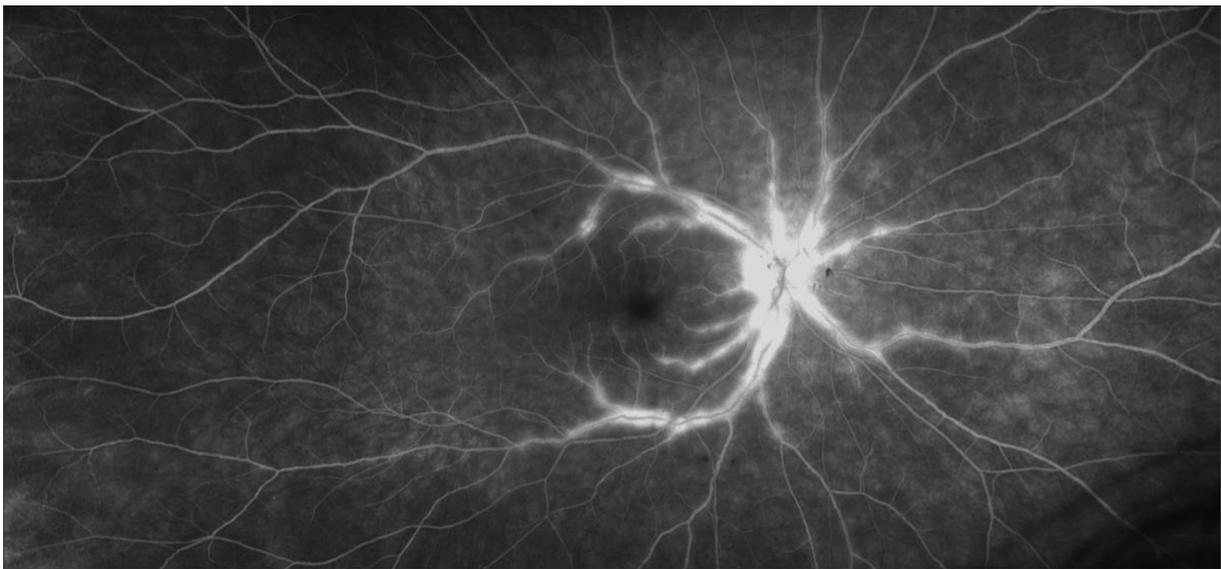
### iii. Optique Adaptative

L'optique adaptative est une technologie qui a pour but d'améliorer les performances d'un système optique en corrigeant les aberrations optiques produites par ce dernier. Appliquée à l'imagerie rétinienne, elle permet d'observer avec une très haute résolution, les photorécepteurs, les vaisseaux et les fibres nerveuses rétiniennes. Elle reste à ce jour une technique en développement. Une étude publiée dans Retina a spécifiquement appliqué cette technologie aux patients atteints de BCR.<sup>60</sup> Le principal résultat était une diminution de la densité des cônes dans les 1,5° centraux, corrélée à la durée d'évolution de la maladie.

#### *iv. Angiographie à la fluorescéine (FA)*

L'angiographie à la fluorescéine est un examen invasif nécessitant l'injection de fluorescéine par voie intraveineuse, qui peut dans de rares cas se compliquer de choc anaphylactique.<sup>61</sup> Cet examen est quasi systématiquement réalisé dans le bilan initial de suspicion de BCR pour évaluer l'activité inflammatoire et les éventuelles séquelles.<sup>11</sup> Dans la BCR, on visualise une vascularite rétinienne prédominant au pôle postérieur sous forme de périphlébite avec des diffusions des parois vasculaires veineuses (Figures 10 et 11) ; il n'y a classiquement pas d'occlusion vasculaire.<sup>33</sup> Il existe typiquement un allongement du temps de transit artérioveineux décrit par Gass<sup>2</sup>. Il serait selon certains auteurs, le reflet de la rupture de la barrière hémato-rétinienne avec une fuite de fluorescéine dans le tissu rétinien avant de retourner dans la circulation veineuse.<sup>62</sup> Une capillarite périfovéolaire peut également être présente, plus ou moins associée à un œdème maculaire. Il existe d'ailleurs, comme nous l'avons dit précédemment, des discordances entre l'OCT maculaire et l'angiographie à la fluorescéine dans la détection de l'œdème maculaire dans la BCR, rendant ces deux examens complémentaires.<sup>43</sup>

On peut également observer une diffusion papillaire même en l'absence d'œdème papillaire clinique significatif.



*Figure 10. Angiographie à la fluorescéine réalisée par appareil ultra grand champ (Optos®, California) mettant en évidence une diffusion papillaire et une diffusion des parois veineuses, caractéristique d'une vascularite veineuse. (Cohorte rouennaise)*

Le comportement angiographique des taches typiques de la BCR dépend de l'âge des lésions. Les lésions récentes sont le plus souvent hypofluorescentes en angiographie à la fluorescéine avec une minime coloration en phase tardive : ceci serait dû à un infiltrat inflammatoire de la choroïde externe, entraînant une hypoperfusion de la choriocapillaire elle-même responsable d'un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire.<sup>10</sup> Les taches anciennes apparaissent hyper fluorescentes dès les temps précoces avec une hyper fluorescence qui augmente en intensité au cours de la séquence angiographique mais reste localisée sans diffusion, par effet fenêtre en rapport avec une atrophie des couches pigmentées.<sup>63</sup> Aux stades très évolués de la maladie, l'angiographie à la fluorescéine peut mettre en évidence de vastes plages d'atrophie.

L'apparition récente de l'imagerie ultra grand champ a permis de nouvelles découvertes dans la BCR. Ainsi, des plages de non perfusion capillaire périphérique ont été rapportées sur des angiographies à la fluorescéine ultra grand champ, de même que des télangiectasies capillaires (Figure 11).<sup>64</sup> Il n'a pas été noté de complication néovasculaire périphérique en lien avec cette ischémie.

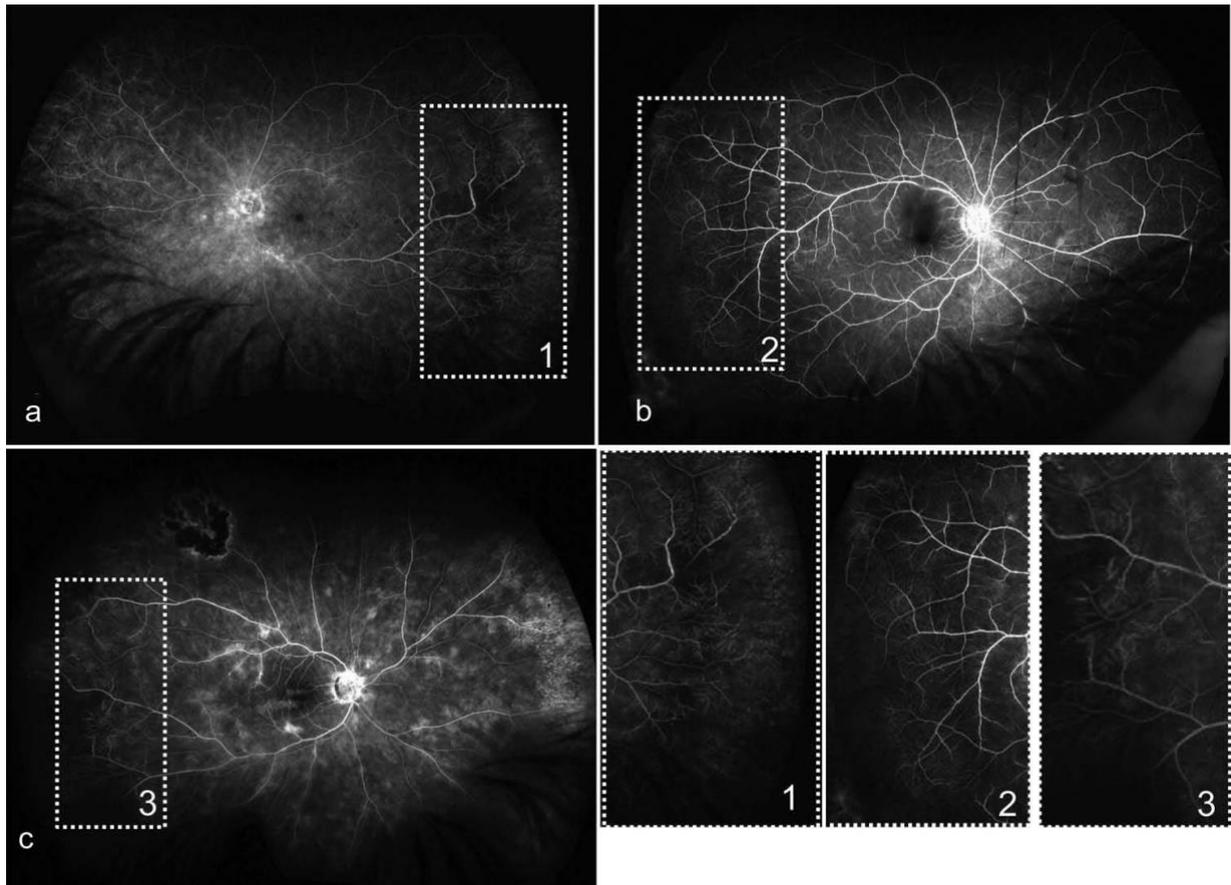


Figure 11. Angiographie à la fluorescéine ultra grand champ (Optos®, California) de trois cas de BCR actives (A, B et C) montrant une non-perfusion capillaire périphérique et des télangiectasies dans la rétine temporale (mieux visibles après agrandissement en 1, 2 et 3). D'après Testi et al.<sup>64</sup>

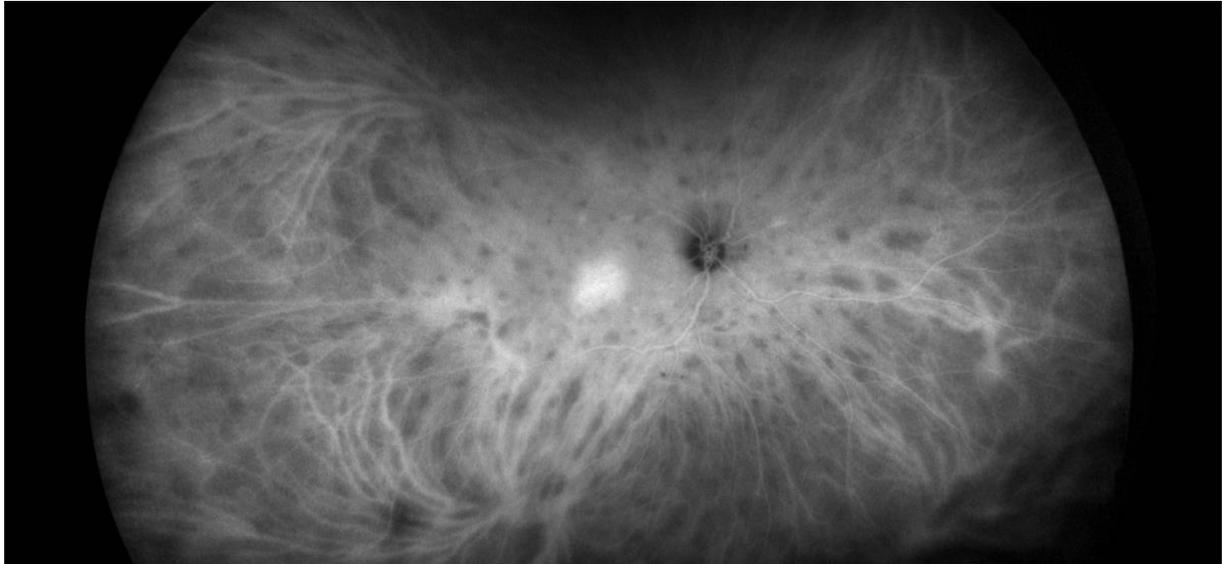
En revanche, la BCR peut se compliquer de néovaisseaux maculaires et l'angiographie à la fluorescéine permettra de le mettre en évidence.

#### v. Angiographie au vert d'indocyanine (ICG)

Elle est encore plus informative que l'angiographie à la fluorescéine dans la BCR. Howe *et al.* ont d'ailleurs mis en évidence la présence de lésion de BCR en ICG alors que l'angiographie à la fluorescéine était normale.<sup>65</sup> Cet examen permettrait également un diagnostic plus précoce puisque les lésions en ICG peuvent apparaître avant celles visibles au fond d'œil : il n'y a donc pas toujours corrélation entre les taches visibles au fond d'œil et celles mises en évidence en ICG.<sup>66</sup>

Fardeau *et al.* ont décrit de façon spécifique les signes observés en ICG dans la BCR.<sup>63</sup> En phase inflammatoire, on retrouve des taches rondes ou ovales hypofluorescentes aux temps

précoces et intermédiaires de l'angiographie, puis devenant iso-fluorescentes ou restant hypofluorescentes aux phases tardives (Figures 12 et 13). Cet aspect était globalement symétrique dans les deux yeux.



*Figure 12. Angiographie au vert d'indocyanine réalisée par appareil ultra grand champ (Optos®, California) mettant en évidence de nombreuses taches choroïdiennes hypofluorescentes au temps intermédiaire. On note également une hyperfluorescence au niveau du pôle postérieur. (Cohorte rouennaise)*

L'hypothèse avancée pour expliquer la différence de comportement angiographique de ces taches, toutes actives, est la suivante : les lésions restant hypofluorescentes aux temps tardifs concerneraient toute l'épaisseur choroïdienne tandis que celle devenant isofluorescentes ne concerneraient qu'une partie de la choroïde.

Parmi ces lésions, le suivi évolutif a permis de distinguer celles disparaissant sous traitement de celles restant hypofluorescentes aux temps tardifs malgré un traitement adapté. Ces dernières seraient en lien soit avec un granulome choroïdien cicatriciel (elles sont alors silencieuses en angiographie à la fluorescéine), soit avec une lésion atrophique (bien visibles en angiographie à la fluorescéine par effet fenêtre).

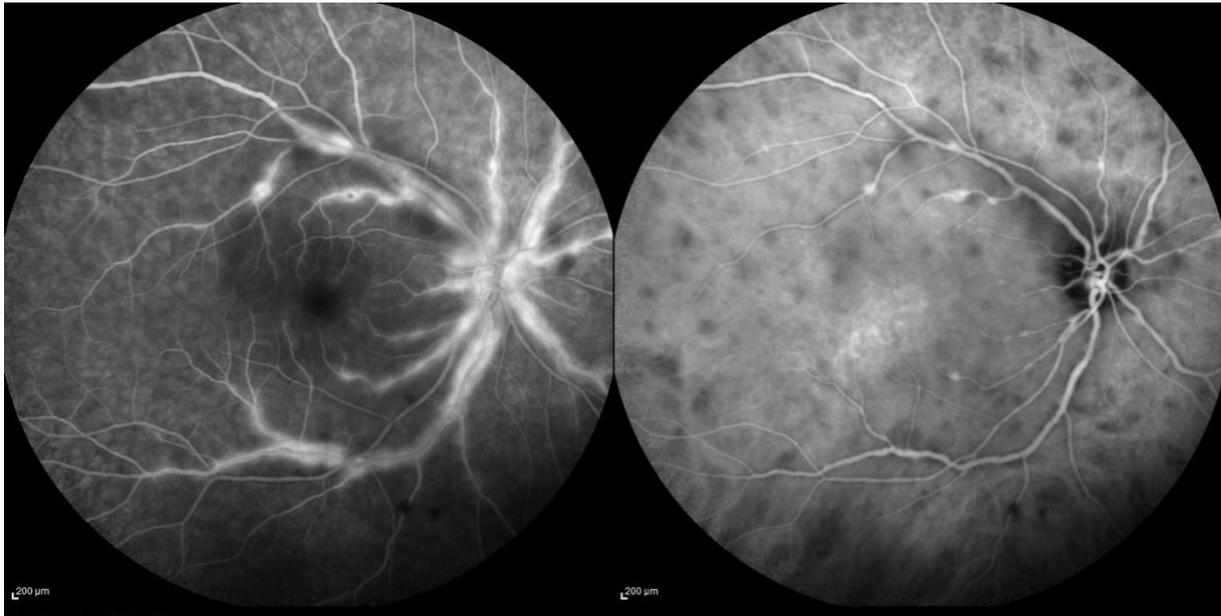
Un autre aspect ICG caractéristique en phase active est une hyperfluorescence choroïdienne diffuse au niveau du pôle postérieur sur les clichés tardifs et un flou des vaisseaux choroïdiens qui sont alors mal discernables aux temps intermédiaires, traduisant une vascularite des gros troncs choroïdiens.

En phase quiescente ou tardive de la BCR, les lésions sont hypofluorescentes en ICG et le restent tout le long de la séquence angiographique : on distinguera ici comme dit précédemment, les granulomes choroïdiens cicatriciels, silencieux en angiographie à la fluorescéine, de l'atrophie chorioretinienne, bien visible en FA par effet fenêtré.<sup>63</sup>

Ces aspects angiographiques ne sont pas spécifiques et peuvent être retrouvés dans la sarcoïdose, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, l'ophtalmie sympathique, la tuberculose, ou encore l'épithéliopathie en plaque.<sup>63</sup>

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour tenter de comprendre l'apparition de ces lésions hypo fluorescentes en ICG. D'une part l'hypoperfusion des petits vaisseaux choroïdiens, d'autre part l'existence d'infiltrats inflammatoires choroïdiens, la réalité étant probablement une conjonction de ces deux éléments.<sup>65</sup>

En analysant l'évolution sous traitement des images angiographiques à la fluorescéine et à l'ICG, Herbort *et al.* ont constaté une dissociation des réponses choroïdiennes et rétiniennes : si les lésions choroïdiennes avaient tendance à disparaître, les lésions rétiniennes se stabilisaient ou évoluaient vers l'atrophie.<sup>67</sup> Ceci lui a fait émettre l'hypothèse d'une inflammation dissociée entre la rétine et la choroïde.



*Figure 13. Angiographie à la fluorescéine (à gauche) et au vert d'indocyanine (à droite) réalisée par appareil Heidelberg®. On observe une vascularite veineuse au pôle postérieur, une diffusion papillaire en fluorescéine et de nombreuses taches hypofluorescentes au vert d'indocyanine. (Cohorte rouennaise)*

#### *vi. Champ visuel*

Le champ visuel est un examen non invasif explorant la fonction visuelle. Initialement peu pratiqué, il est actuellement quasi systématiquement réalisé dans la BCR.<sup>10,33,68</sup> Les études concernant l'intérêt du champ visuel n'ont employé ni les mêmes protocoles d'acquisition ni la même fréquence de réalisation et sont donc hétérogènes.

La méta analyse de Shah *et al.* a montré qu'il existait des anomalies du champ visuel chez la majorité des patients atteints de BCR chez lesquels elles étaient recherchées.<sup>11</sup> Il existe différentes catégories d'altérations du champ visuel dans la BCR avec par exemple dans l'étude de Priem, une constriction périphérique dans 34,9% des cas, un élargissement de la tache aveugle dans 30,2% des cas, un scotome central ou paracentral dans 32,6% des cas, et plus rarement un diminution globale de sensibilité rétinienne ou la persistance isolée d'un îlot central.<sup>33</sup>

Il est historiquement prouvé que les anomalies du champ visuel ne sont pas concordantes avec les lésions caractéristiques de BCR observées au fond d'œil.<sup>2</sup> En revanche, il n'est toujours pas déterminé si ces anomalies périmétriques sont la conséquence d'une atteinte de la couche des cellules ganglionnaires, du nerf optique ou de la rétine externe.<sup>2,33,69</sup> Il porte à

croire que l'atteinte du nerf optique ne serait que peu impliquée car rares sont les cas où une atrophie ou une atteinte marquée du nerf optique ont été signalées au cours de la BCR.<sup>11</sup> Cependant, Gave *et al.* ont mis en évidence dans une étude portant sur 34 yeux une corrélation entre la perte de fibres optiques à l'OCT RNFL et l'altération du champ visuel.<sup>70</sup>

Gordon *et al.* ont montré sur une large étude portant sur 142 yeux que le champ visuel initial Humphrey (protocole Fastpac, full threshold 30-2) était altéré dans 44% des cas dans la BCR avec une diminution de la déviation moyenne (Mean Deviation, MD) supérieure à 5 décibels, et cela malgré une acuité visuelle préservée dans certains cas.<sup>71</sup> On pouvait observer des altérations diverses à types de scotomes multiples (27% des cas), de déficits arciformes (9%), d'élargissement de la tache aveugle (6%) et de scotomes centraux (5%). Le seuil fovéolaire n'était pas corrélé au MD mais était corrélé à l'acuité visuelle, aux symptômes d'héméralopie, à la perte de la ligne IS/OS et à l'épaisseur maculaire en OCT. La perte de la ligne IS/OS pourrait être une des clés de compréhension des altérations du champ visuel dans la BCR.

Thorn *et al.* ont constaté des anomalies du champ visuel de Goldman dès le diagnostic chez 75% des yeux pour l'isoptère I-4 et 56% des yeux pour le IV-4 avec une certaine corrélation aux anomalies de l'électrorétinogramme.<sup>69</sup> Il était suggéré une meilleure sensibilité du Goldman en comparaison du champ visuel automatisé, au prix d'utilisation d'algorithmes sophistiqués, bien plus complexes que l'interprétation immédiates de la valeur du MD. En l'absence de traitement, il était observé dans cette même étude une dégradation du champ visuel. De façon intéressante, une partie des anomalies du champ visuel pouvait régresser sous traitement tandis que certaines étaient définitives. Nous observons également ce phénomène d'amélioration du champ visuel sous traitement (Figure 14).



Il existe des limites à l'interprétation du champ visuel dans la BCR telle que la courbe d'apprentissage nécessaire à la réalisation optimale par le patient de cet examen ou encore l'existence d'altérations du champ visuel en lien avec une neuropathie glaucomateuse, le cas échéant cortico-induite, rendant difficile de distinguer l'évolution propre de la BCR de celle du glaucome.

#### *vii. Electrorétinogramme global*

L'électrorétinogramme (ERG) est une mesure de la réponse électrique de la rétine suscitée par une stimulation lumineuse. Les anomalies de l'ERG sont fréquentes avec plus de 88% des patients ayant un ERG global altéré dans la méta-analyse de Shah *et al.*<sup>11</sup> Cependant, le délai d'altération de l'ERG par rapport au début de la maladie est variable d'un patient à un autre.<sup>75</sup> L'ERG global scotopique (en ambiance sombre) serait plus précocement altéré que le photopique (en ambiance lumineuse), faisant supposer que les bâtonnets sont atteints avant les cônes.<sup>11</sup> Il n'existe pas de corrélation prouvée entre les atteintes électrophysiologiques et les symptômes ressentis par le patient, que ce soit l'héméralopie ou la baisse d'acuité visuelle.<sup>68,76</sup>

Quand l'atteinte rétinienne est minime, l'ERG global peut être « supranormal » en lien supposé avec un hypermétabolisme rétinien secondaire à l'inflammation.<sup>75</sup> Il existe ensuite une diminution progressive de l'amplitude de l'onde b puis de l'onde a, jusqu'à devenir non enregistrables. Rappelons que l'onde b est générée par les cellules bipolaires et de Muller tandis que l'onde a est générée par les photorécepteurs. Ainsi, on peut supposer qu'il existe une atteinte primitive des cellules bipolaires et de Muller avant une atteinte du complexe photorécepteurs-épithélium pigmentaire. Il a également été constaté une diminution isolée de l'amplitude de l'onde b et une augmentation de sa latence, conduisant à un aspect d'électrorétinogramme négatif. Ce type de tracé est caractérisé par un rapport d'amplitudes de l'onde b sur celle de l'onde a (b/a) inférieur à 1 (Figure 15). Sobrin *et al.* ont confirmé l'atteinte prédominante des bâtonnets qui seraient à l'origine de l'héméralopie fréquemment rapportée par les patients.<sup>77</sup> En revanche, ils n'ont pas observé d'anomalie de rapport de l'amplitude b/a qui était comparable à un groupe contrôle, remettant en cause la théorie d'une atteinte primitive des couches rétinienne internes comme précédemment énoncé.

Une atteinte de la rétine externe en lien avec une inflammation primitive choroïdienne sous-jacente est donc tout à fait possible.

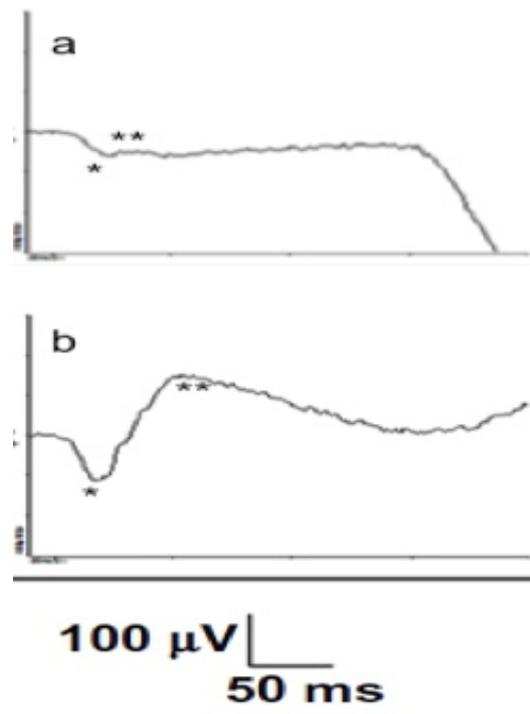


Figure 15. Exemple d'électrorétinogramme global après stimulation lumineuse en ambiance scotopique.

*a* : ERG électronégatif. L'onde *b* (\*\*) a une amplitude diminuée, très inférieure à celle de l'onde *a* (\*) également diminuée. Le rapport  $b/a$  est inférieur à 1.

*b* : Tracé normal

D'après Touhami et al.<sup>19</sup>

L'ERG est un indicateur de l'évolution de la BCR et constitue une aide à la décision thérapeutique : ainsi, la dégradation du temps implicite de l'onde *b* dans les réponses du flicker 30 Hz (stimulations lumineuses répétées) en ambiance photopique est un marqueur d'activité de la maladie et serait prédictif d'un échec du sevrage en traitement immunosuppresseur. Inversement, il est parfois observé une amélioration de l'ERG flicker 30 Hz sous traitement, allant à l'encontre d'une atteinte ischémique dans la BCR.<sup>78</sup> Il existe une certaine variabilité des mesures entre deux ERG successifs chez un même patient : il semblerait qu'il faille considérer une perte de 40% de l'amplitude de l'onde *b* ou une latence augmentée de 2 ms avec un flash unique en ambiance photopique comme une véritable dégradation de l'ERG dans la BCR.<sup>79</sup>

### *viii. Electrorétinogramme multifocal*

L'électrorétinogramme multifocal (mfERG) est une carte ERG topographique du système des cônes. Le stimulus consiste en des hexagones multiples clignotants, plus petits au centre qu'en périphérie pour refléter la densité des photorécepteurs de type cônes.

Chiquet *et al* ont récemment étudié le mfERG dans la BCR de façon prospective. Il se sont intéressés à l'atteinte spécifique des cônes et des cellules bipolaires associées aux cônes dans les 30° centraux. Ils rapportaient une diminution globale des amplitudes des ondes N1 (hyperpolarisation des cônes) et P1 (dépoliarisation des cellules bipolaires), du ratio P1/N1 et une augmentation des temps implicites des ondes N1 et P1 avec un effet du degré d'excentricité sur ces anomalies, comparativement aux contrôles sains, et ce quel que soit le stade d'évolution de la pathologie. De plus, les valeurs de ces différents paramètres étaient corrélées à l'acuité visuelle, au MD, au seuil fovéolaire et aux altérations de la vision des couleurs. Il n'existait pas de relation entre les paramètres d'amplitude et l'épaisseur maculaire cependant il existait une corrélation avec les temps implicites de N1 et P1. Il n'existait pas de corrélation entre les altérations du mfERG et la présence de vascularite rétinienne. Cette étude permet donc de supposer qu'une atteinte des couches externes rétiniennes seraient initialement retrouvée dans la BCR.

Dans une étude prospective, Mailhac *et al.* ont étudié l'évolution du mfERG sur cinq ans chez des patients atteints de BCR.<sup>80</sup> Il était observé une diminution significative de l'amplitude de N1 sans modification du temps implicite de N1, une diminution significative de l'amplitude de P1 et une augmentation significative de son temps implicite. De façon intéressante, il n'était pas noté de modification significative de l'acuité visuelle, du score de vision des couleurs, du seuil fovéolaire ou du MD sur le champ visuel sur la même période. Le mfERG est donc un outil très sensible de suivi des patients atteints de BCR.

Bien qu'étant des outils de suivi performants, les examens électrophysiologiques que sont l'ERG global et le mfERG sont chronophages et non disponibles dans tous les centres. Lorsque ces tests sont réalisables, il est d'usage de les répéter annuellement.<sup>10</sup> Ils seront aussi

pratiqués en cas de doute sur une évolution clinique afin de guider la prise en charge thérapeutique.

#### *ix. Electrooculogramme*

L'électrooculogramme (EOG) permet d'évaluer la fonction de l'épithélium pigmentaire ainsi que ses interactions avec les photorécepteurs, en mesurant des changements dans la différence de potentiel cornéo-rétinien ayant lieu lors de l'adaptation scotopique ou photopique. Le patient réalise des mouvements oculaires de gauche à droite. L'amplitude du signal mesuré entre les électrodes positionnées au canthus latéral et au canthus médial atteint un minimum après adaptation à l'obscurité puis un maximum après adaptation à la lumière. Le rapport d'Arden représente le rapport entre ces amplitudes (lumière/obscurité) et doit être supérieur à 170%. Les données concernant l'EOG dans la BCR sont rares. Shah *et al*/ rapportent des anomalies du rapport d'Arden dans 66,5% des cas.<sup>11</sup> Cependant, ces anomalies ne sont pas interprétables comme une atteinte propre de l'épithélium pigmentaire puisque l'EOG est aussi dépendant de la fonction des photorécepteurs : il n'est donc pas interprétable lorsque l'ERG global est altéré.

## G. CRITERES DIAGNOSTIQUES

La description princeps par Ryan et Maumenee<sup>1</sup> retenait les critères diagnostiques suivants :

- Œil blanc non douloureux,
- Absence ou minime inflammation du segment antérieur,
- Hyalite sans œuf de fourmi ni banquise,
- Fuite vasculaire angiographique, possiblement associée à un œdème maculaire et ou papillaire,
- Discrètes taches couleur crème ou dépigmentées au fond d'œil.

Ces critères furent simplifiés par Priem et Oosterhuis à partir d'une observation de 102 cas de BCR<sup>33</sup> :

- Taches caractéristiques de birdshot bilatérales au fond d'œil
- Au moins deux des signes suivants :
  - i. Hyalite
  - ii. Œdème maculaire cystoïde
  - iii. Rétrécissement artériolaire et irrégularité veineuse
  - iv. Vascularite rétinienne
  - v. Œdème papillaire
  - vi. Maculopathie cellophane
  - vii. Néovascularisation rétinienne
  - viii. Néovascularisation choroïdienne et cicatrice maculaire
  - ix. Atrophie optique.

La conférence de consensus internationale de 2002 : « *Birdshot Retinochoroidopathy : An 5 International Workshop* » (UCLA Conference Center, Lake Arrowhead, California) a permis de standardiser les critères diagnostiques de cette maladie pour permettre la réalisation d'études cliniques fiables et reproductibles. Les limites de cette conférence sont l'absence d'éléments paracliniques intégrés aux critères diagnostiques ou encore l'absence de catégorie « maladie probable » ou « maladie possible » comme il est fréquent de le voir apparaître dans ce type de travail.

Caractéristiques requises :

1. Présence de lésions ou taches de type « birdshot » de façon bilatérale, définies comme suit : lésions choroïdiennes couleur crème, irrégulières ou allongées, à bords nets, dont le grand axe est disposé de façon radiaire par rapport au nerf optique.
2. Présence d'au moins 3 lésions de type birdshot dans la région inférieure ou nasale de la papille d'au moins un œil.
3. Inflammation modérée du segment antérieur (définie par des cellules  $\leq 1+$  dans la chambre antérieure)
4. Hyalite modérée (définie par un *haze* vitréen  $\leq 2+$ )

Éléments confortant le diagnostic :

1. HLA A29+.
2. Vascularites rétiniennes.
3. Oedème maculaire cystoïde.

Critères d'exclusion :

1. Présence de précipites rétro-cornéens.
2. Synéchies postérieures.
3. Présence d'une maladie infectieuse, néoplasique ou inflammatoire responsable de lésions choroïdiennes multifocales pouvant mimer l'atteinte de la birdshot. Les pathologies citées, que nous reverrons dans la partie diagnostics différentiels, sont les suivantes : la sarcoïdose avec atteinte postérieure ou panuvéitique, la syphilis, la tuberculose, le lymphome intraoculaire, l'*Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy* (APMPPE), la Choroidite Multifocale, le *Punctuate Inner Choroidopathy* (PIC), le *Multifocal Evanescent White Dot Syndrome* (MEWDS), la sclérite postérieure avec ses étiologies propres, l'ophtalmie sympathique et les phases tardives de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

Il est intéressant de noter que la présence de l'antigène HLA A29 n'est pas obligatoire dans cette définition. En effet, si l'antigène HLA A 29 a été très fortement associé à la maladie, des cas de BCR de phénotype HLA A 29 négatif (moins de 5% des cas selon les séries les plus importantes)<sup>11</sup> ont été décrits.

En 2017, un consensus d'experts européens a redéfini les critères de classification en intégrant des critères à l'angiographie ICG et en donnant une plus grande importance au HLA A-29.<sup>81</sup> Les lésions au fond d'œil deviennent facultatives au diagnostic en raison de la possibilité d'apparition retardée de celles-ci comme nous l'avons vu précédemment. Les critères retenus, plus adaptés à la pratique clinique, étaient les suivants :

1. Présence d'une hyalite dans au moins un des deux yeux (requis)
2. Présence d'une vascularite dans au moins un des deux yeux (requis)
3. Atteinte du stroma choroïdien mise en évidence à l'ICG dans les deux yeux (requis)
4. HLA A-29 positif (requis)
5. Anomalies du champ visuel (en faveur mais non indispensable)
6. Absence d'inflammation extra oculaire (en faveur mais non indispensable)
7. Présence de lésions de birdshot au fond d'œil (très fortement en faveur mais non indispensable)

Très récemment, le groupe de travail SUN (*Standardization for Uveitis Nomenclature*) a défini des critères diagnostiques robustes confirmés par l'intelligence artificielle, faisant également une plus grande place au HLA A-29 dans la démarche diagnostique.<sup>82</sup> Le diagnostic pouvait être posé en présence des 3 critères suivants :

- Taches choroïdiennes couleur crème ou jaune orangée de façon bilatérale
- Inflammation de chambre antérieure minime ou absente
- Inflammation vitrénne modérée ou absente.

Ou présence du HLA A-29 associé à l'un des deux signes suivants :

- Taches choroïdiennes caractéristiques
- Taches hypo fluorescentes en ICG

## H. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Bien que le tableau clinique de BCR dans sa forme complète soit caractéristique, il existe des diagnostics différentiels.

Certains éléments cliniques permettent d'exclure le diagnostic de BCR et sont donc à rechercher systématiquement. Selon la conférence de consensus<sup>83</sup>, la présence de précipités

granulomateux, de synéchies ou d'un hypopion excluent théoriquement le diagnostic de BCR. La présence de signes systémiques doit faire rechercher une autre étiologie.

Le principal diagnostic différentiel dans les cas typiques de BCR est la sarcoïdose (Figure 16).<sup>84</sup> La réalisation d'un dosage sanguin de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi qu'un scanner thoracique à la recherche d'adénopathies médiastinales sont d'une grande aide.



Figure 16. Rétinophotographies mosaïques montrant des taches choroïdiennes blanc-jaunâtres très évocatrices de lésions de birdshot. La patiente souffrait d'une panuvéïte bilatérale synéchiante avec nombreux précipités rétro cornéens. Le scanner thoracique a mis en évidence des adénopathies médiastinales, le HLA A29 était absent. Le diagnostic de sarcoïdose a finalement été retenu. (Cohorte rouennaise)

Dans les formes de découverte tardive avec atrophie et pigmentation des taches, le diagnostic différentiel avec une rétinopathie pigmentaire pourra être envisagé. Il conviendra alors de rechercher un contexte familial ou syndromique.

Les autres diagnostics différentiels sont la syphilis, la tuberculose, le syndrome d'histoplasmose oculaire, le Vogt Koyanagi Harada (VKH) dans ses formes tardives, l'ophtalmie sympathique et les pathologies du spectre des taches blanches du fond d'œil comprenant l'*Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy* (APMPPE), le *Multiple Evanescent White Dot Syndrome* (MEWDS), la choroïdite multifocale ou encore la choroïdite ponctuée interne.<sup>10</sup>

## I. PRONOSTIC ET EVOLUTION

La BCR peut entraîner une altération profonde de la fonction visuelle mais les données sur son évolution spontanée sont absentes, car la plupart des patients reçoivent un traitement. Il apparaît que les traitements ponctuels des rechutes inflammatoires ne sont pas associés à un bon pronostic visuel, encourageant à la mise en place d'un traitement au long cours de façon systématique.<sup>68</sup>

Dans leur méta-analyse, Shah *et al.* ont montré que l'acuité visuelle finale du meilleur œil était supérieure ou égale à 5/10 chez plus de 75% des patients, mais que quasiment 10% des patients devenaient légalement aveugles, c'est-à-dire avec une acuité visuelle inférieure à 1/20 au meilleur œil.<sup>11</sup>

La complication principale de la BCR est l'œdème maculaire qui survient chez 50% des patients.

Les néovaisseaux choroïdiens apparaissent dans 5% des cas : ils sont majoritairement maculaires ou péripapillaires<sup>85</sup> et peuvent être bilatéraux.<sup>86</sup> En revanche, les néovaisseaux pré-rétiniens périphériques semblent exceptionnels puisqu'un seul cas est rapporté dans la littérature.<sup>23</sup>

On note aussi l'apparition fréquente de membranes épimaculaires au cours de l'évolution de la BCR.<sup>11</sup>

L'atrophie optique survient aux stades très tardifs tandis que l'œdème papillaire est plutôt précoce.<sup>1,75</sup>

Des complications plus rares ont été rapportées telles que l'hémorragie intra vitréenne<sup>22,33</sup>, la fibrose sous rétinienne<sup>22</sup>, l'occlusion veineuse, le trou maculaire<sup>4</sup>, les membranes épimaculaires<sup>11</sup> ou encore le décollement de rétine rhégmato-gène<sup>11,33</sup>.

Il semble exister trois types de profils évolutifs dans la BCR :

- Une forme d'apparence bénigne d'évolution très lente, qui peut passer inaperçue
- Une forme d'emblée inflammatoire, avec œdème maculaire, bruyante et active qui sera activement traitée, paradoxalement de meilleur pronostic<sup>19</sup>

- Une forme peu inflammatoire et lentement atrophiante, détériorant progressivement la fonction visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité<sup>75</sup>

Les différentes évolutions pouvant aller de l'œdème maculaire à l'atrophie font tout l'enjeu d'établir des critères pronostiques dans la BCR afin d'ajuster la thérapeutique.

Une étude récente a tenté d'établir des facteurs pronostiques favorables dans la BCR : un âge tardif de survenue de la maladie et une inflammation oculaire initiale importante (hyalite supérieure ou égale à 2 croix, œdème maculaire en OCT, fuite maculaire en angiographie à la fluorescéine) seraient de meilleur pronostic.<sup>19</sup> Inversement, et de façon logique, la présence d'une atrophie de l'épithélium pigmentaire maculaire en autofluorescence serait de moins bon pronostic. L'acuité visuelle initiale n'a pas de valeur pronostique.<sup>31</sup> Le délai entre le début des symptômes et l'introduction d'un traitement par corticoïdes semblait également plus court dans le groupe de patients finalement en rémission sous traitement selon Touhami.

Une étude retrouvait une valeur pronostique péjorative des altérations initiales du champ visuel automatisé SITA SWAP.<sup>87</sup>

## J. TRAITEMENT

Le traitement de la BCR n'est pas standardisé et varie d'un centre à l'autre notamment car il n'existe pas d'étude prospective à ce sujet.

La première question que le clinicien se pose face à un patient atteint de BCR est celle de la nécessité ou pas d'initier d'emblée un traitement. Nous avons aussi vu qu'il existait une variabilité dans la vitesse d'évolution de la pathologie, certains patients souffrant de forme à évolution extrêmement lente qui pourrait ne jamais affecter sévèrement leur vision, d'autant plus si l'âge d'apparition des premiers symptômes est tardif.

La balance bénéfice risque et les comorbidités du patient, souvent âgé, seront à prendre en compte dans la stratégie thérapeutique : l'aide d'un médecin interniste sera indispensable.

### a) Corticoïdes

#### *i. Corticoïdes systémiques*

Ils sont fréquemment utilisés d'emblée mais sont plutôt considérés comme un traitement d'attente avant l'efficacité des immunosuppresseurs.<sup>10</sup> L'utilisation des corticoïdes par voie systémique semble la plus adaptée dans la BCR en raison de son caractère bilatéral. Leur instauration précoce serait de meilleur pronostic et permettrait d'empêcher l'apparition de nouvelles lésions de BCR au fond d'œil.<sup>19,35</sup>

Plusieurs études ont montré que l'utilisation seule des corticoïdes ne permettait pas d'obtenir une rémission complète et qu'elle était grevée de complications systémiques liées à la corticothérapie.<sup>49,88</sup> Ainsi Shah a montré qu'une perte de deux lignes d'acuité visuelle survenait chez un tiers des patients traités par corticoïdes seuls sur une période de suivi de plus de 5 ans.<sup>11</sup> Thorne *et al* constataient que moins de 15% des patients étaient en rémission sous une dose inférieure à 20 mg/j de prednisone.<sup>89</sup> Une étude rapportait cependant un bon contrôle de la maladie sous doses minimales de prednisone (inférieure à 5 mg/jour) : ces cas exceptionnels concordent avec la variabilité phénotypique de la BCR précédemment évoquée, qui se présente sous des formes plus ou moins agressives en fonction des patients.<sup>90</sup>

La dose d'initiation de la corticothérapie n'est pas clairement définie et il est d'usage de débiter par une forte dose à 1 mg/kg/j.

## *ii. Corticoïdes locaux péri ou intra oculaires*

Les thérapeutiques locales ont l'avantage de s'affranchir des effets secondaires systémiques de la corticothérapie. Elles ont en revanche plus d'effets secondaires locaux, dont les deux principaux sont le développement d'une cataracte ou d'un glaucome cortico-induit.

L'implant intra vitréen de dexaméthasone à 0,7 mg nommé Ozurdex® (Allergan, Courbevoie, France) bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis pour les uvéites intermédiaires et postérieures non infectieuses. Il n'existe pas d'étude clinique spécifique sur l'utilisation de l'Ozurdex dans la BCR et la littérature se compose de quelques case reports à ce sujet.<sup>91</sup> En revanche, les cohortes de patients des études cliniques sur cet implant de dexaméthasone incluent fréquemment une proportion importante de BCR : ainsi, on comptait 12 patients atteints de BCR parmi les 82 inclus dans une étude rétrospective de Zarranz-Ventura *et al.* concernant l'Ozurdex® dans les uvéites.<sup>92</sup>

L'étude HURON financée par le laboratoire Allergan est une étude de phase III prospective randomisée contrôlée en double aveugle comparant l'implant de dexaméthasone à la dose de 0,7 mg, de 0,35 mg et un placebo dans le traitement des uvéites postérieures.<sup>93</sup> Il n'est pas précisé combien de BCR étaient incluses. Les résultats étaient satisfaisants puisque l'implant de dexaméthasone, quel que soit son dosage, conduisait à une réduction de l'inflammation vitréenne, une amélioration de l'acuité visuelle et une diminution significative de l'œdème maculaire. L'implant à 0,7 mg permettait cependant d'obtenir un effet plus durable. On constatait 15% de cataracte et 7% de pression intra oculaire supérieure à 25 mmHg dans le groupe « implant à 0,7 mg ». Ces pourcentages de complication semblent supérieurs en vie réelle avec par exemple dans l'étude précédemment citée de Zarranz-Ventura *et al.*, une augmentation significative de la pression intraoculaire dans 40% des yeux (mais une nécessité de chirurgie filtrante dans seulement 2% des yeux) et un pourcentage de pseudophaques initial de 51,2% qui montait à 56,1% en fin d'étude.<sup>92</sup>

L'implant de dexaméthasone est actif durant une période de 3 à 6 mois et nécessite donc des injections itératives chez les patients atteints d'une uvéite chronique telle que la BCR.

L'implant d'acétonide de flucinolone nommé Iluvien® (distribué par le laboratoire Horus en France) permet une libération prolongée de corticoïdes sur une période d'environ 2 ans. Il a été évalué dans la BCR au cours d'une étude rétrospective récente.<sup>94</sup> Cet implant étudié dans 15 yeux de 11 patients a montré une efficacité sur la vascularite rétinienne (disparition de la fuite angiographie à la fluorescéine), une disparition de l'œdème maculaire, une amélioration ou une stabilisation des paramètres de l'ERG. Cependant, il n'était pas observé de disparition des taches hypofluorescentes en ICG, faisant suspecter aux auteurs une réponse choroïdienne incomplète à cet implant. Sur le plan des effets secondaires, il n'a étonnement pas été observé d'augmentation de la pression intra oculaire mais 92 % des patients phaqes initialement ont nécessité une chirurgie de la cataracte.

L'implant Retisert® (laboratoire Bausch and Lomb) est également un implant d'acétonide de fluocinolone disponible seulement aux Etats-Unis : contrairement aux implants précédemment cités, il nécessite une intervention chirurgicale lors de l'implantation. Dans une étude de Burkholder sur la BCR, 100 % des 20 yeux inclus obtenait un contrôle de l'inflammation, mais Retisert était associé à un taux de 78% de chirurgie de la cataracte mais surtout de 70% de chirurgie du glaucome.<sup>95</sup> Les auteurs présumaient une plus forte susceptibilité des patients atteints de BCR à développer un glaucome avec cet implant, par rapport aux autres types d'uvéites également injectées.

Il est également possible d'utiliser des injections intra vitréennes ou périoculaires (sous conjonctivale, sous ténonienne, péri bulbaire) de triamcinolone. Les injections périoculaires s'affranchissent du risque infectieux que constitue l'endophtalmie.

L'étude multicentrique randomisée contrôlée POINT parue dans Ophthalmology en 2019 (235 yeux de 192 patients) a comparé la triamcinolone périoculaire, la triamcinolone intra-vitréenne et l'implant de dexaméthasone (Ozurdex®, Allergan, Courbevoie, France) dans le traitement de l'œdème maculaire uvéitique.<sup>96</sup> Les injections intra vitréennes de triamcinolone et d'Ozurdex® sont apparues supérieures au traitement par triamcinolone périoculaire en termes d'épaisseur maculaire et d'acuité visuelle à 8 semaines de l'injection. Les injections intra vitréennes de triamcinolone et d'Ozurdex® ne présentaient pas de différence statistiquement significative entre elles en termes d'acuité visuelle ou d'épaisseur maculaire.

Il existait statiquement plus d'hypertonie oculaire supérieure à 24 mmHg ou d'augmentation de la pression oculaire supérieure à 10 mmHg dans le groupe Ozurdex® que dans le groupe triamcinolone périoculaire. En revanche, aucune chirurgie du glaucome n'a été nécessaire dans aucun des groupes. Le pourcentage de patients traités pour hypertonie oculaire et passé de 22% au début de l'étude à 32% à la semaine huit.

Dans une étude française portant sur 31 yeux de 30 patients atteints d'œdème maculaire uvéitique, l'injection sous conjonctivale de triamcinolone était associée à une amélioration significative de l'acuité visuelle ainsi qu'une diminution significative de l'épaisseur maculaire centrale en OCT.<sup>97</sup> Il n'était étonnamment pas observé d'hypertonie oculaire et seulement une cataracte était opérée lors des 12 mois de suivi. Dans une autre étude française rétrospective multicentrique entre la Pitié Salpêtrière et le CHU de Nantes (88 yeux), les injections sous conjonctivales de triamcinolone, les injections sous ténoniennes du même produit et les injections intra vitréennes d'implant de dexaméthasone (Ozurdex®, Allergan, Courbevoie, France) ont été comparées dans le traitement de l'œdème maculaire uvéitique : il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les trois groupes en terme d'acuité visuelle finale ou d'épaisseur maculaire centrale.<sup>98</sup> La triamcinolone en sous conjonctival semblait avoir un délai d'efficacité retardé et l'implant d'Ozurdex® un délai de récurrence allongé sans qu'il n'existe de significativité statistique. La pression intra oculaire augmentait au-delà de 25 mmHg chez environ 10% des patients à un mois dans les trois groupes.

De façon plus spécifique dans la BCR, Martidis *et al.* rapportent les cas de deux patients ayant bénéficié d'injections intra vitréennes de triamcinolone ayant permis une résolution de leur œdème maculaire pourtant réfractaire aux corticoïdes systémiques, sans survenue d'hypertonie oculaire ou de cataracte au cours de 6 mois de suivi.<sup>99</sup>

Lages *et al.* rapportent le cas de 3 patients atteints de BCR avec une atteinte prédominante sur l'un des deux yeux, ayant été contrôlés par des injections sous ténoniennes de triamcinolone.<sup>100</sup> En revanche dans cette même étude, 5 patients sur 20 (25 %) ont bénéficié d'un traitement local initial en raison du caractère asymétrique de leur atteinte mais celui-ci

n'a pas été suffisant au contrôle de l'inflammation et une thérapeutique systémique a été instauré avec retard.

Au total, les corticoïdes par voie intra vitréenne ou péri oculaire sont une option intéressante dans le traitement de la BCR mais au prix d'injections itératives et de complications locales à type de cataracte et glaucome. Il semblerait qu'ils ne permettent qu'un contrôle imparfait de l'inflammation choroïdienne lorsqu'ils sont utilisés sans traitement systémique et ne doivent pas retarder l'introduction de ceux-ci.

Il paraît raisonnable de les réserver aux patients refusant ou ne pouvant recevoir de thérapeutiques systémiques du fait de leurs comorbidités.

Ils peuvent être utiles en adjonction des traitements immunosuppresseurs. Leur place dans le traitement de l'œdème maculaire réfractaire au traitement systémique reste à définir mais ils apparaissent utiles en traitement d'appoint dans certains cas.

## b) Traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs

### *i. Immunosuppresseurs conventionnels*

Historiquement, la ciclosporine A (inhibiteur de la calcineurine) a été utilisée dans la BCR mais elle l'est de moins en moins en raison de ses effets secondaires à type d'hypertension artérielle et de néphrotoxicité.<sup>101</sup> L'utilisation conjointe du kétoconazole, de l'azathioprine ou du mycophenolate mofetil permettrait une réduction des doses de ciclosporine A (2,5 à 5 mg/kg/j) et donc une moindre néphrotoxicité.<sup>102-104</sup>

D'autres immunosuppresseurs conventionnels sont utilisés dans la BCR, en monothérapie ou en association : l'azathioprine<sup>3,4,33,102</sup>, le cyclophosphamide<sup>4,33</sup>, le mycophénolate mofétil (MMF)<sup>68,105,106</sup>, le chlorambucil<sup>4</sup> ou encore le méthotrexate.<sup>107</sup>

Le nombre de patient traités par ces médicaments et le caractère rétrospectif des études ne permet pas d'établir une supériorité de l'un par rapport à l'autre.

Le mycophénolate mofétil est actuellement d'utilisation plus répandue dans la BCR en raison de son bon profil de sécurité et de son efficacité dans le contrôle de l'inflammation.<sup>10</sup> Doycheval *et al.* ont obtenu un bon contrôle de l'inflammation chez 16 des 24 patients de leur étude avec possibilité de diminuer la dose de corticoïdes systémiques en deçà de 10 mg par jour chez 20 des 21 patients sous corticoïdes.<sup>106</sup> Le MMF peut entraîner des effets secondaires gastro-intestinaux à type d'inconfort gastrique ou de cytolyse hépatique. Il semblerait qu'un switch du mycophénolate mofétil vers le mycophénolate sodium soit fructueux pour amender l'inconfort digestif.<sup>106</sup> Le MMF est généralement bien toléré à la dose de 1 à 3 g par jour.

### *ii. Immunoglobulines intraveineuses*

Les immunoglobulines intra veineuses font partie de l'arsenal thérapeutique dans la BCR. Deux études françaises incluant des patients traités par immunoglobulines intra veineuses mensuelles ont rapporté une amélioration de l'acuité visuelle de plus de 2 lignes chez plus de 50 % des patients, une amélioration de l'œdème maculaire, de la vascularite ainsi qu'une amélioration du champ visuel.<sup>108,109</sup> Les effets secondaires étaient peu fréquents, à type de céphalées, d'hypertension artérielle et d'hyperthermie transitoire.

### *iii. Interféron alpha-2a*

Même s'il n'existe pas d'étude spécifique concernant son efficacité dans la BCR, l'interféron alpha-2a a été étudié dans les uvéites avec une bonne efficacité sur l'inflammation et l'œdème maculaire, notamment dans l'étude randomisée contrôlée de Fardeau *et al.* parue en 2017 dans l'*American Journal of ophthalmology*.<sup>110</sup> De la même façon, dans l'étude de Bodaghi *et al.* incluant des patients réfractaires au traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs conventionnels, on observait une efficacité dans le contrôle de l'inflammation chez 82% des uvéites en lien avec une maladie de Behçet et 59% des autres types d'uvéites, dont des cas de BCR.<sup>111</sup> Il existait une diminution significative de la corticodépendance.

D'autres études ont rapporté l'efficacité de l'interféron alpha-2a notamment dans le traitement de l'œdème maculaire réfractaire aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.<sup>112</sup>

Cependant, en raison des effets secondaires psychiatriques et du syndrome pseudo grippal faisant suite à l'administration de ce traitement, il est plutôt utilisé en traitement de deuxième ligne.

L'interféron alpha 2a n'est actuellement plus disponible en France et pourrait être substitué par l'interféron alpha 2a dans sa forme pégylée. L'étude rétrospective récente de Couret *et al.* incluant 34 patients atteints d'œdème inflammatoire uvéitique réfractaire n'a pas montré de différence statistiquement significative en terme d'acuité visuelle ou d'épaisseur maculaire centrale entre l'interféron alpha2a et sa forme pégylée.<sup>113</sup>

### c) Biothérapies

Elles apparaissent à l'heure actuelle comme un traitement de seconde ligne dans la BCR après échec ou intolérance aux immunosuppresseurs conventionnels.

#### *i. Anti Tumor Necrosis Factor alpha (anti-TNF alpha)*

Les anti-TNF alpha ont l'AMM en France pour les uvéites non infectieuses intermédiaires et postérieures depuis les études VISUAL I et II. VISUAL I est une étude randomisée contrôlée contre placebo multicentrique internationale (217 patients dont 24 BCR) ayant comparé l'efficacité et la sécurité de l'adalimumab sous cutané (40 mg tous les 15 jours après une dose de charge de 80 mg) versus placebo dans les uvéites non infectieuses intermédiaires, postérieures et les panuvéites traitées par corticoïdes. Il existait une différence statistiquement significative en faveur de l'adalimumab avec un maintien du contrôle de l'inflammation en termes de réduction d'apparition de lésions chorioretiniennes, de vascularite, de hyalite, de Tyndall et d'acuité visuelle.<sup>114</sup> L'étude VISUAL II (229 patients dont 30 BCR) confirmait ces résultats avec un excellent profil de sécurité de l'adalimumab puisqu'il n'existait pas de différence statistiquement significative en terme d'effets indésirables entre le groupe adalimumab et le groupe placebo.<sup>115</sup>

Les anti-TNF Alpha ont été utilisés dans la BCR dans le traitement des patients réfractaires aux traitements par corticoïdes et immunosuppresseurs conventionnels.

Dans l'étude d'Artornsombudh *et al.* portant sur 22 patients atteints de BCR réfractaire au traitement immunosuppresseur, l'infliximab a permis le contrôle de l'inflammation dans 89% des cas à un an. Six patients ont toutefois arrêté le traitement en raison d'effets secondaires graves (neuropathie, lupus induit, allergie, infection fongique).

Une étude publiée dans *Retina* en 2019 rapportait l'utilisation de l'adalimumab en sous cutané (40 mg tous les 15 jours) chez 19 patients atteints de BCR réfractaire aux immunosuppresseurs conventionnels : en dépit d'une bonne efficacité sur l'acuité visuelle à 12 mois, le sevrage complet en corticoïdes s'avérait délicat avec une récurrence inflammatoire survenue chez 5 patients ayant arrêté la corticothérapie.<sup>116</sup>

#### *ii. Anti récepteur de l'interleukine 6 : tocilizumab*

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé se liant au récepteur soluble et membranaire de l'interleukine 6 dont l'efficacité ne cesse d'être démontrée dans les uvéites, notamment dans le traitement de l'œdème maculaire.<sup>117</sup> L'étude STOP est une étude randomisée prospective en ouvert parue dans l'*American Journal of Ophthalmology* ayant inclus 37 uvéites intermédiaires, postérieures ou panuvéites. Soixante-seize pour cent étaient idiopathiques.<sup>118</sup> Dix-huit patients ont reçu du tocilizumab à la dose mensuelle intraveineuse de 4 mg/kg et 19 patients ont reçu la dose mensuelle de 8 mg/kg. Il était observé une amélioration significative de l'acuité visuelle, une réduction de l'épaisseur fovéolaire centrale ainsi qu'une diminution de la hyalite sans qu'il n'existe de différence significative entre les deux posologies.

Dans un article récent, l'équipe du CHU de Rouen rapportait deux cas de BCR avec œdème maculaire ayant favorablement évolué sous tocilizumab alors qu'ils étaient réfractaires aux traitements par immunosuppresseurs conventionnels, interféron alpha 2a et anti-TNF alpha. On observait également une diminution de la corticodépendance.<sup>119</sup> La revue de la littérature effectuée dans ce même article rapportait plusieurs autres cas d'utilisation du tocilizumab dans l'œdème maculaire de la BCR avec une bonne efficacité.

Chez l'adulte, le tocilizumab est utilisé à la dose de 8 mg/kg par voie intra veineuse toutes les quatre semaines mais peut également être utilisé en injection sous cutanée hebdomadaire à la dose unique de 162 mg. Dans une étude randomisée en double aveugle avec deux groupes parallèles (tocilizumab intraveineux versus sous cutané, 1262 patients), Burmester et al. n'ont pas montré de différence statistiquement significative en termes d'efficacité et de sécurité entre les deux voies d'administration dans le contrôle de polyarthrite rhumatoïde sévère. Il existait des réactions inflammatoires au site d'injection plus fréquentes avec la voie sous cutanée.<sup>120</sup> Cette voie d'administration offre plus de flexibilité au patient qui peut s'injecter le traitement seul à domicile sans nécessité de venir en hôpital de jour.

### *iii. Autres biothérapies*

#### Anti récepteur de l'IL-2 : Daclizumab

Le daclizumab est un anticorps monoclonal anti récepteur de l'IL-2. Sobrin *et al.* ont rapporté son utilisation à la dose de 1 mg/kg tous les 15 jours pour 8 cas de BCR réfractaires ou intolérants aux immunosuppresseurs conventionnels.<sup>121</sup> Une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle a été obtenu chez 7 des 8 patients, et la vascularite rétinienne angiographique a disparu chez 6 patients. En revanche, il était observé une dégradation de l'électrorétinogramme chez des patients apparemment contrôlés sur le plan clinique. Certains auteurs suggéraient d'utiliser des doses plus élevées (8 mg/kg puis 4 mg/kg) en traitement d'attaque de l'inflammation afin d'obtenir une rémission plus rapide.<sup>122</sup> Ce traitement a été retiré du marché mondial en 2018 en raison de la survenue d'effets indésirables graves à type d'encéphalites sévères.

#### Anti IL -17 : Secukinumab

Le secukinumab est un anticorps monoclonal qui se lie à l'interleukine 17 pour la neutraliser. Comme nous l'avons dit précédemment, l'interleukine 17 semble jouer un rôle clé dans la pathogénie de la BCR. Trois études randomisées contrôlées rapportant l'utilisation du secukinumab en sous cutané dans les uvéites non infectieuses ne sont pas parvenues à montrer une efficacité de ce traitement.<sup>123</sup> Dans une étude plus récente en ouvert, le secukinumab à la dose de 30 et 10 mg/kg en intra veineux était associé à un pourcentage de

réponse supérieur au secukinumab en sous cutané à 300 mg et des taux de rémissions plus importants.<sup>124</sup>

Cependant, des études futures sont nécessaires pour déterminer la place de ce traitement dans la BCR et sa voie d'administration privilégiée.

#### Anti Janus Kinase (anti JAK)

Les inhibiteurs de Janus Kinase bloquent la transduction du signal intracellulaire en aval de récepteurs aux cytokines dont les interleukines 2 et 6. Il existe des cas rapportés dans la littérature de succès du tofacitinib, un anti JAK 1 et JAK 3, pour traiter l'inflammation oculaire réfractaire ou l'œdème maculaire.<sup>125</sup> La place de ce traitement dans la BCR n'est pas connue.

## II. OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ETUDE

Nous l'avons vu, la place respective des différents traitements dans la BCR n'est pas clairement définie. Or, un contrôle rapide et durable de l'inflammation est nécessaire à la préservation de la fonction visuelle dans cette pathologie insidieuse potentiellement cécitante. En outre, un traitement d'épargne cortisonique efficace est indispensable pour réduire le risque d'effets secondaires de la corticothérapie.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer des facteurs cliniques ou paracliniques à la présentation initiale de la BCR prédictifs de la nécessité d'utiliser une biothérapie pour contrôler l'inflammation. Leur connaissance pourrait permettre d'instaurer d'emblée une biothérapie dans certains cas de BCR, dans un double but : gain de temps et meilleure préservation de la fonction visuelle d'une part, épargne cortisonique efficace d'autre part.

La problématique est schématisée dans la Figure 17.

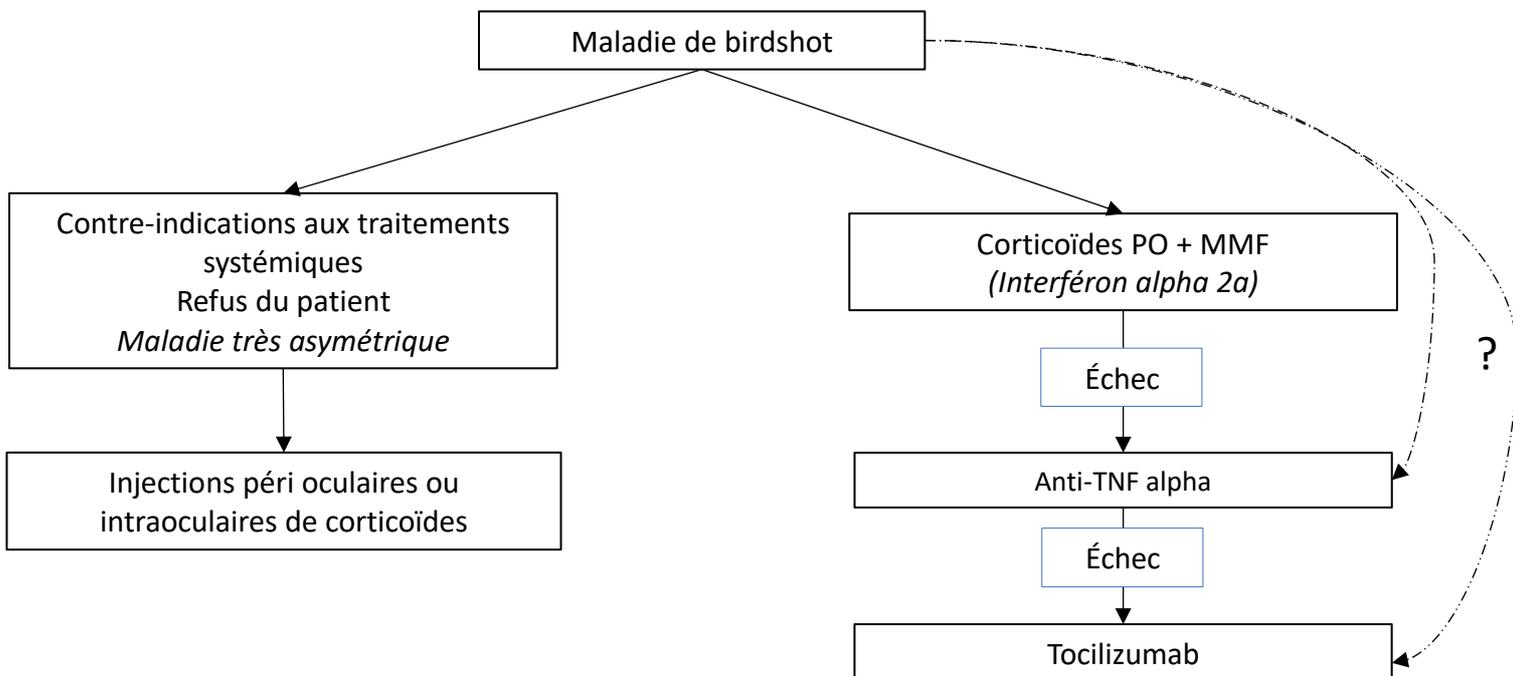


Figure 17. Prise en charge thérapeutique de la maladie de birdshot et objectif principal de l'étude.  
PO : Per OS ; MMF : mycofenolate mofetil ; TNF : Tumor Necrosis Factor

### III. PATIENTS ET METHODES

#### A. TYPE D'ETUDE

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique observationnelle chez des patients atteints de BCR selon les critères de la conférence de consensus et suivis dans le service d'ophtalmologie du CHU de Rouen entre janvier 2001 et janvier 2021.

#### B. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Les critères d'inclusion étaient :

- Diagnostic de BCR selon les critères de la conférence de consensus
- HLA A 29 positif
- Autres diagnostics étiologiques éliminés par un bilan paraclinique standardisé comprenant un bilan biologique (numération formule sanguine, ionogramme, créatininémie, dosage des transaminases, enzyme de conversion de l'angiotensine, électrophorèse des protéines plasmatiques, Quantiferon®, sérologie syphilis, sérologie Lyme) et radiologique par scanner thoracique. D'autres examens comme le dosage de l'interleukine 10 dans l'humeur aqueuse étaient pratiqués en fonction du contexte clinique.

Les patients exclus étaient ceux dont la durée de suivi était inférieure à une année, ceux pour qui les données initiales étaient manquantes et ceux ayant refusé toute thérapeutique systémique malgré une information loyale et appropriée.

#### C. DONNEES RECUEILLIES

Les données étaient recueillies via le logiciel Softalmo® (Corilus, Paris, France) et les dossiers papiers des patients suivis avant 2014.

Au diagnostic, il était réalisé un interrogatoire complet afin de recueillir les antécédents personnels du patient, ses symptômes subjectifs et leur antériorité.

Il était pratiqué une mesure de l'acuité visuelle corrigée et de la pression intra oculaire à l'air, une évaluation clinique du Tyndall et de la hyalite selon les critères du SUN,<sup>126</sup> un fond d'œil

dilaté, un OCT maculaire *spectral domain* sur l'appareil Cirrus (Zeiss, Allemagne) avec recueil de l'épaisseur fovéolaire en microns, une angiographie à la fluorescéine (vascularite, papillite, œdème maculaire) et au vert d'indocyanine (taches caractéristiques de BCR), un champ visuel automatisé Humphrey 24-2 procédure SITA-standard (Mean deviation et seuil fovéolaire).

On définissait la présence d'un œdème papillaire clinique significatif au fond d'œil par un effacement des bords de la papille. La papillite angiographique était définie par une diffusion papillaire de fluorescéine.

On définissait la présence d'un œdème maculaire par une épaisseur maculaire centrale supérieure à 300 microns en OCT. L'atrophie maculaire était définie par une épaisseur maculaire centrale inférieure à 180 microns en OCT.

La vascularite rétinienne angiographique était définie par une diffusion de colorant à partir des parois vasculaires devenant alors floues et indistinctes.

Les patients bénéficiaient d'un contrôle tous les 6 mois, plus rapproché en cas de suspicion d'évolutivité ou de phénomène intercurrent (survenue d'un œdème maculaire, chirurgie de la cataracte...). Il était réalisé les mêmes examens que décrits au diagnostic à l'exception de l'angiographie qui n'était répétée qu'en cas de doute sur l'évolutivité de la pathologie. Il n'était pas pratiqué de suivi électrophysiologique.

Un suivi conjoint par le service de médecine interne du CHU de Rouen était réalisé avec notamment recueil de la tolérance et des effets secondaires des traitements systémiques.

#### D. SCHEMA THERAPEUTIQUE

Les patients étaient mis d'emblée sous corticoïdes systémiques. Nous utilisons le mycophénolate mofétil (Cellcept®) comme traitement immunosuppresseur de première intention, rarement l'interféron alpha 2a (Roféron®).

Le traitement était modifié en cas de non-contrôle de l'inflammation clinique qui était jugée sur l'acuité visuelle, la hyalite, l'œdème papillaire, la dégradation du champ visuel, la

persistance, la survenue ou l'aggravation d'un œdème maculaire à l'OCT, ou en cas de seuil de corticodépendance supérieure à 10 mg par jour de prednisone. Un effet secondaire grave ou invalidant était également un critère faisant discuter une modification thérapeutique. Lorsqu'une modification thérapeutique était jugée nécessaire selon les critères précédemment cités, les anti-TNF alpha (infliximab, adalimumab) étaient le traitement de premier choix. En cas d'échec de ce traitement, le tocilizumab était utilisé.

## E. CRITERES DE JUGEMENT

Le critère de jugement principal était la recherche d'une corrélation statistique entre les caractéristiques initiales du patient et la nécessité ultérieure d'utiliser une biothérapie.

Les critères de jugement secondaires étaient la tolérance et les seuils de corticodépendance sous chaque traitement.

## F. ANALYSES STATISTIQUES

La description de la cohorte a été réalisée sous la forme de moyennes avec écarts types pour les variables quantitatives et de pourcentages pour les variables qualitatives.

Les critères quantitatifs initiaux ont été décrits et comparés selon l'état final par tests de Mann-Whitney-Wilcoxon. Les critères qualitatifs initiaux ont été décrits et comparés selon l'état final par tests exacts de Fisher.

Les acuités visuelles, les épaisseurs maculaires centrales, les valeurs de Mean Deviation et les seuils de corticodépendance sous chaque traitement pour un même patient ont été décrits et comparés par tests T de Student appariés.

Les tests sont des tests bilatéraux avec un risque de première espèce à 5%.

Les statistiques ont été réalisées en lien avec le service de bio-statistiques du CHU de Rouen.

## IV. RESULTATS

### A. CARACTERISTIQUES INITIALES DE LA COHORTE

55 patients atteints de BCR ont été suivis au CHU de Rouen entre janvier 2001 et janvier 2021. Parmi ces 55 patients, 21 n'ont pas été retenus pour l'analyse statistique : 5 en raison d'atypies du tableau clinique, 3 en raison de données initiales manquantes, 8 en raison de refus de traitement systémique, 5 en raison d'une durée de suivi inférieure à 1 an. Au total, 34 yeux de 34 patients ont été retenus pour l'analyse (Figure 18). La durée de suivi moyenne était de 7,7 ans (+/- 5,2 ; 1,08 - 17,1).

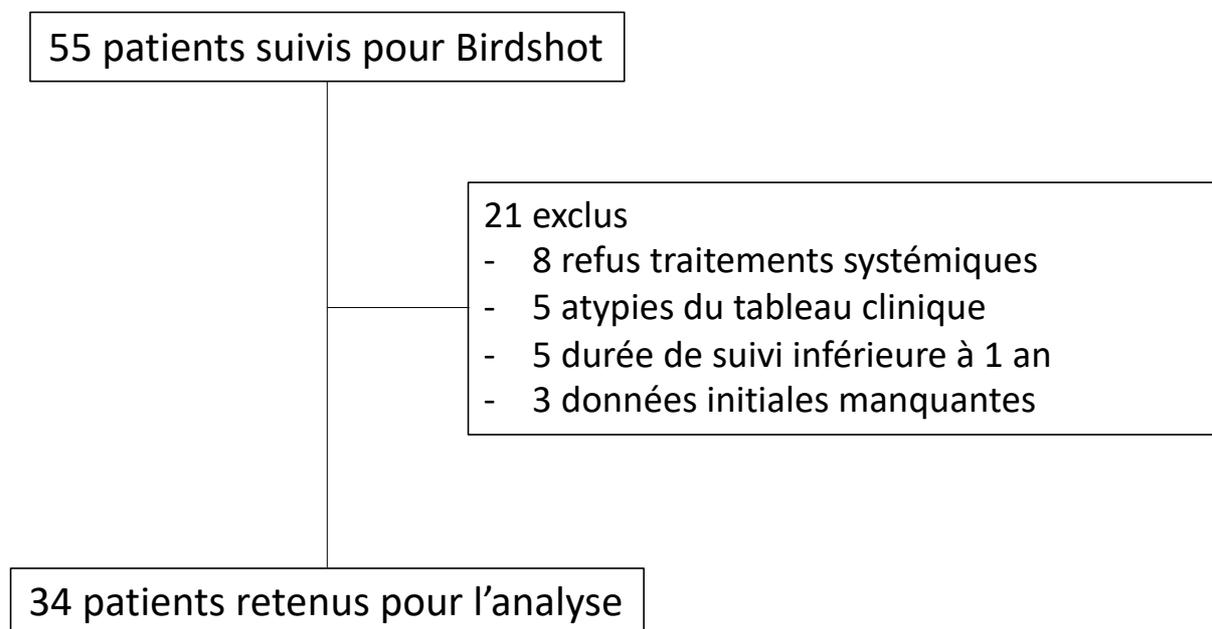


Figure 18. Flow Chart de l'étude

Les caractéristiques démographiques initiales sont résumées dans le Tableau 1. Cent pour cent des patients étaient HLA A 29 positifs. Deux patients étaient frères.

**TABLEAU 1** : Caractéristiques démographiques au diagnostic des 34 patients atteints de birdshot

Variable	Valeur	Min-Max	Écart Type
Age (années)	50,5	32-73	10,4
Sex Ratio (Femmes/Hommes)	1	-	-
Origine Ethnique			
- Caucasiens	97 % (33/34)	-	-
- Maghrébins	3 % (1/34)	-	-

Au diagnostic, les comorbidités principales étaient l'hypertension artérielle (29 %), la dyslipidémie (18 %), la dysthyroïdie (12 %) et le diabète (6 %). L'ensemble des comorbidités initiales sont listées dans le Tableau 2.

**TABLEAU 2** : Comorbidités initiales des 34 patients atteints de birdshot

Comorbidités initiales	Fréquence	Nombre
Hypertension artérielle	29 %	10
Dyslipidémie	18 %	6
Dysthyroïdie	12 %	4
Diabète	6 %	2
Ulcère gastrique	3 %	1
Reflux gastro œsophagien	3 %	1
Diabète gestationnel	3 %	1
Asthme	3 %	1
Tuberculose Latente	3 %	1
Pneumothorax	3 %	1
Migraine	3 %	1
Dépression	3 %	1
Infarctus du myocarde	3 %	1
Stripping de varices	3 %	1
Phlegmon péri amygdalien	3 %	1
Amygdalectomie	3 %	1
Sleeve gastrectomie	3 %	1
Cure de Hernie inguinale	3 %	1
Appendicectomie	3 %	1

Les symptômes initiaux rapportés étaient un flou visuel (70 % des cas), des myodésopsies (46 %), des phosphènes (21 %), des métamorphopsies (12 %), une photophobie (9 %), une

amputation du champ visuel (3 %) ou encore une perte de contraste (3 %). Un patient (3 %) ne rapportait aucun symptôme subjectif. Lors de la première consultation, les symptômes évoluaient en moyenne depuis 7,6 mois (+/- 9 ; 0-24) avec une médiane d'évolution de 3 mois.

L'acuité visuelle moyenne initiale était à 0,27 logMAR (+/- 0,30) œil droit (OD) et 0,31 logMAR (+/- 0,40) œil gauche (OG) soit 5/10 à chaque œil. L'acuité moyenne du plus mauvais œil était à 0,40 logMAR (+/- 0,43 ; 0 - 1,7) soit 4/10 et celle du meilleur œil était à 0,18 logMAR (+/- 0,22 ; 0 - 1) soit environ 6/10.

Les caractéristiques cliniques initiales sont résumées dans le Tableau 3. Il existait une hyalite chez tous les patients initialement.

**TABLEAU 3** : Caractéristiques cliniques initiales des 34 patients atteints de birdshot

Variables	Moyenne/%	Min-Max	Écart Type
Acuité visuelle (logMAR)			
- Œil Droit	0,27	0-1	0,3
- Œil Gauche	0,31	0-1,7	0,4
Tyndall			
- Œil Droit	0,2	0-1	0,32
- Œil Gauche	0,16	0-1	0,26
Hyalite			
- Œil Droit	1	0-3	0,6
- Œil Gauche	0,5	0-2	0,5
Yeux phages	92 % (31/34)	-	-
Œdème papillaire	38 % (13/34)	-	-
Taches choroïdiennes	88 % (30/34)	-	-
Hypertonie oculaire ou traitement hypotonisant	0 %	-	-

L'épaisseur maculaire centrale moyenne était de 345,1 microns OD (+/- 163,5 ; 183 – 909) et de 316,2 microns OG (+/- 131 ; 195-803), les données des deux yeux d'un patient étaient manquantes. 45 % (15/33) des patients présentaient un œdème maculaire initial en OCT sur au moins un œil. Il existait une atrophie maculaire au diagnostic dans l'œil d'un patient.

En angiographie à la fluorescéine, on observait une vascularite chez 79 % (26/33) des patients, une diffusion papillaire chez 54 % (18/33) des patients et une diffusion maculaire chez 39 % (13/33) des patients. Il n'y avait initialement aucune néovascularisation choroïdienne.

En angiographie au vert d'indocyanine, 82 % (27/33) des patients avaient des taches hypo fluorescentes caractéristiques de la BCR. Elles étaient bilatérales dans 97% des cas.

L'angiographie initiale de l'un des patients était manquante.

Le champ visuel initial était manquant chez 12/34 patients (35 %). Parmi les 22 champs visuels initiaux disponibles, le MD moyen était à -8,1 OD (+/- 6,54 ; -31,69 à -0,51) et -7,31 (+/- 4,66 ; -16,89 à -0,87). Le seuil fovéolaire moyen était à 32,2 OD (+/- 3,21 ; 28 - 38) et 32,88 OG (+/- 3,21 ; 25 - 37). Il existait une valeur anormale de MD chez 100 % (22/22) des patients au diagnostic.

Les données paracliniques sont résumées dans le Tableau 4.

**TABLEAU 4 : Caractéristiques paracliniques initiales des 34 patients atteints de birdshot**

Variables	Moyenne/%	Min-Max	Écart Type
<b>Épaisseur maculaire centrale (µm)</b>			
- Œil droit	345,1	183-909	163,5
- Œil gauche	316,2	195-803	131
Œdème maculaire en OCT	44 % (15/34)		
<b>Angiographie FA</b>			
- Vascularite	79 % (26/33)	-	-
- Diffusion Papillaire	54 % (18/33)	-	-
- Diffusion Maculaire	39 % (13/33)	-	-
- Néovascularisation choroïdienne	0 %	-	-
<b>Angiographie ICG</b>			
- Taches hypofluorescentes	82 % (27/33)	-	-
<b>Mean Deviation CV 24-2</b>			
- Œil droit	-8,1	-31,69 à -0,51	6,54
- Œil gauche	-7,31	-16,89 à -0,87	4,66
<b>Seuil Fovéolaire CV 24-2</b>			
- Œil droit	32,2	28-38	3,21
- Œil gauche	32,88	25-37	3,21

OCT : *Optical Coherence Tomography* ; FA : Angiographie à la fluorescéine ; ICG : *Indocyanine Green* ; CV 24-2 : Champ Visuel 24-2

## B. TRAITEMENTS ENTREPRIS

### Traitement systémique

Tous les patients ont reçu une corticothérapie systémique par voie orale à la dose initiale de 1 mg/kg de prednisone. Trois patients (9 %) avec volumineux œdème maculaire ont reçu au préalable des bolus de 500 mg de méthylprednisolone sur trois jours, relayés par une corticothérapie orale. Le délai moyen entre le début des symptômes rapportés par le patient et le début de la corticothérapie était de 12 mois (+/- 13,7 ; 2-63). En revanche, le délai moyen entre la première consultation et le début de la corticothérapie était plus court avec une moyenne de 4,6 mois (+/- 10,1 ; 0-43) et une médiane de 1 mois.

Le traitement d'épargne cortisonique de première intention était le mycophénolate mofétil (Cellcept®) dans 65 % des cas (22/34) et l'interféron alpha-2a (Roferon®) dans 29 % des cas (10/34). Deux patients (6 %) ont reçu une corticothérapie orale seule. Leur seuil de corticodépendance final était de 7 et 5 mg de prednisone PO quotidiennement.

Le délai moyen entre la première consultation et l'introduction d'un traitement d'épargne cortisonique était de 20 mois (+/-38 ; 1-132) avec une médiane de 5 mois, montrant une importante dispersion des valeurs.

Douze patients (35 %) ont ensuite été traités par anti-TNF alpha : 11 ont reçu de l'adalimumab en sous-cutané tous les 15 jours (Humira®), un patient a reçu de l'infliximab par voie intraveineuse (Remicade®). Cette modification thérapeutique a été décidée pour non-contrôle de l'inflammation chez 11 patients et pour intolérance sévère au MMF avec malaises et asthénie marquée chez un patient.

Le délai moyen entre la première consultation et l'introduction d'une biothérapie était de 18 mois (+/-22 ; 3-73) avec une médiane de 10 mois.

Parmi les 12 patients ayant reçu des anti-TNF alpha, 10/12 (83 %) avaient reçu du mycophenolate mofétil, 1/12 (8 %) de l'interféron alpha 2a et 1/12 (8 %) du mycophénolate mofétil puis de l'interféron alpha 2a.

Parmi ces 12 patients, 7 ont reçu du tocilizumab, représentant 20,5 % de la cohorte initiale ayant reçu ce traitement. Les raisons de la modification thérapeutique étaient un mauvais contrôle de la pathologie pour 6 patients et une intolérance digestive à l'adalimumab pour un patient.

Le tocilizumab était administré en première intention par voie intraveineuse à la dose de 8 mg/kg toutes les 4 semaines chez 4 des 7 patients et à la dose de 162 mg par semaine par voie sous cutanée chez 3 patients. Parmi ces derniers, un switch vers la forme mensuelle intraveineuse a été nécessaire chez 2 patients en raison d'un mauvais contrôle de la maladie, finalement obtenu par la voie intraveineuse. L'indice de masse corporelle (IMC) de ces deux patients était de 27 et 24, avec un poids de 77 et 65 kg respectivement.

Un patient ayant débuté le traitement par voie intraveineuse est passé à la forme sous cutanée hebdomadaire sans récurrence inflammatoire (IMC = 29,3 ; poids 99 kg).

Un autre a récidivé lors du passage de la voie intraveineuse vers la voie sous-cutanée : la reprise des perfusions a permis un contrôle de la pathologie (IMC = 37,8 ; poids 98 kg).

#### Traitement local additionnel

Deux patients (6 %) ont bénéficié d'injections intra vitréennes d'implant de dexaméthasone (Ozurdex®) : l'un d'entre eux a bénéficié de trois injections, l'autre d'une injection unique.

Sept patients (21 %) ont bénéficié d'une injection sous-conjonctivale de triamcinolone (Kenacort®) : l'un d'entre eux en a reçu une seconde.

Sept patients (21 %) ont bénéficié d'une chirurgie de la cataracte, bilatérale chez 2 d'entre eux pour un total de 9 yeux. Un patient a également bénéficié d'un pelage de membrane épimaculaire sur un œil.

Parmi les yeux opérés de cataracte, seulement 2 sur 9 avaient reçu un traitement local par injection sous conjonctivale ou intra vitrénne de corticoïdes.

Aucune chirurgie filtrante n'a été nécessaire dans notre cohorte.

### C. DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE AU COURS DU TEMPS

Le suivi de l'acuité visuelle du plus mauvais œil au cours du temps (Figure 19) a permis de mettre en évidence une stabilité de celle-ci passant de 0,4 à 0,3 logMAR à 6 mois ( $p = 0,89$ ) et se maintenant à 0,3 logMAR à 5 ans ( $p = 0,53$ ). Si l'on s'intéresse aux acuités visuelles moyenne de l'œil droit et de l'œil gauche, on observe également une relative stabilité au cours du suivi (Figure 20). Aucun patient n'était en état de cécité légale à sa dernière consultation dans notre cohorte.

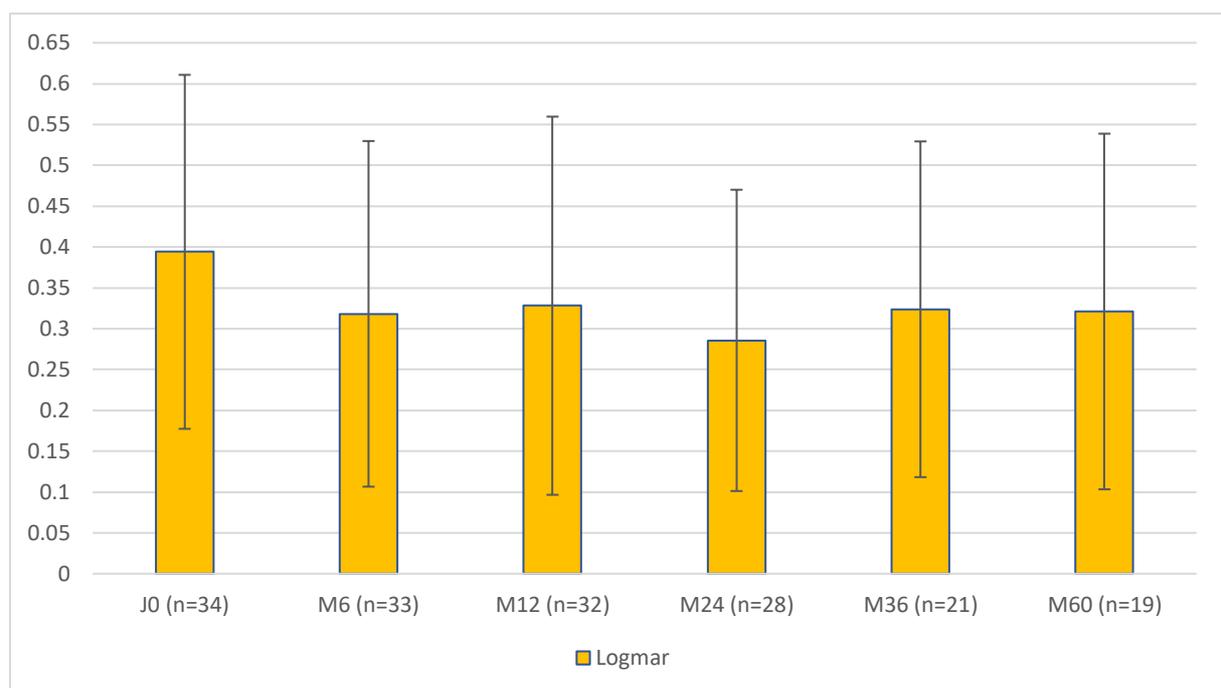


Figure 19. Acuité visuelle moyenne (logMAR) et écart type au cours du temps du plus mauvais œil initialement.

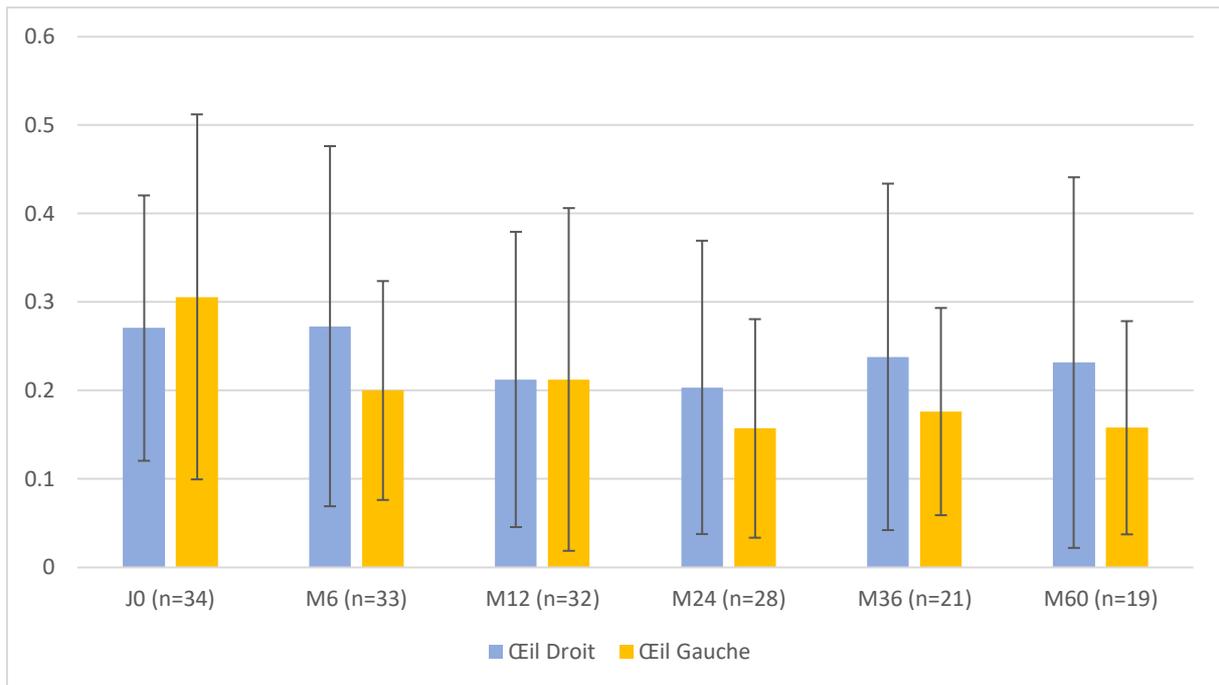


Figure 20. Acuité visuelle moyenne (logMAR) et écart type œil droit et œil gauche au cours du temps

Concernant le Tyndall et la hyalite, les Figures 21 et 22 colligent leur évolution respective au cours du temps œil droit et œil gauche.

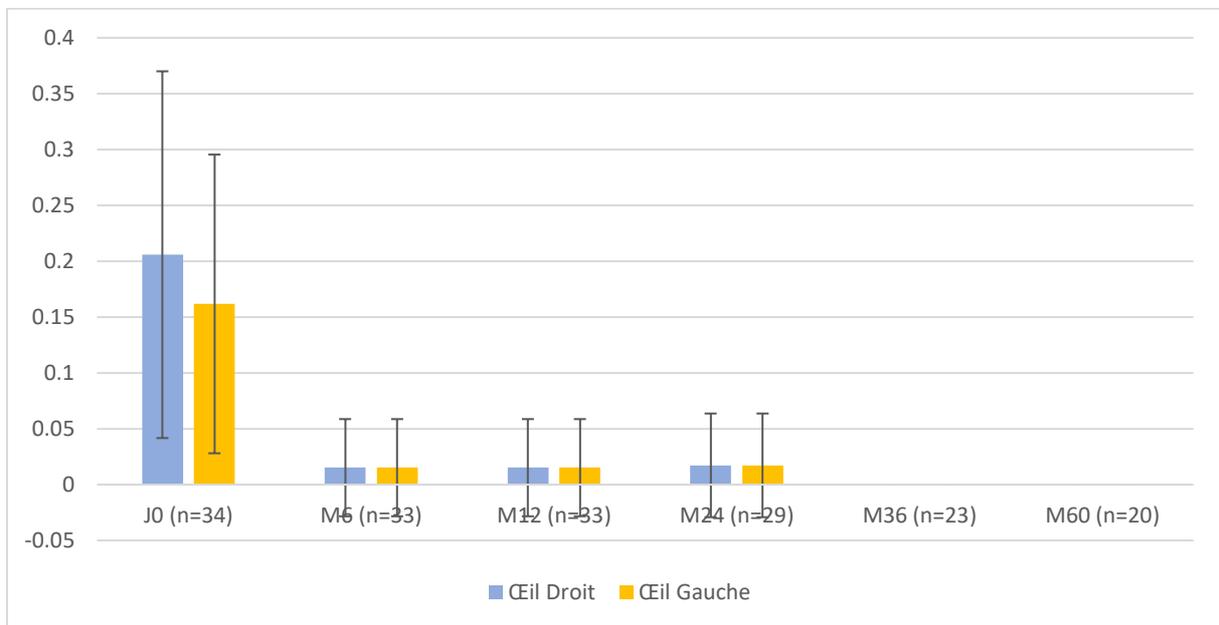
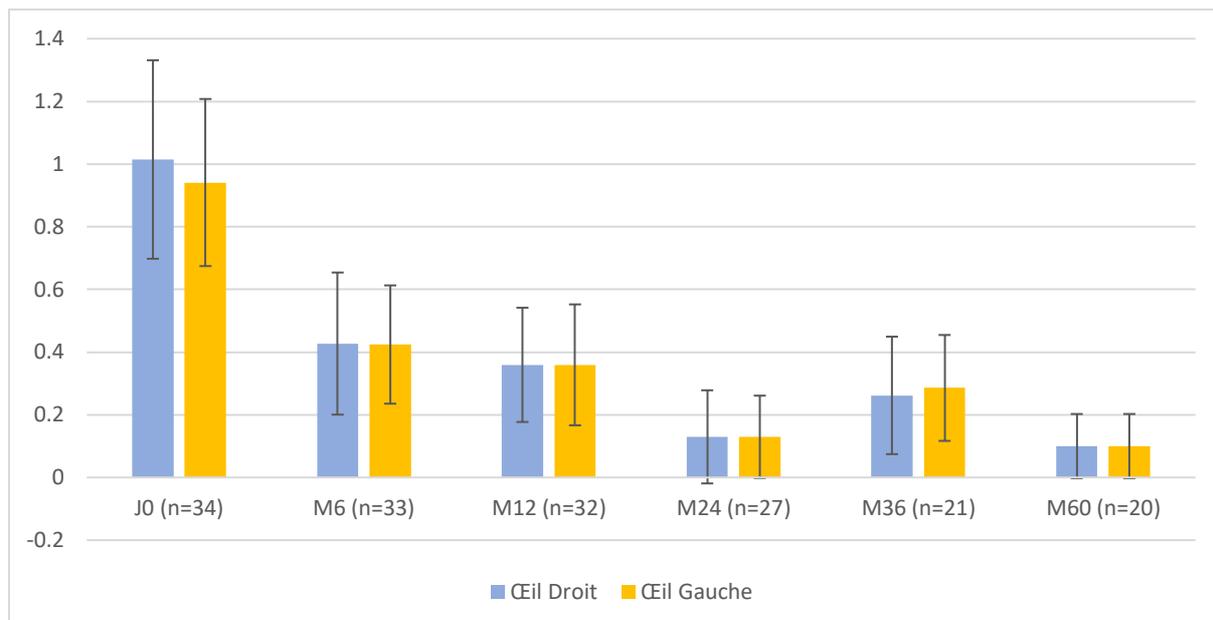


Figure 21. Tyndall de chambre antérieure moyen (en croix) et écart type, œil droit et œil gauche, au cours du temps.



*Figure 22. Inflammation vitrénne moyenne (en croix et écart type), œil droit et œil gauche, au cours du temps.*

L'épaisseur maculaire centrale moyenne du plus mauvais œil au cours du temps (Figure 23) diminuait de 369 microns initialement à 317 microns à 6 mois ( $p = 0,008$ ) puis 297 microns à 5 ans ( $p = 0,17$  sur un effectif de 12 patients). L'évolution de l'épaisseur maculaire centrale œil droit et œil gauche au cours du temps est représentée sur la Figure 24. A 5 ans, parmi les 24 yeux des douze patients encore suivis, un œil montrait une atrophie maculaire en OCT.

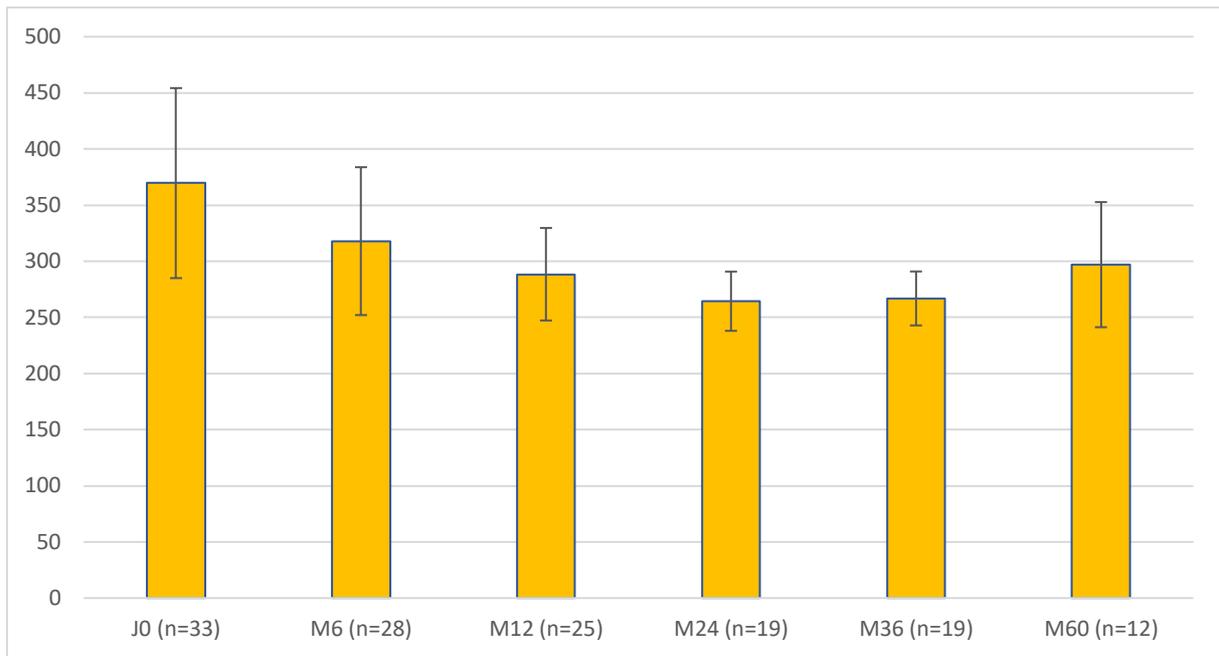


Figure 23. Épaisseur maculaire centrale moyenne en microns du plus mauvais œil initial, au cours du temps

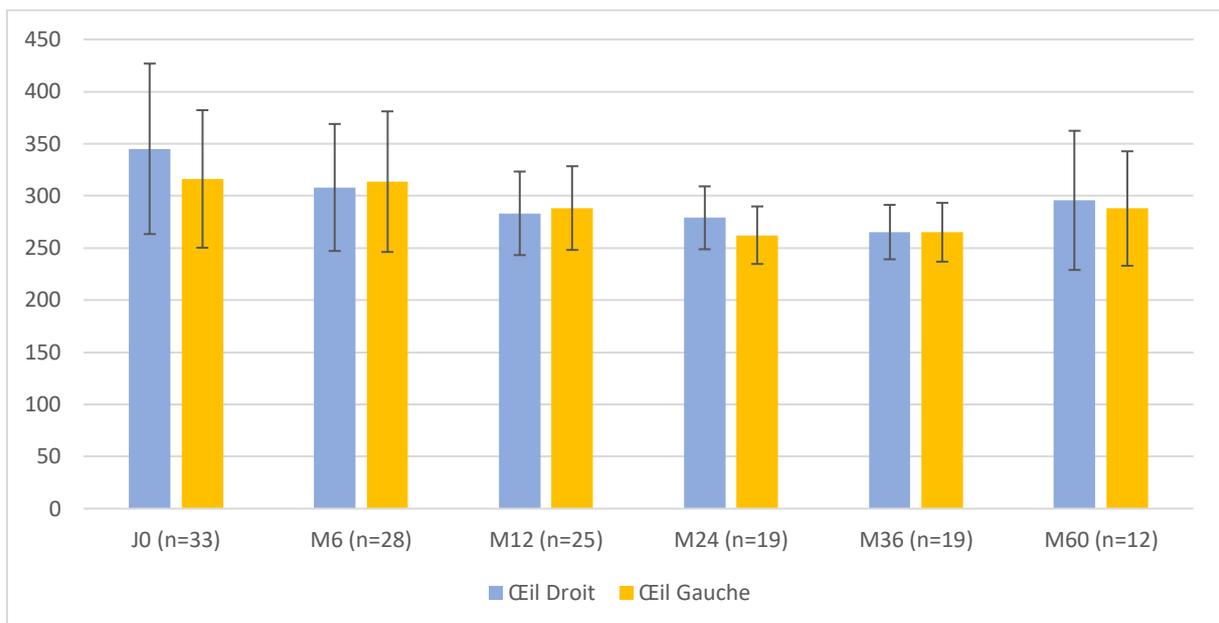


Figure 24. Épaisseur maculaire centrale moyenne en microns, œil droit et œil gauche, au cours du temps.

Nous constatons une amélioration au cours du temps de la déviation moyenne (MD) au champ visuel du plus mauvais œil initialement passant de -9,03 à -6,88 à M6, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,31$  sur un effectif de 18 patients). A 5 ans, le MD moyen du plus mauvais œil initialement était à -3,10 ce qui était significativement mieux qu'initialement ( $p = 0,01$  sur un effectif de 14 patients). Les figures 25 (plus mauvais œil) et 26 (œil droit et œil gauche) schématisent ces évolutions au cours du temps.

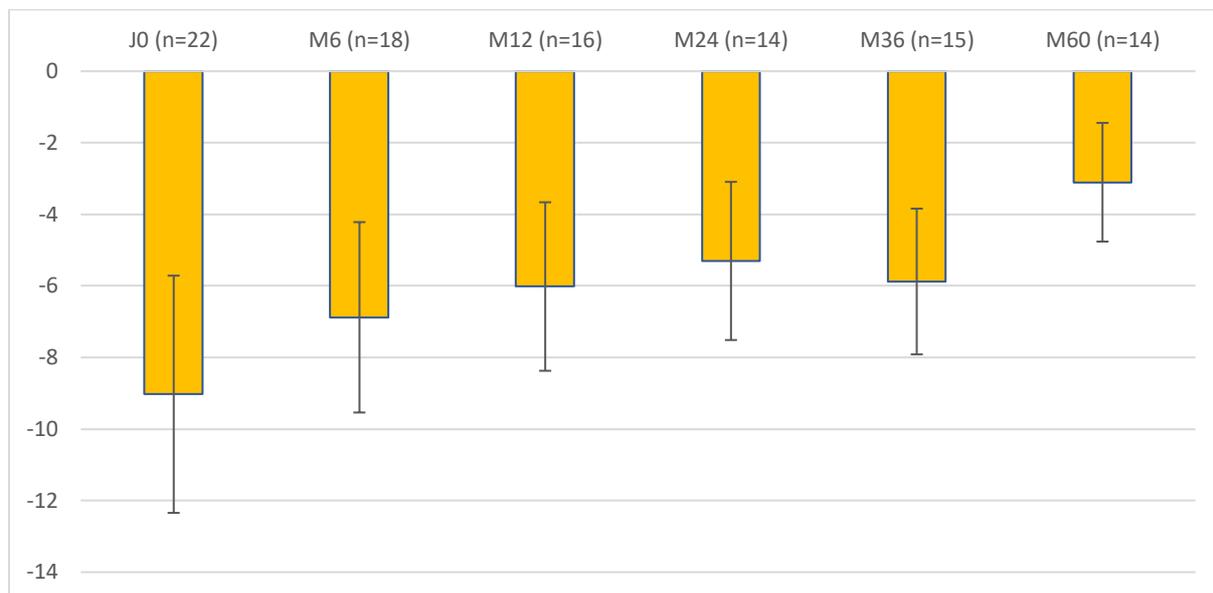


Figure 25. Mean Deviation (MD) moyen au cours du temps du plus mauvais œil initialement.

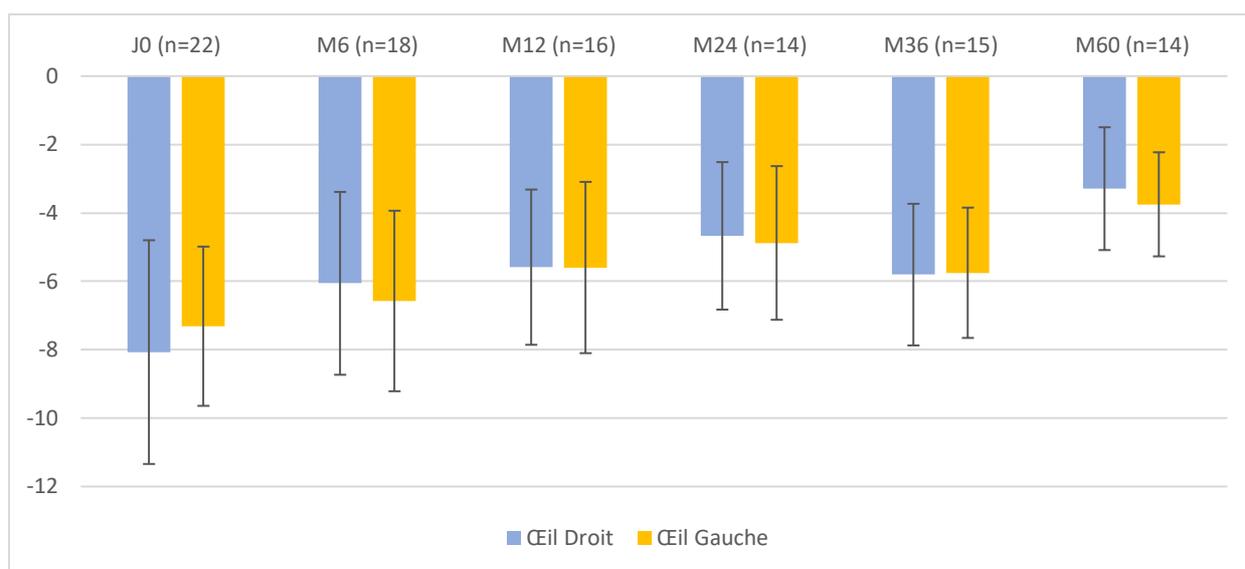


Figure 26. Mean Deviation (MD) moyen au cours du temps, œil droit et œil gauche.

Une chirurgie de membrane épi-maculaire a été nécessaire au cours du suivi chez un patient (3 %).

On constatait la survenue d'un néo-vaisseau choroïdien maculaire chez 1 patient (3 %), traité avec succès par une injection intra vitréenne de bévacizumab et une injection sous conjonctivale de triamcinolone, sans récurrence.

La dose de prednisone moyenne au cours du temps diminuait rapidement au cours de la première année, passant de 68 à 15 mg par jour. Cette dose moyenne était inférieure à 10 mg par jour à partir de la troisième année, sans que l'on n'observe un sevrage total au cours du suivi puisque la dose moyenne quotidienne à 5 ans était à 8,3 mg/j (Figure 27).

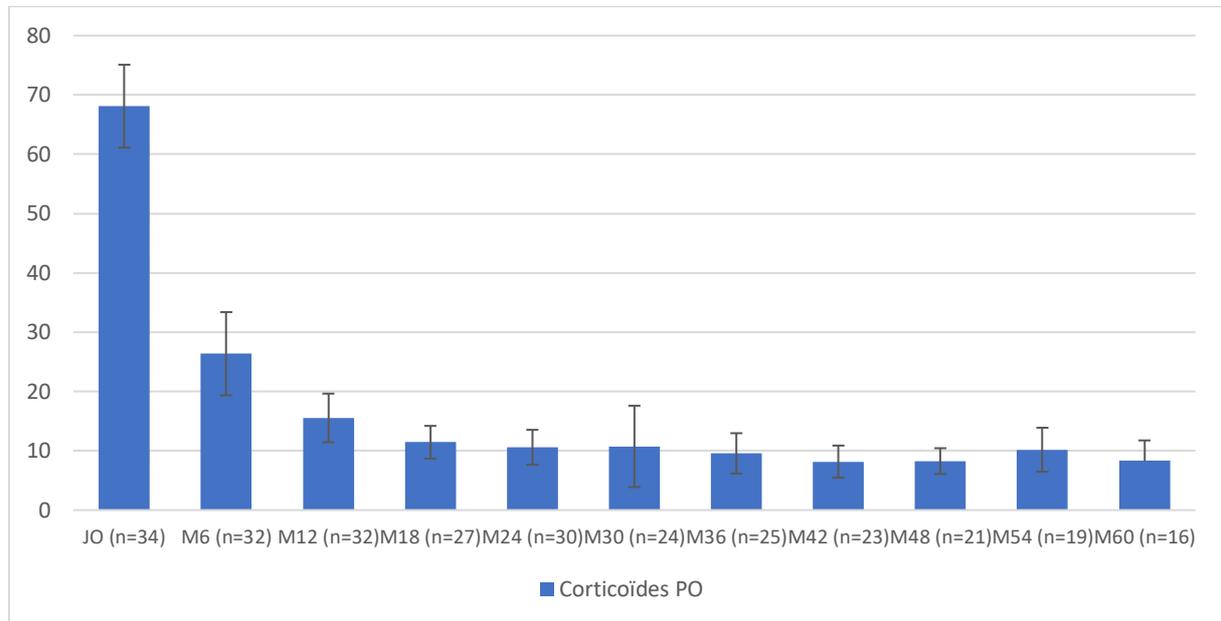


Figure 27. Dose moyenne de prednisone quotidienne en mg, et écart-type, au cours du temps.

#### D. EFFETS INDESIRABLES

##### Effets indésirables oculaires

Une hypertension oculaire a concerné 9/34 (26,5 %) patients. Le traitement était une monothérapie pour 5/9 patients et une bithérapie pour 4/9 patients. Aucune chirurgie filtrante n'a été nécessaire au contrôle de la pression intra oculaire.

Sept patients sur 34 (21 %) ont bénéficié d'une chirurgie de la cataracte, bilatérale chez 2 d'entre eux pour un total de 9 yeux.

Parmi les yeux opérés de cataracte, 2 sur 9 avaient reçu un traitement local par injection sous conjonctivale ou intra vitréenne de corticoïdes.

## Effets indésirables généraux

Concernant les effets indésirables de la corticothérapie, outre les hypertensions oculaires précédemment évoquées, on observait 2 diabètes cortico-induits (6 %), une ostéonécrose mandibulaire (3 %), une obésité (3 %) et une hypertension artérielle (3 %) apparue sous traitement. On constatait également deux patients (6 %) atteints d'ostéoporose sans fracture.

Le MMF (22 patients traités) était associé à un effet indésirable chez 23 % des patients traités. La liste des effets secondaires est résumée dans le Tableau 5. On constatait un évènement indésirable grave sous ce traitement puisqu'une patiente a développé un cancer de l'utérus. Les douleurs lombaires de l'un des patients ont disparu après diminution de la dose quotidienne de 2 à 1,5 g.

**TABLEAU 5** : Effets indésirables survenus chez les 22 patients traités par MMF

Effets indésirables	Nombre	Pourcentage
Malaises invalidants	1	5 %
Inconfort digestif	1	5 %
Sueurs	1	5 %
Douleurs lombaires	1	5 %
Alopécie	1	5 %
Cancer utérin	1	5 %

MMF : Mycophénolate Mofétil

L'interféron (10 patients traités) entraînait un effet indésirable chez 40 % des patients traités, principalement un syndrome pseudo-grippal invalidant au moment de l'injection (2/10), des myalgies (1/10) et une leucopénie (1/10) ayant nécessité la diminution des doses. Du paracétamol était prescrit de façon systématique en préventif du syndrome pseudo-grippal.

Les anti-TNF alpha ont entraîné un effet indésirable chez 5/12 patients (42 %) comme rapportés dans le Tableau 6. Deux évènements indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement : la survenue d'hypersignaux de la substance blanche à l'IRM cérébrale chez un patient, et une intolérance digestive majeure chez un autre.

**TABLEAU 6** : Effets indésirables survenus chez les 12 patients traités par anti-TNF alpha

Effets indésirables	Nombre	Pourcentage
Hypersignaux IRM de la substance blanche	1	8 %
Intolérance digestive	1	8 %
Céphalée	1	8 %
Carcinome basocellulaire cutané	1	8 %
Irritabilité de l'humeur	1	8 %

TNF : *Tumor Necrosis Factor* ; IRM : imagerie par résonance magnétique

Enfin, il est survenu un évènement indésirable chez 3/7 (43 %) des patients traités par tocilizumab. On constatait deux anomalies du bilan lipidique (hypertriglycémie 1/7, hypercholestérolémie 1/7) et un patient souffrant de céphalées. Aucun n'a nécessité l'arrêt du traitement.

#### E. EPARGNE CORTISONIQUE SOUS BIOTHERAPIE

Les seuils de corticodépendance chez les patients ayant reçu du MMF puis un anti-TNF alpha sont colligés dans le Tableau 7. Il existe une réduction statistiquement significative ( $p = 0,08$ ) de la corticodépendance avec une moyenne de corticodépendance à 21,5 mg/jour sous MMF passant à 12,7 mg/jour sous anti-TNF alpha.

De la même façon, les seuils de corticodépendance colligés dans le Tableau 8 concernant les patients ayant eu la séquence MMF puis anti-TNF alpha puis tocilizumab ont permis de mettre en évidence une diminution statistiquement significative de la corticodépendance si l'on compare la moyenne sous MMF à celle sous tocilizumab (24,2 vs 4,8 mg/jour,  $p = 0,003$ ). De façon intéressante, l'instauration du tocilizumab chez ces patients a permis de diminuer significativement la dose de prednisone par rapport à celle nécessaire sous anti-TNF Alpha (13,3 vs 4,8mg/jour,  $p=0,029$ ).

**TABLEAU 7** : Seuils de corticodépendance (en mg de prednisone PO) des patients ayant reçu du MMF puis un anti-TNF alpha

	MMF	Anti-TNF alpha	p value
Patient 1	30	26	-
Patient 2	30	20	-
Patient 3	10	10	-
Patient 4	15	8	-
Patient 5	20	10	-
Patient 6	20	15	-
Patient 7	10	8	-
Patient 8	40	10	-
Patient 9	25	15	-
Patient 10	15	5	-
Seuil moyen de corticodépendance	21,5	12,7	0,008
Écart type	9,7	6,4	-

PO : *per os* ; MMF : mycophénolate mofétil ; anti-TNF alpha : anti *Tumor Necrosis Factor* alpha ; p value obtenu par test T de Student apparié

**TABLEAU 8** : Seuils de corticodépendance (en mg de prednisone PO) des patients ayant reçu MMF puis anti-TNF-alpha puis Tocilizumab

	MMF	Anti-TNF alpha	Tocilizumab	p value
Patient 1	30	20	0	-
Patient 2	10	10	0	-
Patient 3	20	10	7	-
Patient 4	20	15	7	-
Patient 5	40	10	10	-
Patient 6	25	15	5	-
Seuil moyen de corticodépendance	24,2 <sup>a</sup>	13,3 <sup>b</sup>	4,8 <sup>a,b</sup>	<sup>a</sup> 0,003 ; <sup>b</sup> 0,029
Écart type	10,2	4,1	4,1	-

PO : *per os* ; MMF : mycophénolate mofétil ; anti-TNF alpha : anti *Tumor Necrosis Factor* alpha ; p value obtenu par test T de Student apparié avec a : comparaison MMF vs tocilizumab et b : comparaison anti-TNF alpha vs tocilizumab

Un patient a bénéficié de la séquence de traitement interféron alpha 2a puis anti-TNF alpha puis tocilizumab avec là aussi une épargne cortisonique puisque son seuil de corticodépendance était à 60 mg par jour sous interféron puis 30 mg sous anti-TNF alpha puis 0 mg (sevrage complet) sous tocilizumab.

## F. FACTEURS PRONOSTIQUES D'UTILISATION D'UNE BIOTHERAPIE

L'acuité visuelle initiale du plus mauvais œil ne semblait pas corrélée à la nécessité d'utiliser une biothérapie ultérieurement ( $p = 0,99$ ).

De même, la présence d'un œdème maculaire ne préjugait pas de la nécessité d'utilisation d'une biothérapie, que ce soit avec un seuil fixé à 300 ou 500 microns d'épaisseur maculaire centrale ( $p = 0,99$  et  $p = 0,52$  respectivement).

L'âge de début semblait plus jeune pour les patients traités par biothérapie (moyenne 47,1 ans +/- 10,3 ; médiane 46 ans) que pour les autres (moyenne 52,4 ans +/- 10,2 ; médiane 52 ans). Il existait une tendance pour un seuil d'âge à 50 ans : il semblait qu'un âge inférieur à 50 ans soit associé à une plus forte probabilité d'utiliser une biothérapie, sans toutefois atteindre la significativité statistique ( $p = 0,08$ ).

Les données du champ visuel initiales, manquantes chez 33% des patients, ne permettaient pas de tester cette variable pronostique.

On constatait 67% (8/12) des patients avec un œdème papillaire au fond d'œil dans le groupe biothérapie contre 23 % (5/22) des patients dans le groupe n'ayant pas eu de biothérapie. La présence d'un œdème papillaire clinique à la consultation initiale était statistiquement associée à une probabilité plus forte d'utilisation de biothérapie au cours de la prise en charge ( $p = 0,02$  ; OR = 6,35 ; IC [1,14-43,38]). Au contraire, la diffusion papillaire à l'angiographie à la fluorescéine, présente chez 9/12 (75%) patients dans le groupe biothérapie contre 9/22 (40,9%) patients dans le groupe sans biothérapie, n'atteignait pas le seuil de significativité statistique bien qu'il existe une tendance ( $p = 0,07$ ). L'âge au diagnostic était de 44,1 ans (+/- 7,2) dans le groupe avec œdème papillaire clinique contre 54,5 ans (+/- 10,2) dans le groupe sans œdème papillaire ( $p = 0,001$ ).

La présence de taches hypo fluorescentes en ICG n'était pas associée à une plus forte probabilité d'utilisation ultérieure de biothérapie ( $p = 0,99$ ).

## V. DISCUSSION

La BCR est une uvéite rare potentiellement cécitante dont l'évolution est imprévisible, allant de l'œdème maculaire à l'atrophie. Dans cette étude, nous avons obtenu une stabilisation de l'acuité visuelle au cours du temps. Aucun patient n'était en état de cécité légale à la fin de son suivi.

Les divers profils évolutifs de la BCR rendent la standardisation du traitement difficile et il existe peu d'études dans la littérature ayant mis en évidence des facteurs pronostiques. La prise en charge thérapeutique n'est pas standardisée. Le traitement d'épargne cortisonique est tout l'enjeu dans cette pathologie chronique où il est difficile d'arrêter la corticothérapie une fois débutée. Cependant, il n'existe aucune étude comparant les différents immunosuppresseurs conventionnels entre eux, les immunosuppresseurs avec les biothérapies ou encore les différentes biothérapies entre elles. L'attitude actuelle est donc d'utiliser en première intention un immunosuppresseur et le mycofénoolate mofétil est le traitement de choix dans la BCR. Or, un certain nombre de patients conserveront un niveau de corticodépendance élevé sous ce traitement et nécessiteront l'introduction d'une biothérapie : ils auront reçu une corticothérapie à dose importante pendant plusieurs mois faute d'un traitement d'épargne cortisonique plus efficace instauré précocement.

L'objectif de cette étude était de mettre en évidence des facteurs pronostiques de recours à une biothérapie afin de gagner du temps dans la prise en charge de ces patients. L'œdème papillaire au fond d'œil est apparu comme un tel facteur pronostic. Il existait en outre une tendance sans significativité statistique ( $p = 0,08$ ) pour un seuil d'âge inférieur à 50 ans au début de la maladie.

Nous discuterons nos principaux résultats et les comparerons aux données de la littérature dans la suite de ce travail.

## A. FACTEURS PRONOSTIQUES DE RECOURS A UNE BIOTHERAPIE

Peu d'études dans la littérature s'intéressent aux facteurs pronostiques dans la BCR. Nous avons montré que la présence d'un œdème papillaire initial au fond d'œil était un facteur prédictif de recours à une biothérapie : l'œdème papillaire pourrait être le marqueur d'une inflammation oculaire majeure que le traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs ne permettra pas à lui seul de juguler. De façon intéressante, l'âge au diagnostic était significativement plus jeune dans le groupe avec œdème papillaire (44,1 ans vs 54,5 ans ;  $p = 0,001$ ). Ceci nous conduit à supposer que la forme clinique de BCR varie en fonction de l'âge de début, l'œdème papillaire étant plutôt l'apanage des formes du sujet jeune, plus agressives que les formes de début tardif. Ainsi, Touhami *et al.* ont montré que plus l'âge de début était précoce, plus le pronostic visuel final était mauvais, et cela indépendamment de la durée d'évolution de la maladie.<sup>19</sup> Nous avons également constaté qu'un seuil d'âge inférieur à 50 ans au début de la maladie semblait prédictif de la nécessité d'utilisation d'une biothérapie ( $p = 0,08$ ).

Dans l'étude de Touhami *et al.*, un tableau initialement très inflammatoire (hyalite supérieure ou égale à 2 croix, œdème maculaire en OCT, diffusion maculaire en angiographie à la fluorescéine) était associé à un meilleur pronostic visuel final.<sup>19</sup> Ceci pourrait s'expliquer par une introduction plus précoce d'un traitement par corticoïdes devant un tableau cliniquement bruyant qui alerte l'ophtalmologiste mais aussi par un tableau clinique pris en charge plus tôt, avant l'évolution vers l'atrophie. En effet, dans cette même étude, les patients en rémission avaient bénéficié d'une corticothérapie systémique plus rapidement que ceux toujours inflammatoires à la fin de la prise en charge, sans significativité statistique cependant.

La présence d'un œdème papillaire initial ou d'une papillite angiographique n'étaient pas des facteurs pronostics statistiquement significatifs dans cette même étude, contrairement à ce que nous avons constaté. Cependant, le critère de jugement principal de Touhami était la rémission finale sous traitement (disparition de l'inflammation oculaire clinique et angiographique, disparition de l'œdème maculaire en OCT, stabilisation du champ visuel) alors que notre critère de jugement principal était l'utilisation d'une biothérapie : or, aucun patient de l'étude de Touhami n'a reçu de biothérapie. Ceci limite quelque peu la comparaison de nos résultats. En effet, avec un critère de jugement principal basé sur la rémission de l'activité

inflammatoire, l'absence d'utilisation de biothérapie permet d'émettre l'hypothèse qu'une partie des patients n'étant pas en rémission dans l'étude l'auraient été via l'utilisation d'une biothérapie.

Seules deux études s'intéressent à la valeur pronostique du champ visuel dans la BCR, : Silpa-Archa *et al.* ont décrit une valeur pronostique péjorative de la valeur du MD initial en champ visuel bleu jaune (SITA SWAP) en terme de MD final et de valeur du flickers 30 Hertz finale.<sup>87</sup> Touhami *et al.* n'ont pas constaté de valeur pronostique du MD initial au champ visuel 24-2.<sup>19</sup>

Concernant la valeur pronostique de la thérapeutique entreprise, Oh *et al.* avaient suggéré que les traitements intermittents des rechutes inflammatoires patentées étaient associées à un plus mauvais pronostic visuel final, en terme d'acuité visuelle, de champ visuel et d'électrorétinogramme.<sup>68</sup> T Tomkins-Netzer *et al.* ont également décrit une dégradation du champ visuel chez les patients traités de façon brève ou intermittente.<sup>127</sup> L'absence de traitement au long cours apparait donc comme un facteur pronostique péjoratif pour la fonction visuelle dans la BCR.

## B. CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE INITIALE

Les caractéristiques démographiques de notre cohorte étaient globalement comparables à celles des études de la littérature. L'âge moyen au diagnostic était de 50,5 ans soit légèrement inférieur à l'âge moyen de 53 ans constaté dans la large série de Shah.<sup>11</sup> Le sex-ratio était à 1 alors que la littérature rapporte une légère prédominance féminine autour de 55%.<sup>21</sup> Quarante-vingt-dix-sept pourcents des patients étaient caucasiens en accord avec la littérature. La comorbidité principale au diagnostic était l'hypertension artérielle chez 29% des patients, comparable à la prévalence de 30% estimée dans la population française d'après la HAS.<sup>128</sup>

L'acuité visuelle moyenne initiale était à 5/10 dans les deux yeux avec une durée moyenne d'évolution des symptômes avant la première consultation à 7,6 mois. Touhami *et al.* ont spécifiquement étudié la relation entre l'acuité visuelle à la première consultation et la sévérité de la pathologie dans une étude en 2015 : l'acuité visuelle moyenne de l'œil droit était à 6/10 et celle de l'œil gauche à 5/10 après une durée d'évolution moyenne de 2,8 ans.<sup>31</sup>

L'acuité visuelle moyenne de notre cohorte est comparable à ces valeurs, après une durée d'évolution de la pathologie plus courte cependant.

Le Tyndall moyen initial était minime, à 0,2 croix œil droit et 0,16 croix œil gauche, constatation classique dans la BCR. La hyalite moyenne initiale était de 1 croix œil droit et 0,5 croix œil gauche et aucun patient n'avait un vitré calme. Dans l'étude de Monnet *et al.*, 47,5% des 80 patients n'avaient pas de hyalite initialement, 50,1 % avaient une hyalite inférieure ou égale à 1 croix et 2,5 % supérieur ou égale à 2 croix.<sup>37</sup>

Il existait un œdème maculaire au diagnostic en OCT chez 45% des patients dans notre étude, soit une fréquence un peu plus importante que les 34 % rapportés dans l'étude de Monnet.<sup>41</sup> L'œdème papillaire au fond d'œil était constaté dans 38% des cas, valeur supérieure à celle de la revue de la littérature de Shah où la proportion variait entre 24 et 28% des cas, avec toutefois des patients inclus à différents stades de leur pathologie.<sup>11</sup> Considérant la proportion d'œdème maculaire et d'œdème papillaire de notre cohorte, nos patients semblaient souffrir de BCR dans une forme plus inflammatoire que dans la littérature.

Le MD initial était altéré chez tous les patients pour lesquels le champ visuel était disponible avec une valeur moyenne à -8,07 œil droit et -7,31 œil gauche. Gordon a également étudié les données initiales du champ visuel dans la BCR avec une valeur moyenne de MD à -5,86 au diagnostic.<sup>71</sup> Là encore, nos patients semblaient souffrir d'une atteinte initiale plus sévère que ce qui est rapporté dans la littérature.

### C. EVOLUTION AU COURS DU TEMPS

L'acuité visuelle était stable au cours du temps avec une moyenne à 5 ans à 0,32 logMAR soit 5/10 au plus mauvais œil. Aucun patient n'était en état de cécité légale (acuité visuelle inférieure à 1/20 au meilleur œil) au terme de son suivi. Dans la large revue de la littérature de Shah en 2005, 9,8% des patients était légalement aveugles au terme de leur suivi. En 15 ans, le pronostic de la pathologie a évolué favorablement, probablement en raison d'un diagnostic plus précoce et d'une prise en charge plus active. Dans une revue de la littérature récente, Papadia *et al.* ont bien décrit le changement de paradigme survenu au détour des

années 2000 dans la prise en charge de la BCR.<sup>129</sup> Dans les années 80, la pathologie était considérée comme d'évolution bénigne en raison d'une acuité visuelle longtemps conservée et ne nécessitant qu'un traitement local dans la plupart des cas.<sup>129</sup> Les données sur l'utilité du suivi par champ visuel et sur les atteintes de l'électrorétinogramme ont permis d'objectiver une dégradation de la fonction visuelle au cours du temps en dépit d'une préservation de l'acuité visuelle.<sup>68,130</sup> Au début des années 2000, Oh *et al.* rapportent l'inefficacité de traitements locaux intermittents pour prévenir la détérioration de la fonction visuelle, notamment de l'électrorétinogramme, et suggère l'utilisation de traitements systémiques de façon prolongée pour lutter contre ce phénomène.<sup>68</sup> Actuellement, la nécessité d'un traitement systémique dans la BCR semble faire consensus : ceci pourrait expliquer l'amélioration du pronostic visuel des patients comme nous le constatons dans notre étude.

De façon similaire, nous observons une amélioration significative à 5 ans de la déviation moyenne au champ visuel. Ceci est le reflet d'une réversibilité des atteintes campimétriques sous traitement efficace comme cela a été rapporté dans la littérature.<sup>69</sup>

Nos bons résultats fonctionnels sur l'acuité visuelle et le champ visuel peuvent correspondre à des patients vus précocement dans l'évolution de leur pathologie, limitant ainsi les formes atrophiques d'emblée irréversibles.

#### D. EPARGNE CORTISONIQUE SOUS BIOTHERAPIE

La dose moyenne de prednisone PO à 5 ans de suivi était à 8,3 mg par jour tous groupes confondus.

L'instauration d'un anti-TNF Alpha chez 12 patients a permis une diminution significative du seuil moyen de corticodépendance par rapport au MMF.

Les études VISUAL I et II ayant permis l'obtention d'AMM pour l'adalimumab dans les uvéites non antérieures n'explicitaient pas les doses de corticoïdes avant et après introduction de la biothérapie.<sup>114,115</sup> L'étude VISUAL III, prolongement des deux précédentes incluant 371 patients dont 51 BCR, a mis en évidence une diminution de la dose quotidienne de prednisone

nécessaire au contrôle de l'inflammation, passant de 13,6 à 2,6 mg/jour dans le groupe « uvéite active ». <sup>131</sup> Un effet d'épargne cortisonique a été décrit dans plusieurs autres études sur les anti-TNF alpha dans les uvéites, comme l'a très bien montré la revue de la littérature effectuée par Leclercq *et al.* <sup>132</sup> Nous constatons que notre seuil de corticodépendance sous anti-TNF alpha était de 12,7 mg/jour de prednisone contre 2,6 mg/jour dans l'étude VISUAL III. Ceci peut s'expliquer par la spécificité de la BCR, dont le sevrage de toute thérapeutique s'avère difficile et non standardisé, caractérisé par des rechutes à l'arrêt des traitements. <sup>133</sup> En outre, le seuil de 12,7 mg/jour tient compte des 7 patients sur 12 (58,3%) qui n'étaient pas contrôlés sous anti-TNF alpha et ont nécessité l'utilisation de tocilizumab : ceci conduit donc à une surestimation de ce seuil de corticodépendance.

Artornsombudh *et al.* se sont intéressés à l'infliximab dans la BCR avec un effet d'épargne cortisonique chez 100% des 15 patients encore suivis à 1 an ; 7 de ces patients recevaient un autre immunosuppresseur en association à l'infliximab. <sup>134</sup> Il n'était pas précisé la dose de prednisone avant et après l'introduction de l'anti-TNF Alpha dans cette étude. Dans notre étude, la corticodépendance moyenne diminuait de 21,5 à 12,7 mg par jour de prednisone après introduction des anti-TNF alpha. Cependant, aucun patient ne parvenait à être sevré totalement en corticoïdes sous anti-TNF alpha.

Dans notre étude, le tocilizumab a également permis une réduction significative de ce seuil, que ce soit comparé au MMF ou aux anti-TNF alpha.

Dans l'étude STOP, étude de référence sur le tocilizumab dans les uvéites, il était observé une épargne cortisonique, la dose de prednisone moyenne passant de 15,9 à 3,1 mg/jour après un an de traitement par tocilizumab. Parmi les 25 patients de l'étude, 19 avaient auparavant été traités par un anti-TNF alpha, comme c'est le cas des patients de notre cohorte.

Papo *et al.* ont également constaté une diminution de la corticodépendance dans une série de 8 patients donc 1 BCR après instauration du tocilizumab : la dose moyenne de corticoïdes passait de 16 à 10 mg par jour de prednisone. <sup>135</sup> Six patients étaient traités par un immunosuppresseur conventionnel en plus du traitement par tocilizumab, à la différence de nos patients qui ne recevaient que du tocilizumab.

Calvo-Rio *et al* ont rapporté deux cas de BCR traités par tocilizumab après avoir reçu plusieurs lignes de traitement. Ils ont observé un sevrage complet en corticoïdes chez leurs deux patients mais ils recevaient un immunosuppresseur en association au tocilizumab (l'un de la ciclosporine A, l'autre de l'azathioprine).<sup>136</sup> L'étude rouennaise de Leclercq *et al.* rapportait deux cas de BCR avec œdème maculaire réfractaire pour l'un au traitement par interféron alpha 2a et anti-TNF alpha, pour l'autre par MMF puis interféron alpha 2a puis anti-TNF alpha. Ces deux patients ont également été inclus dans notre étude. L'effet d'épargne cortisonique était déjà constaté chez ces patients.

Avec les 7 patients de notre étude, nous présentons la plus large cohorte de BCR sous tocilizumab. De façon intéressante, 3 patients ont été totalement sevrés en corticoïdes sous ce traitement, alors qu'aucun autre patient de notre étude n'a pu l'être. Parmi les cas rapportés de BCR traités par tocilizumab pour lesquels les données de corticodépendance sont disponibles, on note trois cas de sevrage complet en corticoïdes sous tocilizumab en monothérapie et deux autres cas de sevrage sous tocilizumab associé à un immunosuppresseur (Tableau 9). Le tocilizumab pourrait donc être utile pour le sevrage en corticoïdes qui s'avère complexe dans la BCR. Il serait particulièrement intéressant chez les patients souffrant d'effets indésirables oculaires (glaucome) ou généraux des corticoïdes.

**TABLEAU 9** : Revue de la littérature des seuils de corticodépendance sous tocilizumab chez des patients atteints de birdshot

	Nombre de cas	Traitement associé	Seuil de prednisone (mg)
Muselier <i>et al.</i> <sup>137</sup>	1	Aucun	7 <b>0</b>
Adàn <i>et al.</i> <sup>138</sup>	3	Aucun	5 7,5 <b>0</b>
Mesquida <i>et al.</i> (2014) <sup>139</sup>	3	Aucun	2,5 5 <b>0</b>
Mesquida <i>et al.</i> (2017) <sup>140</sup>	2	Aucun	2,5 <b>0</b>
Calvo Rio <i>et al.</i> <sup>136</sup>	2	Ciclosporine A Azathioprine	<b>0</b> <b>0</b>
Leclerq <i>et al.</i> <sup>119</sup>	2	Aucun	8 9
			<b>0</b>
			<b>0</b>
			<b>0</b>
Goupillou <i>et al.</i> (Notre étude)	7	Aucun	5 7 7 10

#### E. TOCILIZUMAB INTRAVEINEUX vs SOUS CUTANE : EXISTE-T-IL UNE DIFFERENCE D'EFFICACITE ?

Nous avons constaté 3 échecs de traitement par tocilizumab sous cutané (SC) à la dose hebdomadaire de 162 mg chez des patients ayant ensuite bien répondu à la forme intraveineuse (IV) à 8 mg/kg toutes les 4 semaines. Parmi ces trois patients, 2 étaient en surpoids dont un obèse stade II (IMC = 27 ; poids = 77 kg / IMC = 37,8 ; poids = 98 kg) mais 1 avait un IMC normal (IMC = 24 ; poids = 65 kg).

Burmester a rapporté l'absence de différence en termes d'efficacité dans le traitement de polyarthrites rhumatoïdes sévères entre les deux voies d'administration.<sup>120</sup> Il constatait même une concentration plasmatique résiduelle de tocilizumab à 24 semaines supérieure dans le groupe SC. En revanche, la concentration plasmatique maximale après traitement était quatre fois supérieure dans le groupe tocilizumab IV (233 µg/mL IV vs 52,7 µg/mL SC). Cette différence entre concentration maximale et résiduelle suivant la voie d'administration

a également été rapportée dans l'étude d'Abdallah, compilant les données de Burmester avec celle d'une étude similaire dans la polyarthrite rhumatoïde (Figure 28).<sup>141</sup>

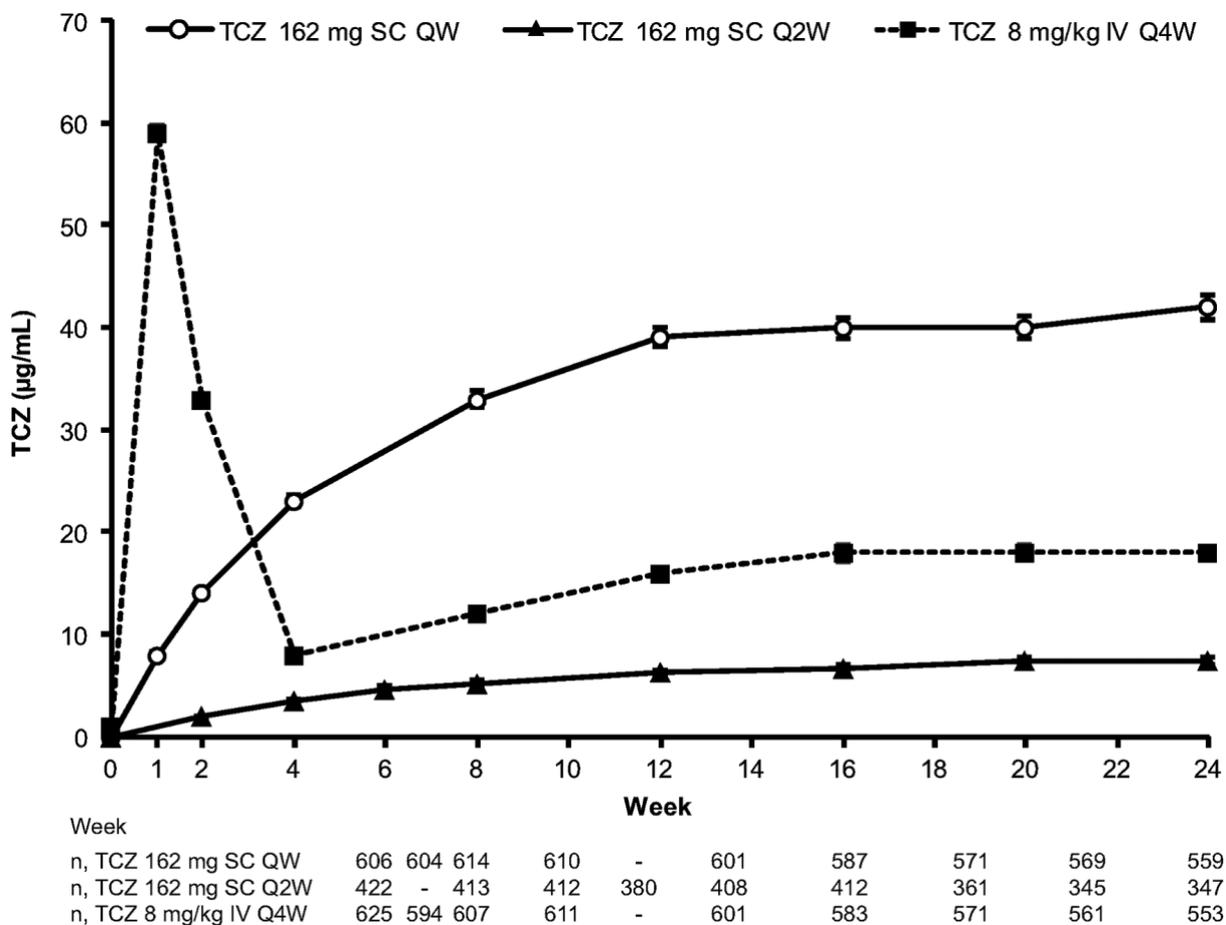


Figure 28. Concentration plasmatique de tocilizumab en µg/mL au cours du temps, suivant la voie et la fréquence d'administration.

Notez le pic de concentration initiale obtenue par la voie IV.

TCZ : tocilizumab ; SC : sous cutané ; QW : administration hebdomadaire ; Q2W : administration toutes les 2 semaines ; Q4W : administration toutes les 4 semaines. D'après Abdallah et al.<sup>141</sup>

L'indice de masse corporelle et plus particulièrement le poids semblent être des éléments de réponse concernant les différences d'efficacité entre la voie sous cutanée et la voie IV. En effet, Arad et al. ont rapporté une efficacité du tocilizumab SC inversement proportionnelle au poids du patient dans la polyarthrite rhumatoïde.<sup>142</sup>

La seule étude dans la littérature s'intéressant à cette dualité SC vs IV dans les uvéites concerne l'arthrite juvénile idiopathique : Quesada-Masachs et al. ont en effet rapporté 4

récidives inflammatoires sous tocilizumab SC alors que les patients étaient parfaitement contrôlés sous tocilizumab IV.<sup>143</sup> L'IMC des patients n'est pas précisé dans cette étude.

Au regard des données de la littérature et des résultats de notre étude, il semble que l'indice de masse corporelle puisse être une explication de l'échec de la voie SC : la dose unique de 162 mg par semaine ne tient en effet pas compte du poids corporel et la concentration plasmatique obtenue pourrait s'en trouver impactée. Cependant, les études de pharmacocinétique rapportent des concentrations résiduelles supérieures par voie SC versus IV. Il existe en revanche un pic de concentration juste après l'administration IV. Ce pic de concentration est peut-être la clé de la meilleure efficacité de la voie IV : il pourrait permettre une meilleure concentration dans le tissu cible oculaire, permettant de juguler la cascade inflammatoire en lien avec l'IL-6. A l'inverse la concentration obtenue par voie SC, plutôt stable mais sans pic pourrait conduire à une concentration oculaire trop faible tout au long du traitement ne permettant pas de juguler la cascade inflammatoire. Ainsi, peut être existe-t-il un **seuil** de concentration plasmatique à obtenir pour agir efficacement au niveau oculaire. Les patients en surpoids n'atteindraient jamais ce seuil en raison d'un volume de distribution plus grand.

Pour des raisons inconnues, un patient au poids normal (IMC = 24 ; poids 65 kg) n'a pas répondu au traitement SC et au contraire, un patient en surpoids (IMC = 29,3 ; poids 99 kg) est passé de la voie IV à la voie SC sans récurrence. L'IMC n'explique pas à lui seul les différences de réponses au traitement.

L'inefficacité de la voie sous cutanée pourrait également être en lien avec une inobservance thérapeutique : le dosage des concentrations résiduelles de tocilizumab semble judicieux pour s'assurer de l'observance avant toute modification thérapeutique. Cependant, la concentration plasmatique cible à obtenir pour juguler l'inflammation oculaire est actuellement inconnue.

## F. LIMITES DE L'ETUDE

Le caractère rétrospectif et monocentrique de notre étude est une des limites de ce travail.

Nous avons exclu les patients ayant refusé de prendre un traitement systémique car nous considérons qu'un tel traitement est indiqué chez quasi tous les patients atteints de BCR : ceci aurait faussé nos valeurs pronostiques concernant l'utilisation d'une biothérapie. Le traitement local uniquement semble avoir une faible place dans la BCR puisqu'il conduisait à des retards d'instauration de traitement systémique adapté chez 5/8 patients (63%) dans l'étude de Lages.<sup>100</sup> On a par ailleurs montré que les traitements intermittents n'empêchaient pas la dégradation du champ visuel et de l'ERG.<sup>68</sup> Cependant, notre démarche constitue un biais de sélection et il aurait été intéressant de connaître le devenir de ces patients initialement exclus.

Les données initiales du champ visuel étaient manquantes chez 33% des patients ce qui ne nous a pas permis de tester cette variable pronostique. Silpa-Archa *et al.* ont décrit une valeur pronostique péjorative de la valeur du MD en champ visuel bleu jaune en termes de MD final et de valeur du flickers 30 Hertz finale. Inversement, Touhami *et al.* n'ont pas constaté de valeur pronostique du MD en champ visuel automatisé 24-2 en termes de rémission finale.

La réalisation d'électrorétinogrammes pour les patients atteints de BCR n'est pas aisée dans notre centre. Or, la littérature est riche concernant l'intérêt de l'ERG dans le suivi de la BCR.<sup>78,80</sup> Touhami *et al.* n'étaient cependant pas parvenu à déterminer des facteurs électrophysiologiques pronostiques dans la BCR.<sup>19</sup>

L'œdème papillaire au fond d'œil est apparu comme un facteur prédictif de recours à une biothérapie en analyse univariée. Nous n'avons pas réalisé d'analyse multivariée en raison du faible échantillon de notre étude. En outre, l'évaluation du fond d'œil est soumise à une subjectivité même s'il existe également une tendance statistique pour la présence d'une diffusion papillaire angiographique., examen plus objectif.

## VI. CONCLUSION : VERS UN NOUVEAU SCHEMA THERAPEUTIQUE ?

La BCR est une pathologie insidieuse pouvant conduire à des atteintes fonctionnelles sévères et irréversibles. Sa prise en charge n'est pas standardisée. La mise en évidence de facteurs prédictifs de recours aux biothérapies est nécessaire pour améliorer le pronostic des patients. En effet, l'enjeu de l'épargne cortisonique est primordial dans cette pathologie chronique pour laquelle un traitement long est nécessaire.

La présence d'un œdème papillaire au fond d'œil initialement, d'autant plus chez un patient jeune, devra interroger le clinicien sur l'opportunité d'instaurer une biothérapie comme traitement d'épargne cortisonique en première intention. Le tocilizumab, parce qu'il a permis le sevrage total en corticoïdes de plusieurs patients de notre étude, semble être à privilégier chez les patients souffrant d'effets secondaires cortico-induits.

D'autres études de plus grandes ampleurs sont nécessaires afin de confirmer nos résultats.

Nous proposons un schéma thérapeutique de prise en charge de la BCR dans la Figure 29.

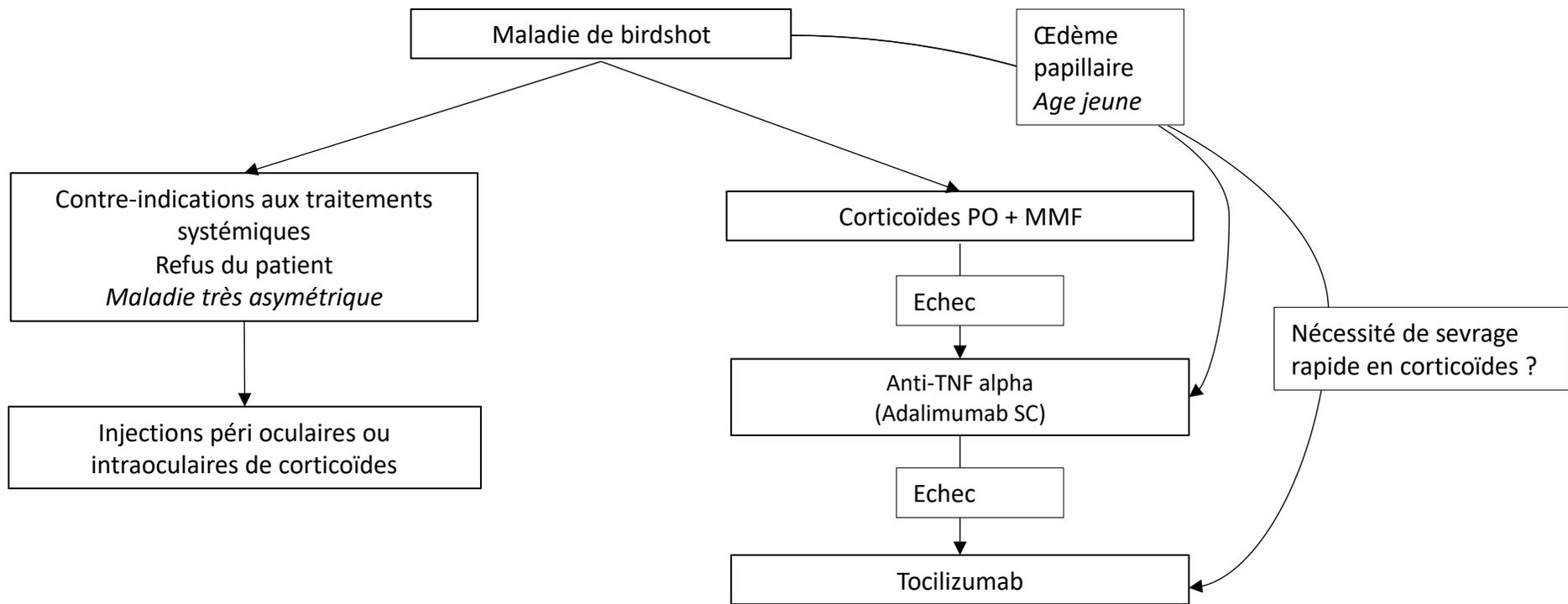


Figure 29. Proposition de schéma thérapeutique dans la maladie de birdshot.  
 PO : Per Os ; MMF : Mycophénolate Mofétil ; SC : Sous cutané ; IV : Intra Veineux

## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Ryan SJ, Maumenee AE. Birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol*. 1980;89(1):31-45. doi:10.1016/0002-9394(80)90226-3
2. Gass JD. Vitiliginous chorioretinitis. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(10):1778-1787. doi:10.1001/archophth.1981.03930020652006
3. Oosterhuis JA, Baarsma GS, Polak BC. Birdshot chorioretinopathy--vitiliginous chorioretinitis. *Int Ophthalmol*. 1982;5(3):137-144. doi:10.1007/BF00149142
4. Nussenblatt RB, Mittal KK, Ryan S, Green WR, Maumenee AE. Birdshot retinochoroidopathy associated with HLA-A29 antigen and immune responsiveness to retinal S-antigen. *Am J Ophthalmol*. 1982;94(2):147-158. doi:10.1016/0002-9394(82)90069-1
5. Kuiper J, Rothova A, de Boer J, Radstake T. The immunopathogenesis of birdshot chorioretinopathy; a bird of many feathers. *Prog Retin Eye Res*. 2015;44:99-110. doi:10.1016/j.preteyeres.2014.11.003
6. Szpak Y, Vieville JC, Tabary T, Naud MC, Chopin M, Edelson C, Cohen JH, Dausset J, de Kozak Y, Pla M. Spontaneous retinopathy in HLA-A29 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(5):2572-2576. doi:10.1073/pnas.051595998
7. Mattapallil MJ, Wawrousek EF, Chan C-C, Zhao H, Roychoudhury J, Ferguson TA, Caspi RR. The Rd8 mutation of the *Crb1* gene is present in vendor lines of C57BL/6N mice and embryonic stem cells, and confounds ocular induced mutant phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):2921-2927. doi:10.1167/iovs.12-9662
8. Kuiper JJW, Van Setten J, Ripke S, Van 't Slot R, Mulder F, Missotten T, Baarsma GS, Francioli LC, Pulit SL, De Kovel CGF, Ten Dam-Van Loon N, Den Hollander AI, Huis in het Veld P, Hoyng CB, Cordero-Coma M, Martín J, Llorenç V, Arya B, Thomas D, Bakker SC, Ophoff RA, Rothova A, De Bakker PIW, Mutis T, Koeleman BPC. A genome-wide association study identifies a functional ERAP2 haplotype associated with birdshot chorioretinopathy. *Hum Mol Genet*. 2014;23(22):6081-6087. doi:10.1093/hmg/ddu307
9. Levinson RD, Du Z, Luo L, Monnet D, Tabary T, Brezin AP, Zhao L, Gjertson DW, Holland GN, Reed EF, Cohen JHM, Rajalingam R. Combination of KIR and HLA gene variants augments the risk of developing birdshot chorioretinopathy in HLA-A\*29-positive individuals. *Genes Immun*. 2008;9(3):249-258. doi:10.1038/gene.2008.13
10. Minos E, Barry RJ, Southworth S, Folkard A, Murray PI, Duker JS, Keane PA, Denniston AK. Birdshot chorioretinopathy: current knowledge and new concepts in pathophysiology, diagnosis, monitoring and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):61. doi:10.1186/s13023-016-0429-8
11. Shah KH, Levinson RD, Yu F, Goldhardt R, Gordon LK, Gonzales CR, Heckenlively JR, Kappel PJ, Holland GN. Birdshot chorioretinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(6):519-541. doi:10.1016/j.survophthal.2005.08.004
12. Gray CF, Quill S, Compton M, McAvoy CE, Williams MA. Epidemiology of Adult Uveitis in a Northern Ireland Tertiary Referral Centre. *Ulster Med J*. 2019;88(3):170-173.
13. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Keller J, Molins B, Espinosa G, Hernandez MV, Gonzalez-Martín J, Adán A. Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(6):561-567. doi:10.1111/aos.12675
14. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(4):332-336. doi:10.1136/bjo.80.4.332
15. Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, Akova YA, Messmer EM, D'Amico DJ, Foster CS. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol*.

- 1996;114(5):593-599. doi:10.1001/archopht.1996.01100130585016
16. Jones NP. The Manchester Uveitis Clinic: the first 3000 patients--epidemiology and casemix. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23(2):118-126. doi:10.3109/09273948.2013.855799
  17. Merrill PT, Kim J, Cox TA, Betor CC, McCallum RM, Jaffe GJ. Uveitis in the southeastern United States. *Curr Eye Res.* 1997;16(9):865-874. doi:10.1076/ceyr.16.9.865.5048
  18. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston JV, Rimmer TG. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1996;121(1):35-46. doi:10.1016/s0002-9394(14)70532-x
  19. Touhami S, Fardeau C, Vanier A, Zambrowski O, Steinborn R, Simon C, Tezenas du Montcel S, Bodaghi B, Lehoang P. Birdshot Retinochoroidopathy: Prognostic Factors of Long-term Visual Outcome. *Am J Ophthalmol.* 2016;170:190-196. doi:10.1016/j.ajo.2016.08.007
  20. LeHoang P, Ozdemir N, Benhamou A, Tabary T, Edelson C, Betuel H, Semiglia R, Cohen JH. HLA-A29.2 subtype associated with birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol.* 1992;113(1):33-35. doi:10.1016/s0002-9394(14)75749-6
  21. Faia LJ. Gender differences in birdshot chorioretinopathy and the white dot syndromes: do they exist? *J Ophthalmol.* 2014;2014:146768. doi:10.1155/2014/146768
  22. Gasch AT, Smith JA, Whitcup SM. Birdshot retinochoroidopathy. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(2):241-249. doi:10.1136/bjo.83.2.241
  23. Barondes MJ, Fastenberg DM, Schwartz PL, Rosen DA. Peripheral retinal neovascularization in birdshot retinochoroidopathy. *Ann Ophthalmol.* 1989;21(8):306-308.
  24. Saito W, Yamamoto S, Mitamura Y, Takeuchi S. [Birdshot chorioretinopathy--a case report and a case study in Japanese patients]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2002;106(4):229-235.
  25. Holdsworth R, Hurley CK, Marsh SGE, Lau M, Noreen HJ, Kempenich JH, Setterholm M, Maiers M. The HLA dictionary 2008: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, and -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens. *Tissue Antigens.* 2009;73(2):95-170. doi:10.1111/j.1399-0039.2008.01183.x
  26. Cao K, Hollenbach J, Shi X, Shi W, Chopek M, Fernández-Viña MA. Analysis of the frequencies of HLA-A, B, and C alleles and haplotypes in the five major ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in these populations. *Hum Immunol.* 2001;62(9):1009-1030. doi:10.1016/s0198-8859(01)00298-1
  27. Trinh L, Bodaghi B, Fardeau C, Monin C, Labetoulle M, Soubrane G, Lehoang P. Clinical features, treatment methods, and evolution of birdshot chorioretinopathy in 5 different families. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(6):1042-1047, 1047.e1. doi:10.1016/j.ajo.2008.12.035
  28. Gaudio PA, Kaye DB, Crawford JB. Histopathology of birdshot retinochoroidopathy. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(12):1439-1441. doi:10.1136/bjo.86.12.1439
  29. Pulido JS, Canal I, Salomão D, Kravitz D, Bradley E, Vile R. Histological findings of birdshot chorioretinopathy in an eye with ciliochoroidal melanoma. *Eye (Lond).* 2012;26(6):862-865. doi:10.1038/eye.2012.10
  30. Bodaghi B, Rao N. Relevance of animal models to human uveitis. *Ophthalmic Res.* 2008;40(3-4):200-202. doi:10.1159/000119876
  31. Touhami S, Fardeau C, Vanier A, Knoeri J, Simon C, Tezenas du Montcel S, Troumani Y, Bodaghi B, Le Hoang P. Visual Acuity in Birdshot Retinochoroidopathy Evaluation. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(4):817-821.e2. doi:10.1016/j.ajo.2015.07.008
  32. Guex-Crosier Y, Pittet N, Herbort CP. Evaluation of laser flare-cell photometry in the

- appraisal and management of intraocular inflammation in uveitis. *Ophthalmology*. 1994;101(4):728-735. doi:10.1016/s0161-6420(13)31050-1
33. Priem HA, Oosterhuis JA. Birdshot chorioretinopathy: clinical characteristics and evolution. *Br J Ophthalmol*. 1988;72(9):646-659. doi:10.1136/bjo.72.9.646
  34. Godel V, Baruch E, Lazar M. Late development of chorioretinal lesions in birdshot retinochoroidopathy. *Ann Ophthalmol*. 1989;21(2):49-52.
  35. Knecht PB, Papadia M, Herbort CP. Early and sustained treatment modifies the phenotype of birdshot retinochoroiditis. *Int Ophthalmol*. 2014;34(3):563-574. doi:10.1007/s10792-013-9861-0
  36. Fuerst DJ, Tessler HH, Fishman GA, Yokoyama MM, Wyhinny GJ, Vygantas CM. Birdshot retinochoroidopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(2):214-219. doi:10.1001/archophth.1984.01040030164018
  37. Monnet D, Brézin AP, Holland GN, Yu F, Mahr A, Gordon LK, Levinson RD. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. I. Baseline clinical characteristics. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(1):135-142. doi:10.1016/j.ajo.2005.08.067
  38. Piffer A-LL, Boissonnot M, Gobert F, Zenger A, Wolf S, Wolf U, Korobelnik J-F, Rougier M-B. Relevance of wide-field autofluorescence imaging in Birdshot retinochoroidopathy: descriptive analysis of 76 eyes. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(6):e463-469. doi:10.1111/aos.12292
  39. Koizumi H, Pozzoni MC, Spaide RF. Fundus autofluorescence in birdshot chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2008;115(5):e15-20. doi:10.1016/j.ophtha.2008.01.025
  40. Semécas R, Mauguet-Fayssse M, Aptel F, Mailhac A, Salmon L, Vasseur V, Bouillet L, Chiquet C. Analysis of autofluorescence pattern in birdshot chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(7):1333-1339. doi:10.1007/s00417-017-3644-7
  41. Monnet D, Levinson RD, Holland GN, Haddad L, Yu F, Brézin AP. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. III. Macular imaging at baseline. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):818-828. doi:10.1016/j.ajo.2007.08.011
  42. Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(2):193-198. doi:10.1001/archophth.124.2.193
  43. Ossewaarde-van Norel J, Camfferman LP, Rothova A. Discrepancies between fluorescein angiography and optical coherence tomography in macular edema in uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(2):233-239. doi:10.1016/j.ajo.2012.02.003
  44. Forooghian F, Yeh S, Faia LJ, Nussenblatt RB. Uveitic foveal atrophy: clinical features and associations. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(2):179-186. doi:10.1001/archophth.2008.564
  45. Birch DG, Williams PD, Callanan D, Wang R, Locke KG, Hood DC. Macular atrophy in birdshot retinochoroidopathy: an optical coherence tomography and multifocal electroretinography analysis. *Retina*. 2010;30(6):930-937. doi:10.1097/IAE.0b013e3181c720b4
  46. Thomas AS, Hatef AL, Stinnett SS, Keenan RT, Jaffe GJ. Perivascular thickening on optical coherence tomography as a marker of inflammation in birdshot retinochoroiditis. *Retina*. 2019;39(5):956-963. doi:10.1097/IAE.0000000000002038
  47. Knickelbein JE, Tucker W, Kodati S, Akanda M, Sen HN. Non-invasive method of monitoring retinal vasculitis in patients with birdshot chorioretinopathy using optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(6):815-820. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309837
  48. Papadia M, Jeannin B, Herbort CP. OCT findings in birdshot chorioretinitis: a glimpse into retinal disease evolution. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012;43(6 Suppl):S25-31. doi:10.3928/15428877-20120816-01

49. Kiss S, Ahmed M, Letko E, Foster CS. Long-term follow-up of patients with birdshot retinochoroidopathy treated with corticosteroid-sparing systemic immunomodulatory therapy. *Ophthalmology*. 2005;112(6):1066-1071. doi:10.1016/j.ophtha.2004.12.036
50. Keane PA, Allie M, Turner SJ, Southworth HS, Sadda SR, Murray PI, Denniston AK. Characterization of birdshot chorioretinopathy using extramacular enhanced depth optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(3):341-350. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.1724
51. Birnbaum AD, Fawzi AA, Rademaker A, Goldstein DA. Correlation between clinical signs and optical coherence tomography with enhanced depth imaging findings in patients with birdshot chorioretinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(8):929-935. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.877
52. Forte R, Aptel F, Thia-Soui-Tchong K, Salmon L, Mailhac A, Bouillet L, Chiquet C. Choroidal Thickness in Birdshot Retinochoroiditis Over a 2-Year Period. *Ophthalmologica*. 2019;241(1):49-55. doi:10.1159/000485665
53. Böni C, Thorne JE, Spaide RF, Ostheimer TA, Sarraf D, Levinson RD, Goldstein DA, Rifkin LM, Vitale AT, Jaffe GJ, Holland GN. Choroidal Findings in Eyes With Birdshot Chorioretinitis Using Enhanced-Depth Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT591-599. doi:10.1167/iovs.15-18832
54. Fingler J, Readhead C, Schwartz DM, Fraser SE. Phase-contrast OCT imaging of transverse flows in the mouse retina and choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(11):5055-5059. doi:10.1167/iovs.07-1627
55. Pohlmann D, Macedo S, Stübiger N, Pleyer U, Jousseaume AM, Winterhalter S. Multimodal Imaging in Birdshot Retinochoroiditis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(5):621-632. doi:10.1080/09273948.2017.1375532
56. de Carlo TE, Bonini Filho MA, Adhi M, Duker JS. Retinal and choroidal vasculature in birdshot chorioretinopathy analyzed using spectral domain optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2392-2399. doi:10.1097/IAE.0000000000000744
57. Phasukkijwatana N, Iafe N, Sarraf D. Optical coherence tomography angiography of A29 Birdshot chorioretinopathy complicated by retinal neovascularization. *Retin Cases Brief Rep*. 2017;11 Suppl 1:S68-S72. doi:10.1097/ICB.0000000000000418
58. Roberts PK, Nesper PL, Goldstein DA, Fawzi AA. Retinal capillary density in patients with Birdshot chorioretinopathy. *Retina*. 2018;38(2):387-394. doi:10.1097/IAE.0000000000001543
59. Pepple KL, Chu Z, Weinstein J, Munk MR, Van Gelder RN, Wang RK. Use of En Face Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography in Identifying Choroidal Flow Voids in 3 Patients With Birdshot Chorioretinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(11):1288-1292. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.3474
60. Forte R, Saleh M, Aptel F, Chiquet C. Evaluation of photoreceptors, retinal capillary plexuses, and choriocapillaris in patients with Birdshot chorioretinopathy. *Retina*. 2020;40(5):977-988. doi:10.1097/IAE.0000000000002457
61. Kornblau IS, El-Annan JF. Adverse reactions to fluorescein angiography: A comprehensive review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(5):679-693. doi:10.1016/j.survophthal.2019.02.004
62. Guex-Crosier Y, Herbort CP. Prolonged retinal arterio-venous circulation time by fluorescein but not by indocyanine green angiography in birdshot chorioretinopathy. *Ocular Immunology and Inflammation*. 1997;5(3):203-206. doi:10.3109/09273949709116895
63. Fardeau C, Herbort CP, Kullmann N, Quentel G, LeHoang P. Indocyanine green angiography in birdshot chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 1999;106(10):1928-1934. doi:10.1016/S0161-6420(99)90403-7
64. Testi I, Ajamil-Rodanes S, AlBloushi AF, Pavesio C. Peripheral Capillary Non-

- perfusion in Birdshot Retinochoroiditis: A Novel Finding on Ultra-widefield Fluorescein Angiography. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2020;28(8):1192-1195. doi:10.1080/09273948.2020.1758157
65. Howe LJ, Stanford MR, Graham EM, Marshall J. Choroidal abnormalities in birdshot chorioretinopathy: an indocyanine green angiography study. *Eye (Lond)*. 1997;11 ( Pt 4):554-559. doi:10.1038/eye.1997.142
  66. Reddy AK, Gonzalez MA, Henry CR, Yeh S, Sobrin L, Albini TA. Diagnostic Sensitivity of Indocyanine Green Angiography for Birdshot Chorioretinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(7):840-843. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.0822
  67. Herbort CP, Probst K, Cimino L, Tran VT. Differential inflammatory involvement in retina and choroïd in birdshot chorioretinopathy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2004;221(5):351-356. doi:10.1055/s-2004-812827
  68. Oh KT, Christmas NJ, Folk JC. Birdshot retinochoroiditis: long term follow-up of a chronically progressive disease. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(5):622-629. doi:10.1016/s0002-9394(02)01350-8
  69. Thorne JE, Jabs DA, Kedhar SR, Peters GB, Dunn JP. Loss of visual field among patients with birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(1):23-28. doi:10.1016/j.ajo.2007.08.039
  70. Aurélia G, Lucile C, José L, Florent A, Christophe C. Relationship between changes in retinal nerve fiber layer thickness measured by SD-OCT and changes in visual field parameters in birdshot chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(4):979-985. doi:10.1007/s00417-020-04968-2
  71. Gordon LK, Monnet D, Holland GN, Brézin AP, Yu F, Levinson RD. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. IV. Visual field results at baseline. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):829-837. doi:10.1016/j.ajo.2007.08.010
  72. Arya B, Westcott M, Robson AG, Holder GE, Pavesio C. Pointwise linear regression analysis of serial Humphrey visual fields and a correlation with electroretinography in birdshot chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(7):973-978. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306003
  73. Maleki A, Swan RT, Silpa-Archa S, Preble JM, He Y, Foster CS. Short-Wavelength Automated Perimetry Parameters at Baseline and Following Remission in Patients With Birdshot Retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol*. 2016;163:83-92.e6. doi:10.1016/j.ajo.2015.11.024
  74. Gordon LK, Goldhardt R, Holland GN, Yu F, Levinson RD. Standardized visual field assessment for patients with birdshot chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006;14(6):325-332. doi:10.1080/09273940600966400
  75. Hirose T, Katsumi O, Pruett RC, Sakaue H, Mehta M. Retinal function in birdshot retinochoroidopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991;69(3):327-337. doi:10.1111/j.1755-3768.1991.tb04823.x
  76. Priem HA, De Rouck A, De Laey JJ, Bird AC. Electrophysiologic studies in birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1988;106(4):430-436. doi:10.1016/0002-9394(88)90879-3
  77. Sobrin L, Lam BL, Liu M, Feuer WJ, Davis JL. Electroretinographic monitoring in birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(1):52-64. doi:10.1016/j.ajo.2005.01.053
  78. Holder GE, Robson AG, Pavesio C, Graham EM. Electrophysiological characterisation and monitoring in the management of birdshot chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(6):709-718. doi:10.1136/bjo.2004.047837
  79. Knickelbein JE, Jeffrey BG, Wei MM, Cheng SK, Kesav N, Vitale S, Sen HN. Reproducibility of Full-field Electroretinogram Measurements in Birdshot Chorioretinopathy

- Patients: An Intra- and Inter-visit Analysis. *Ocul Immunol Inflamm*. Published online January 4, 2020;1-6. doi:10.1080/09273948.2019.1697824
80. Mailhac A, Labarere J, Aptel F, Berthemy S, Bouillet L, Chiquet C. Five-Year Trends in Multifocal Electroretinogram for Patients With Birdshot Chorioretinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2019;200:138-149. doi:10.1016/j.ajo.2018.11.022
  81. Herbort CP, Pavésio C, LeHoang P, Bodaghi B, Fardeau C, Kestelyn P, Neri P, Papadia M. Why birdshot retinochoroiditis should rather be called “HLA-A29 uveitis”? *Br J Ophthalmol*. 2017;101(7):851-855. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309764
  82. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria for Birdshot Chorioretinitis. *Am J Ophthalmol*. 2021;228:65-71. doi:10.1016/j.ajo.2021.03.059
  83. 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;141(1):185-187. doi:10.1016/j.ajo.2005.08.025
  84. Read RW, Rao NA, Sharma OP. Sarcoid choroiditis initially diagnosed as birdshot choroidopathy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2000;17(1):85-86.
  85. Soubrane G, Coscas G, Binaghi M, Amalric P, Bernard JA. Birdshot retinochoroidopathy and subretinal new vessels. *British Journal of Ophthalmology*. 1983;67(7):461-467. doi:10.1136/bjo.67.7.461
  86. Brucker AJ, Deglin EA, Bene C, Hoffman ME. Subretinal choroidal neovascularization in birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol*. 1985;99(1):40-44. doi:10.1016/s0002-9394(14)75864-7
  87. Silpa-Archa S, Lee JJ, Boonsopon S, Lizárraga MT, Preble JM, Sujirarat D, Patel P, Foster CS. Poor prognostic factors in patients with Birdshot retinochoroidopathy. *Retina*. 2016;36(11):2220-2226. doi:10.1097/IAE.0000000000001051
  88. Becker MD, Wertheim MS, Smith JR, Rosenbaum JT. Long-term follow-up of patients with birdshot retinochoroidopathy treated with systemic immunosuppression. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13(4):289-293. doi:10.1080/09273940490912407
  89. Thorne JE, Jabs DA, Peters GB, Hair D, Dunn JP, Kempen JH. Birdshot retinochoroidopathy: ocular complications and visual impairment. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(1):45-51. doi:10.1016/j.ajo.2005.01.035
  90. Ladas JG, Arnold AC, Holland GN. Control of visual symptoms in two men with birdshot retinochoroidopathy using low-dose oral corticosteroid therapy. *Am J Ophthalmol*. 1999;128(1):116-118. doi:10.1016/s0002-9394(99)00092-6
  91. Walsh J, Reddy AK. Intravitreal dexamethasone implantation for Birdshot chorioretinopathy. *Retin Cases Brief Rep*. 2017;11(1):51-55. doi:10.1097/ICB.0000000000000287
  92. Zarranz-Ventura J, Carreño E, Johnston RL, Mohammed Q, Ross AH, Barker C, Fonollosa A, Artaraz J, Pelegri L, Adan A, Lee RW, Dick AD, Sallam A. Multicenter study of intravitreal dexamethasone implant in noninfectious uveitis: indications, outcomes, and reinjection frequency. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(6):1136-1145.e5. doi:10.1016/j.ajo.2014.09.003
  93. Lowder C, Belfort R, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, Li X-Y, Cui H, Whitcup SM, Ozurdex HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(5):545-553. doi:10.1001/archophthalmol.2010.339
  94. Ajamil-Rodanes S, Testi I, Luis J, Robson AG, Westcott M, Pavesio C. Evaluation of fluocinolone acetonide 0.19 mg intravitreal implant in the management of birdshot retinochoroiditis. *Br J Ophthalmol*. Published online November 26, 2020;bjophthalmol-2020-317372. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-317372

95. Burkholder BM, Wang J, Dunn JP, Nguyen QD, Thorne JE. Postoperative outcomes after fluocinolone acetonide implant surgery in patients with birdshot chorioretinitis and other types of posterior and panuveitis. *Retina*. 2013;33(8):1684-1693. doi:10.1097/IAE.0b013e31828396cf
96. Thorne JE, Sugar EA, Holbrook JT, Burke AE, Altaweel MM, Vitale AT, Acharya NR, Kempen JH, Jabs DA, Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial Research Group. Periocular Triamcinolone vs. Intravitreal Triamcinolone vs. Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Uveitic Macular Edema: The PeriOcular vs. INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) Trial. *Ophthalmology*. 2019;126(2):283-295. doi:10.1016/j.ophtha.2018.08.021
97. Bleriot A, Couret C, Le Meur G, Lebranchu P, Weber M. [Safety and efficacy of subconjunctival triamcinolone injections in the management of uveitic macular edema: retrospective study of thirty-one cases]. *J Fr Ophtalmol*. 2014;37(8):599-604. doi:10.1016/j.jfo.2014.04.010
98. Carbonnière C, Couret C, Blériot A, Lebreton O, Massé H, Le Meur G, Lebranchu P, Weber M. 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 intra-vitréennes de l'implant de dexaméthasone. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2017;40(3):177-186. doi:10.1016/j.jfo.2016.11.013
99. Martidis A, Duker JS, Puliafito CA. Intravitreal triamcinolone for refractory cystoid macular edema secondary to birdshot retinochoroidopathy. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(9):1380-1383.
100. Lages V, Skvortsova N, Jeannin B, Gasc A, Herbot CP. Low-grade "benign" birdshot retinochoroiditis: prevalence and characteristics. *Int Ophthalmol*. 2019;39(9):2111-2120. doi:10.1007/s10792-018-1050-8
101. Le Hoang P, Girard B, Deray G, Le Minh H, De Kozak Y, Thillaye B, Faure JP, Rousselle F. Cyclosporine in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Transplant Proc*. 1988;20(3 Suppl 4):128-130.
102. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporine therapy in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology*. 1994;101(5):822-831. doi:10.1016/s0161-6420(13)31254-8
103. Silverstein BE, Wong IG. Reduction of cyclosporine dosage with ketoconazole in a patient with birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol*. 1998;125(1):106-108. doi:10.1016/s0002-9394(99)80246-3
104. Cervantes-Castañeda RA, Gonzalez-Gonzalez LA, Cordero-Coma M, Yilmaz T, Foster CS. Combined therapy of cyclosporine A and mycophenolate mofetil for the treatment of birdshot retinochoroidopathy: a 12-month follow-up. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(5):637-643. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302123
105. Leder HA, Galor A, Thorne JE, Jabs D. Disappearance of classic birdshot spots after immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(2):291. doi:10.1136/bjo.2007.120691
106. Doycheva D, Jägle H, Zierhut M, Deuter C, Blumenstock G, Schiefer U, Stingl K, Januschowski K, Voykov B, Stuebiger N. Mycophenolic acid in the treatment of birdshot chorioretinopathy: long-term follow-up. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(1):87-91. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305535
107. Rothova A, Ossewaarde-van Norel A, Los LI, Berendschot TTJM. Efficacy of low-dose methotrexate treatment in birdshot chorioretinopathy. *Retina*. 2011;31(6):1150-1155. doi:10.1097/IAE.0b013e3181ff0d8f
108. LeHoang P, Cassoux N, George F, Kullmann N, Kazatchkine MD. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ocul Immunol*

*Inflamm.* 2000;8(1):49-57.

109. Cassoux N, Goichot-Bonnat L, Karmochkine M, Georges F, Kullmann N, Lehoang P, Kazatchkine M. [Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of Birdshot retinochoroiditis]. *J Fr Ophtalmol.* 2002;25(1):23-30.
110. Fardeau C, Simon A, Rodde B, Viscogliosi F, Labalette P, Looten V, Tézenas du Montcel S, LeHoang P. Interferon-alpha2a and Systemic Corticosteroid in Monotherapy in Chronic Uveitis: Results of the Randomized Controlled BIRDFERON Study. *Am J Ophthalmol.* 2017;177:182-194. doi:10.1016/j.ajo.2017.03.001
111. Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, Terrada C, Cassoux N, Huong DLT, Lemaitre C, Fradeau C, LeHoang P, Piette J-C. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(3):335-339. doi:10.1136/bjo.2006.101550
112. De Simone L, Sangiovanni A, Aldigeri R, Mastrofilippo V, Bolletta E, Invernizzi A, Fares L, Pipitone N, Fontana L, Salvarani C, Cimino L. Interferon Alpha-2a Treatment for Post-Uveitic Refractory Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(2):322-328. doi:10.1080/09273948.2019.1589526
113. Couret C, Servant M, Lebranchu P, Hamidou M, Weber M. Efficacy and Safety of Interferon Alpha 2A and Pegylated Interferon Alpha 2A in Inflammatory Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(2):329-336. doi:10.1080/09273948.2019.1604001
114. Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, Barisani-Asenbauer T, Franco P, Heiligenhaus A, Scales D, Chu DS, Comez A, Kwatra NV, Song AP, Kron M, Tari S, Suhler EB. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med.* 2016;375(10):932-943. doi:10.1056/NEJMoa1509852
115. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, Schlaen A, Pavesio C, Cimino L, Van Calster J, Comez AA, Kwatra NV, Song AP, Kron M, Tari S, Brézin AP. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10050):1183-1192. doi:10.1016/S0140-6736(16)31339-3
116. Huis Het Veld PI, van Asten F, Kuijpers RWAM, Rothova A, de Jong EK, Hoyng CB. Adalimumab therapy for refractory Birdshot chorioretinopathy. *Retina.* 2019;39(11):2189-2197. doi:10.1097/IAE.0000000000002281
117. Vegas-Revenga N, Calvo-Río V, Mesquida M, Adán A, Hernández MV, Beltrán E, Valls Pascual E, Díaz-Valle D, Díaz-Cordovés G, Hernandez-Garfella M, Martínez-Costa L, Calvo I, Atanes A, Linares LF, Modesto C, González-Vela C, Demetrio-Pablo R, Aurrecochea E, Cordero M, Domínguez-Casas LC, Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Loricera J, Palmou-Fontana N, Hernández JL, González-Gay MA, Blanco R. Anti-IL6-Receptor Tocilizumab in Refractory and Noninfectious Uveitic Cystoid Macular Edema: Multicenter Study of 25 Patients. *Am J Ophthalmol.* 2019;200:85-94. doi:10.1016/j.ajo.2018.12.019
118. Sepah YJ, Sadiq MA, Chu DS, Dacey M, Gallemore R, Dayani P, Hanout M, Hassan M, Afridi R, Agarwal A, Halim MS, Do DV, Nguyen QD. Primary (Month-6) Outcomes of the STOP-Uveitis Study: Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Noninfectious Uveitis. *American Journal of Ophthalmology.* 2017;183:71-80. doi:10.1016/j.ajo.2017.08.019
119. Leclercq M, Le Besnerais M, Langlois V, Girszyn N, Benhamou Y, Ngo C, Levesque H, Muraine M, Gueudry J. Tocilizumab for the treatment of birdshot uveitis that failed interferon alpha and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: two cases report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2018;37(3):849-853. doi:10.1007/s10067-018-4007-4
120. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D,

- Rangaraj MJ, Roane G, Ludivico C, Lu P, Rowell L, Bao M, Mysler EF. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):69-74. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203523
121. Sobrin L, Huang JJ, Christen W, Kafkala C, Choopong P, Foster CS. Daclizumab for treatment of birdshot chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(2):186-191. doi:10.1001/archophthalmol.2007.49
122. Yeh S, Wroblewski K, Buggage R, Li Z, Kurup SK, Sen HN, Dahr S, Sran P, Reed GF, Robinson R, Ragheb JA, Waldmann TA, Nussenblatt RB. High-dose humanized anti-IL-2 receptor alpha antibody (daclizumab) for the treatment of active, non-infectious uveitis. *J Autoimmun*. 2008;31(2):91-97. doi:10.1016/j.jaut.2008.05.001
123. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, Androudi S. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2013;120(4):777-787. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.040
124. Letko E, Yeh S, Foster CS, Pleyer U, Brigell M, Grosskreutz CL, AIN457A2208 Study Group. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology*. 2015;122(5):939-948. doi:10.1016/j.ophtha.2014.12.033
125. Paley MA, Karacal H, Rao PK, Margolis TP, Miner JJ. Tofacitinib for refractory uveitis and scleritis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2019;13:53-55. doi:10.1016/j.ajoc.2018.12.001
126. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-516. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.057
127. Tomkins-Netzer O, Taylor SRJ, Lightman S. Long-term clinical and anatomic outcome of birdshot chorioretinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(1):57-62. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.6235
128. HAS. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-09/fiche\\_memo\\_note\\_de\\_cadrage\\_hta\\_cd\\_20150723\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-09/fiche_memo_note_de_cadrage_hta_cd_20150723_vd.pdf).
129. Papadia M, Pavésio C, Fardeau C, Neri P, Kestelyn PG, Papasavvas I, Herbolt CP. HLA-A29 Birdshot Retinochoroiditis in Its 5th Decade: Selected Glimpses into the Intellectual Meanderings and Progresses in the Knowledge of a Long-Time Misunderstood Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1291. doi:10.3390/diagnostics11071291
130. de Courten C, Herbolt CP. Potential role of computerized visual field testing for the appraisal and follow-up of birdshot chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(10):1389-1391.
131. Suhler EB, Adán A, Brézin AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ, Kaburaki T, Kramer M, Lim LL, Muccioli C, Nguyen QD, Van Calster J, Cimino L, Kron M, Song AP, Liu J, Pathai S, Camez A, Schlaen A, van Velthoven MEJ, Vitale AT, Zierhut M, Tari S, Dick AD. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology*. 2018;125(7):1075-1087. doi:10.1016/j.ophtha.2017.12.039
132. Leclercq M, Desbois A-C, Domont F, Maalouf G, Touhami S, Cacoub P, Bodaghi B, Saadoun D. Biotherapies in Uveitis. *J Clin Med*. 2020;9(11):E3599. doi:10.3390/jcm9113599
133. You C, Meese H, Stephenson A, Montieth A, Ma L, Hernandez M, Kubaisi B, Syeda S, Foster CS. Outcomes of “Early” Withdrawal of Corticosteroid Sparing Immunomodulatory Therapy for Birdshot Retinochoroidopathy. *Ocular Immunology and Inflammation*.

2019;27(7):1165-1173. doi:10.1080/09273948.2018.1506040

134. Artornsombudh P, Gevorgyan O, Payal A, Siddique SS, Foster CS. Infliximab treatment of patients with birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology*. 2013;120(3):588-592. doi:10.1016/j.ophtha.2012.05.048

135. Papo M, Bielefeld P, Vallet H, Seve P, Wechsler B, Cacoub P, Le Hoang P, Papo T, Bodaghi B, Saadoun D. Tocilizumab in severe and refractory non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 84):S75-79.

136. Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Díaz-Valle D, Pato E, Loricera J, González-Vela MC, Demetrio-Pablo R, Hernández JL, González-Gay MA. Efficacy of Anti-IL6-Receptor Tocilizumab in Refractory Cystoid Macular Edema of Birdshot Retinochoroidopathy Report of Two Cases and Literature Review. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2017;25(5):609-614. doi:10.1080/09273948.2016.1231331

137. Muselier A, Bielefeld P, Bidot S, Vinit J, Besancenot J-F, Bron A. Efficacy of Tocilizumab in Two Patients with anti-TNF-alpha Refractory Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2011;19(5):382-383. doi:10.3109/09273948.2011.606593

138. Adán A, Mesquida M, Llorenç V, Espinosa G, Molins B, Hernández MV, Pelegrín L. Tocilizumab treatment for refractory uveitis-related cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(11):2627-2632. doi:10.1007/s00417-013-2436-y

139. Mesquida M, Molins B, Llorenç V, Sainz de la Maza M, Adán A. Long-Term Effects of Tocilizumab Therapy for Refractory Uveitis-Related Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2380-2386. doi:10.1016/j.ophtha.2014.06.050

140. Mesquida M, Molins B, Llorenç V, Hernández MV, Espinosa G, Sainz de la Maza M, Adán A. Twenty-four month follow-up of tocilizumab therapy for refractory uveitis-related macular edema. *Retina*. 2018;38(7):1361-1370. doi:10.1097/IAE.0000000000001690

141. Abdallah H, Hsu JC, Lu P, Fettner S, Zhang X, Douglass W, Bao M, Rowell L, Burmester GR, Kivitz A. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Subcutaneous Tocilizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis From 2 Randomized, Controlled Trials: SUMMACTA and BREVACTA: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Subcutaneous. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;57(4):459-468. doi:10.1002/jcph.826

142. Arad U, Elkayam O. Association of Serum Tocilizumab Trough Concentrations with Clinical Disease Activity Index Scores in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46(12):1577-1581. doi:10.3899/jrheum.181431

143. Quesada-Masachs E, Caballero CM. Subcutaneous Tocilizumab May Be Less Effective than Intravenous Tocilizumab in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis. *J Rheumatol*. 2017;44(2):260-261. doi:10.3899/jrheum.160908

## VIII. RESUME

**Titre** : Épargne cortisonique dans la chorioretinopathie de birdshot : facteurs pronostiques de recours à une biothérapie

**Objectif principal** : déterminer des facteurs pronostiques de recours à une biothérapie dans la chorioretinopathie de birdshot (BCR).

**Méthode** : Étude rétrospective monocentrique sur les patients atteints de BCR suivis au CHU de Rouen. Les patients recevaient une corticothérapie associée à du mycophénolate mofétil (MMF), rarement de l'interféron alpha-2a. En cas de persistance de l'inflammation oculaire, une biothérapie par anti-TNF alpha était instaurée. Enfin, en cas de non-contrôle de la maladie, du tocilizumab était administré.

**Résultats** : 34 patients ont été retenus dans l'étude. La durée moyenne de suivi était de 7,7 ans (+/-5,2). Tous les patients ont reçu une corticothérapie systémique. Le traitement d'épargne cortisonique de première intention était le MMF (22/34) et l'interféron alpha-2a (10/34). Douze patients ont ensuite reçu un anti-TNF alpha puis 7 ont reçu du tocilizumab. Huit patients sur 12 avaient un œdème papillaire au fond d'œil dans le groupe biothérapie contre 5/22 dans le groupe sans biothérapie ( $p = 0,02$ ). La diffusion papillaire angiographique n'atteignait pas la significativité statistique ( $p = 0,07$ ). L'âge de début semblait plus jeune pour les patients traités par biothérapie (moyenne 47,1 ans +/- 10,3 vs 52,4 ans +/- 10,2). L'âge inférieur à 50 ans semblait être un facteur pronostique mais n'atteignait pas la significativité statistique ( $p = 0,08$ ). L'acuité visuelle du plus mauvais œil et l'œdème maculaire initial n'étaient pas des facteurs pronostiques ( $p = 0,99$ ). On observait une diminution significative de la corticodépendance sous anti-TNF alpha comparé au MMF ( $p = 0,08$ ), sous tocilizumab comparé au MMF ( $p = 0,003$ ) et également comparé aux anti-TNF alpha ( $p = 0,029$ ). Le tocilizumab permettait un sevrage total en corticoïdes chez 3/7 patients ; aucun autre patient de l'étude n'était sevré en corticoïdes à la fin de son suivi.

**Conclusion** : La présence d'un œdème papillaire au fond d'œil initial est un facteur pronostique de recours à une biothérapie. Le tocilizumab permet chez certains patients un sevrage total en corticoïdes.

**Mots clés** : Chorioretinopathie de birdshot, uvéite postérieure, biothérapie, tocilizumab, anti-TNF alpha, facteurs pronostiques