

Compte-rendu du staff multisite

11 Septembre 2018

Présents : environ 70 personnes

CIC XV-XX : (Dr Mohand Said ,Pr Audo ,Pr Pâques, Dr Errera, Dr Bottin, ARC (3),Orthoptiste (1),Conseillère en génétique ;7 internes),**Necker-Ophtara :** (Pr D Bremond-Gignac, Dr M Robert, Dr M Abitbol, Dr D Trang-Nguyen, N De Vergnes (ARC) + 4 internes), **FOR :** (Dr Mauget Faÿsse,, Dr Boulanger Scemama et 1personne), **IURC Montpellier :**(Anne-Françoise Roux), **CHU Lille** (6 personnes) **CH Le Mans :** (Dr. Delhomme,) **CHU Nantes :** (Dr Zanlonghi et 4 personnes) **CHU Grenoble** (par tel.), **CHU Lyon :** (Dr Bonifas et 2 personnes), **Centre Monticelli Paradis , CHU Nantes** (Dr LeMeur) , **CARGO :** (Pr Hélène Dollfus (par tel.), Dr Perdomo, Fouzia Studer (orthoptiste), Valérie Pelletier (conseillère en génétique)), **CHU Dijon :** Sebastien Moutton, **HEGP :**Dr Orssaud, **CHU Toulouse,** filière **SENSGENE** (Marilyne Oswald, Caroline Iberg, Annie Charnet, Ines Ben Aïssa, Zoia Mincheva , Larissa Moutsimilli et Francesco Rotolo).

Première partie : Les maladies génétiques rétiniennes sont-elles des maladies auto-immunes ?

Présentée par Dr Martine Mauget-Faÿsse, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild,Paris

L'intérêt de cette présentation est de permettre une réflexion sur ce sujet très compliqué afin d'essayer d'améliorer la prise en charge des patients atteints de dystrophies rétiniennes héréditaires (DRH) et d'essayer de trouver une corrélation entre l'imagerie humaine et les résultats des études chez l'animal.

Cet exposé va également présenter le rôle clé de la microglie dans la régulation locale du complément dans la rétine. Il explore les autres atteintes possibles immunitaires et aborde le traitement de ces maladies en essayant de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques.

Problématique :

Il existe plusieurs présentations cliniques similaires alors qu'il s'agit de dystrophies rétiniennes secondaires à des mécanismes génétiques différents.

Se pose également la question de savoir pourquoi il y a de telles similitudes cliniques entre les Rétinopathies Pigmentaires (RP), les stades avancés des choroidopathies de Birdshot et des AZOOR, les stades avancés des rétinopathies aux APS et les rétinopathies auto immunes.

Les seules différences cliniques identifiables sont :

- La rareté des photopsies dans les RP
- La cinétique de la symptomatologie

1- Rappel : L'Œil et le privilège immun

L'œil est un organe immuno- privilégié.

Le terme de « privilège immun » décrit un organe où l'immunité innée ou adaptative est diminuée et l'inflammation réduite.

Le privilège immun de l'œil repose sur trois couches successives: séparation, inhibition, régulation.

Cependant le privilège immun de l'œil peut être rompu :

Par exemple suite à un traumatisme oculaire rompant la barrière hémato-rétinienne qui va induire une ophtalmie sympathique.

On peut également penser qu'une atteinte de l'EPR peut ainsi compromettre la BHR et menacer le privilège immun oculaire.

De la même façon une augmentation de l'épaisseur choroïdienne fragilise probablement les tight junctions et le privilège immun oculaire.

Au niveau local, le silence immunologique est donc requis

Les couches des photorécepteurs adultes et de l'espace sous rétinien n'ont pas de phagocytes mononucléés (Combadiere et al., 2007; Eandi et al., 2016; Gupta et al., 2003; Lad et al., 2015; Levy et al., 2015a; Sennlaub et al., 2013).

Cependant on en trouve dans les couches internes de la rétine et le long de la périphérie des vaisseaux rétinien et choroïdiens ainsi qu'en extrême périphérie et durant le développement fœtal.

2- Rôle des cellules gliales rétinienne dans l'immunité innée:

2-1 : Description des différents types de cellules gliales :

La macroglie qui est représentée par les cellules de Müller et les astrocytes ont aussi une activité phagocytaire (Bejarano- Escobar et al. 2017).

Ces cellules contribuent largement au nettoyage et à l'homéostasie rétinienne.

Elles miment les actions des cellules immunitaires des maladies du SNC.

L'échec de leur rôle phagocytaire peut inhiber l'équilibre micro-environnemental de la rétine.

La microglie est une population de macrophages qui sont des cellules immunitaires.

Elles sont situées dans les plexiformes internes et externe, elles ont comme rôle de contrôler l'apoptose, phagocyter les débris cellulaire, maintenir l'homéostasie cellulaire et constituent des récepteurs pour diverses molécules. Elles peuvent être vues comme des chiens de garde de l'immunité du cerveau et de la rétine et répondent très rapidement à des atteintes variées par une transformation morphologique et fonctionnelle en phagocytes actifs.

2-2 Activation de la microglie :

L'activation de la microglie constituerait un trait commun de maladies rétinienne variées (modèles animaux et analyse in situ de tissus humains), ces cellules constitueraient donc une cible potentielle à moduler dans les maladies de la rétine.

L'activation des macrophages de l'immunité innée se ferait par le biais de l'ADN non digéré dans les lysosomes (Kohki Kawane, et al. 2014). Toute la neurodégénérescence semble impliquer la microglie (Hanisch et Kettenmann, 2007).

Cette activation entraîne :

-> Des réactions neurotoxiques et contribue à la dégénérescence des photorécepteurs

->Uprégule l'expression de cytokines pro inflammatoires et de marqueurs cellulaires sous le contrôle de mécanismes inhibiteurs (Dick et al. 2003).

->L'épithélium pigmentaire va jouer un rôle majeur puisqu'il va qui va réguler le processus grâce au TGF alpha, CD200, CX3CI1

2-3 Répression de l'activation de la microglie

L'existence de signaux tels que CX3CL1, CD200L, SIRP1, CD22 induisent la répression de l'activation de la microglie.

Chez la souris, il a été montré que la perte d'un seul des signaux régulateurs de l'homéostasie rétinienne peut être suffisant pour induire un cercle vicieux d'inflammation chronique et de dommages collatéraux de la rétine, qui ne surviendraient pas s'il était compétent.

2-4 Le système du complément

Son rôle : éliminer les antigènes étrangers et pathogènes.

L'évolution des DRH conduit à une dégénérescence progressive de la rétine. L'élaboration de modèles animaux permet de comprendre les facteurs déclenchants comme l'activation du complément (facteur humoral) et les cellules microgliales comme capteurs et acteur de la réponse immunitaire. Plusieurs études ont montré que l'activation de la microglie rétinienne contribuerait à la disparition de PR via la phagocytose et la production de facteurs pro-inflammatoires (ROS, IL-1b, IL-6).

Les réponses inflammatoires dans l'œil sont modulées par son environnement immuno-régulateur.

2-5 Différentes études montrant l'impact de l'activation des cellules microgliales sur les cellules environnantes :

Sur Les photorécepteurs :

- Bourne et al., 1938; Dowling et Sidman, 1962, Thanos et Richter, 1993 chez le rat RCS : migration massive de cellules microgliales depuis la couche de cellules ganglionnaires vers la couche de cellules photoréceptrices.
- Thanos, 1992. a retrouvé les cellules microgliales dans les cellules dégénératives endogènes.
- Rosque (1996) et Hughes (2003) ont également démontré que la microglie envahissait la rétine externe chez les rats et les souris RCS, suggérant un rôle majeur de ces cellules dans la dégénérescence des photorécepteurs.

De récentes études (Zabel et al. *Glia*. 2016 ; 64(9):1479-91) ont trouvé que l'activation de la microglie rétinienne contribuerait à la disparition des photorécepteurs, via la phagocytose et la production de facteurs pro inflammatoires (génération de ROS (Zeng et al. 2014) et sécrétion d'IL-1b (Zabel 2016, Yoshida 2013), élévation de plusieurs cytokines proinflammatoires incluant l'IL-1bêta, et IL-6 (Yoshida 2013).

- La microglie « engloutie » les bâtonnets durant la RP (Gupta 2003).

Kovacs et al. (2005) ont constaté que les lésions tissulaires étendues et non sélectives observées dans la LHON étaient principalement médiées par les lymphocytes T et la microglie activée.

Sur les cellules ganglionnaires

Alavi et al.(2007) et Heiduschka et al. (2010) dans ADOA, ont pu démontrer chez l'animal, que les cellules microgliales phagocytent très rapidement les cellules ganglionnaires mourantes.

3- Modèles animaux d'activation de la microglie

Chez la souris il a été montré que le modulateur CX3CR1 présent à la surface de la microglie régule l'apoptose des PR (augmentation de l'apoptose quand ces cellules en sont démunies).

Il faut également souligner l'importance des chimiokines MIP-1a, MIP1b et RANTES qui sont impliquées dans l'activation et le recrutement de la microglie dans la couche de cellules photo réceptrices dégénératives ; le TLR4 (Toll-like receptor4) produit par les protéines endogènes de PR et qui contribue à l'aggravation de la mort cellulaire.

4- Pourquoi la dégénérescence des PR dans La RP affecte les cônes alors que la mutation génétique

Plusieurs hypothèses :

-> La dégénérescence des PR dans les RP serait potentialisée par des mécanismes moléculaires qui surviennent en dehors des bâtonnets et d'une façon indépendante de la mutation.

-> La microglie serait activée par la mort des bâtonnets et elle tue les PR sains adjacents.

-> La microglie constituée de larges cellules amiboïdes qui contiennent des inclusions cytoplasmiques + pour la rhodopsine, est trouvée dans les zones de mort cellulaire (Gupta et al 2003 et Hartong et al 2006).

-> Dans les scénarios de neurodégénérescence et de neuro inflammation, cette attaque de cellules viables est une conséquence d'un dysfonctionnement de la microglie via toll-like récepteur incluant le TLR4 (Neher et al. 2011) se situe dans les bâtonnets.

Importance là aussi du TLR4 et TLR2, des études rapportent un KO réalisé chez la souris qui améliore le phénotype de la maladie. Le TLR4 interviendrait pour une infiltration sous rétinienne de la microglie

Conclusion sur la microglie

Des mesures immunosuppressives pour traiter des maladies du système nerveux central ne seront pas suffisantes car cela pourrait également inhiber l'action neuro-protectrice de la microglie.

Par conséquent, le défi pour les prochaines années restera d'identifier plus en détail les événements moléculaires uniques de l'activation de la microglie, la manière dont ils sont dirigés vers le site de la lésion et comment les effets délétères de la microglie peuvent être évités.

Il apparait nécessaire de focaliser les recherches :

->Sur les facteurs de transcription /et les mécanismes de signalisation qui contrôlent les changements de l'état microglial.

->Sur le ciblage des cellules immunitaires résidentes et systémiques afin d'examiner leur morphologie pendant la maladie.

->Sur les mécanismes de signalisation de la microglie lors du vieillissement et de la maladie.

5- Les DHR ont-elles des liens avec les Rétinopathies auto- immunes?

La présence d'auto-anticorps (AAC) anti-rétine dans le sérum est peut-être plus le résultat de la disparition de la rétine qu'une cause directe de rétinopathie.

Les PR morts produisent des débris qui vont induire une auto immunisation et augmenter la rupture de la BHR. Neumann H et al. Brain (2009) Nagata S et al. Cell (2010).

Présence d'auto-anticorps naturels en dehors des maladies auto immunes ; ubiquitaires dans le sérum de tous les individus, indépendamment de l'âge ; du sexe et de la maladie (Nagele et al., 2013).

Plusieurs travaux signalent l'augmentation des AAC dans la RP :

- Heckenlively JR, et al .Autoimmune Retinopathy: An Immunologic Cellular-Driven Disorder. Adv Exp Med Biol. 2018;1074:193-201.
- Gupta N, et al. Activated microglia in human retinitis pigmentosa, late-onset retinal degeneration, and age-related macular degeneration. Exp Eye Res (2003) 76:463–71.
- Dans la RP, l'origine de l'OM pourrait être lié à des anticorps anti-rétine, anti -carbonic anhydrase, et anti -enolase)(Heckenlively et al., 1996)
- Mrenjen et al 2017 pencheraient sur une baisse du niveau de retinoschisine dû à la perte des photorécepteurs.

Il apparait que :

- Les auto-anticorps n'indiquent pas si ceux-ci sont responsables de la dégénérescence des PR

- Donc voie de recherche qui apparaît longue et difficile
- Nécessité de trouver d'autres marqueurs et un accès français à ces marqueurs...
- Les études sur le typage HLA des RP n'apporte pas d'éléments nouveaux.

Rôle bénéfique de S1P

- La libération de sphingosine-1 - phosphate (S1P) consécutive à la mort des cellules active l'érythropoïétine dans les macrophages n'est pas suffisante pour stopper la dégénérescence des photorécepteurs dans les DHR (Luo et al. Immunity 2016 Poon, et al. Nat. Rev. Immunol 2014).

De nombreux composés anti-inflammatoires et immunosuppresseurs ont été essayés pour réduire les actions délétères de la microglie.

Parmi les thérapeutiques potentielles :

- Le cortisol glucocorticoïde naturel présente des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs clairs.
- La génistéine, un inhibiteur de la tyrosine kinase, est un composé capable d'affaiblir l'inflammation rétinienne associée au diabète en ciblant l'activation de la microglie (Ibrahim et al., 2010). Il interfère avec la signalisation inflammatoire (ERK et P38 MAPK), et les auteurs ont spéculé si l'effet bénéfique de la génistéine pouvait représenter une nouvelle thérapie d'intervention bien avant la perte de vision (Ibrahim et al., 2010).
- La minocycline est un dérivé semi-synthétique de la tétracycline. La minocycline est neuroprotectrice en inhibant l'activation de la microglie dans des modèles expérimentaux.

Elle aurait un effet neuroprotecteur.

- La Naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes, a été testée sur les microglies activées par les lipopolysaccharides (LPS) et la neurodégénérescence induite par la lumière et les photorécepteurs induits par la lumière (Shen et al., 2011).
- Le Thr-Lys-Pro (TKP) est un tripeptide généré lors du traitement de l'immunoglobuline G, qui peut inhiber l'activation des cellules d'origine monocyttaire, y compris les cellules microgliales (Auriault et al., 1983).
- L'Arg-Gly-Asp-Ser (RGDS, un antagoniste des récepteurs de la vitronectine pouvant inhiber la fonction microgliale) et o-phosphatidylsérine (OPS et antagoniste du récepteur de la phosphatidylsérine), peuvent réduire les cellules microgliales en phagocytose des neurones

apoptotiques EWitting et al. (2000) Heiduschka et al. (2004) Neumann et al. (2008); Mercanti et al., 2014; Hashioka et al., 2007); Aslanidis et al. (2015)

- L'AMWAP induit un phénotype microglial neuroprotecteur avec une neurotoxicité réduite et une phagocytose accrue et pourrait donc avoir un potentiel thérapeutique dans les maladies neurodégénératives (Aslanidis et al., 2015).

Conclusion

- Rôle très important de l'immunité dans les DRH, surtout étudié dans la RP grâce aux modèles animaux.
- Probablement pas le primum movens, mais en tenir compte pour ralentir l'évolution de la maladie.
- Plusieurs niveaux de lutte contre l'évolution de l'apoptose liée aux DRH:
 - La mort cellulaire par action directe de la mutation génétique
 - Les réactions immunitaires de la microglie contre les débris
 - Les réactions immunitaires des anticorps anti rétines
 - L'état général des patients
 - Utilisation d'EPO?
- La fonction microgliale en équilibre relève d'un équilibre très complexe d'interaction de multiples facteurs
- La microglie expliquerait le manque de corrélation génotype/phénotype des RP
- La microglie joue un rôle clé dans la régulation locale du complément dans la rétine.
- Cette cellule immunitaire résidente de la rétine peut être une cible thérapeutique potentielle à moduler dans le traitement des maladies dégénératives et inflammatoires de la rétine tel que le RdCVF.

Première partie (suite) : Présentation d'un cas

Présenté par le Dr Elise Boulanger Scemama, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris

Cet exposé est une illustration de la problématique exposée en première partie.

Iranienne de 31 ans avec une symptomatologie très aiguë, et notamment un rétrécissement du champ visuel brutal associé à des photopsies intenses circulaire absence d'héméralopie et de photophobie, l'AV est conservée et le fond d'œil normal.

L'examen en autofluorescence montre un aspect motelé prédominant en périphérie temporale. Existence d'une ligne de fond hyperfluorescente autour de la région maculaire.

L'OCT révèle une interruption de la ligne des PR épargnant la macula et la fovéa.

En ICG : aspect comparable à AF avec hypofluorescence temporale et péripapillaire.

PEV : pas d'anomalie de conduction.

ERG : réponses dramatiquement diminuées des bâtonnets et des cônes.

Devant ce tableau ; un bilan inflammatoire/ infectieux et un bilan paranéoplasique ont été réalisés ; bilans qui s'avèrent normaux.

Deux hypothèses diagnostiques ont été retenues :

->Rétinopathie auto-immune.

->Rétinite pigmentaire génétique, mais les symptômes sont d'apparition très brutales, d'évolution rapidement progressive et il n'y a ni ostéoblastes, ni héméralopie.

Recherche génétique NGS en attente.

Devant l'aggravation du rétrécissement du champ visuel ; un traitement à base de corticoïdes (3 doses de solumedrol) a été administré à la patiente. Aucune efficacité n'a été observée.

Questions/Réponses/Commentaires :

Question - Dr Yaumara Perdomo Trujillo :

Quel est l'intérêt de la recherche des anticorps anti-rétine dans les cas de suspicion d'une dystrophie rétinienne auto-immune (qu'elle soit d'origine paranéoplasique ou non) ?

Réponse -Dr Elise Boulanger Scemama :

Ils ne sont pas significatifs, ils peuvent être négatifs dans les cas d'origine auto-immune et positifs dans les rétinites pigmentaires.

Commentaire-Pr Isabelle Audo :

L'altération rapide du champ visuel est atypique car souvent peu en rapport avec une dystrophie rétinienne qui est habituellement lente d'évolution.

Question -Pr Isabelle Audo :

Avez-vous fait des échanges plasmatiques (EP) ?

Réponse -Dr Elise Boulanger Scemama :

Non la patiente a été traitée par IVIG.

Commentaire -Dr Marie Hélène Errera :

Le Rituximab a été décrit comme efficace dans les rétinopathies et freinerait la baisse de vision.

Pour les EP, il est difficile de trouver des centres qui les réalisent.

Commentaire -Dr Saddek Mohand-Said:

L'absence d'héméralopie est atypique, il faudrait effectuer des recherches sur l'état du cristallin et voir s'il y a un processus ancien (absence d'opacité subcapsulaire).

Commentaire - Dr Elise Boulanger Scemama

La patiente présente une héméralopie d'apparition récente.

Concernant la chronicité, il y a une petite membrane épimaculaire à l'OCT, seul argument qui évoquerai un processus ancien.

Commentaire-Dr Marc Abitbol:

Concernant la microglie, pour établir des corrélations génotype/phénotype plus précises qu'habituellement, il faut étudier le génotype, l'ARN et la protéine.

Seconde partie : Héritaire et inflammatoire : Rétinochoroïdite radiée

Présenté par le Dr Vasily Smirnov, Hôpital Roger Salengro, Lille

Il s'agit d'un cas pédiatrique, c'est un garçon de 4 ans qui est venu dans le service pour un bilan systématique après une convulsion. Etiqueté initialement par le médecin de famille comme rétinite pigmentaire.

Pas de plainte exprimée, cependant héméralopie importante, grand parents et parents cousins germains AV (OD : 5/10 RW1/2 ; OG : 6/10 RW ½).

L'examen du fond d'œil montre des plages énormes d'atrophie qui partent de la papille et qui vont jusqu'aux vaisseaux ; confirmé par l'examen en AF ou l'on peut voir nettement une distribution radiaire des lésions péri-vasculaires ainsi qu'un liseré hyper auto-fluorescent à la jonction des zones saines et remaniées témoignant d'une certaine activité.

A l'OCT, on observe une interruption de la ligne ellipsoïde dans les zones en dehors de la fovéa et macula. , en mode EDI, la choroïde présente un aspect en éponge.

L'ERG confirme une atteinte rétinienne sévère (cônes et bâtonnets).

Ces clichés orientent vers une atrophie paraveineuse. L'atrophie chorio-rétinienne paraveineuse pigmentée (PPRCA), décrite en 1937 par Brown est considérée comme non héréditaire, probablement inflammatoire et d'étiologie inconnue.

Visite contrôle du patient après 4 mois :

Stabilité au niveau oculaire, l'AV est améliorée par contre apparition de diarrhées chroniques (4 à 5 selles /jour et 2 à 3 /nuit) et état psychogène du patient.

Le patient décrit son état ainsi : « c'est comme un volcan dans mon ventre ; ça expose par moment ».

Suspicion de maladie de Crohn après consultation avec un gastroentérologue.

La coloscopie révèle une perforation sigmoïdienne et une iléostomie de décharge; Instauration d'un traitement anti-inflammatoire.

Après plusieurs complications (dénutrition, cassure de la courbe de croissance) un examen d'entéro-IRM montrant une infiltration diffuse de la graisse mésentérique et médiastinale, a jeté un doute sur le diagnostic. Interrogation sur maladie inflammatoire généralisée, lymphome ?

Le test au nitrobleu de tétrazolium a conclu que le patient a une activité phagocytaire nulle.

Le diagnostic de Maladie granulomateuse chronique a été confirmé par test génétique. Cette pathologie se caractérise par un déficit immunitaire congénital, 65% lié à l'X, d'hérédité récessive pour le reste, elle se concrétise par une incapacité à achever la phagocytose, ce qui entraîne des infections récidivantes et torpides des tissus barrières, accompagnées d'une inflammation granulomateuse non nécrosante et des atteintes oculaires. Un traitement par bactrim et itraconazole a largement amélioré l'état du patient.

Questions/Réponses/Commentaires :

Question-Dr Vasily Smirnov:

Que penser de l'aspect de la choroïde à l'OCT?

Réponse - Dr Martine Mauget-Faysse:

Il peut s'agir d'un effet fenêtré, on voit différemment la choroïde mais cela à l'air anormal.

Question- : Dr Yaumara Perdomo Trujillo :

Dans la littérature, y a-t-il des manifestations similaires au fond d'œil sans manifestations systémiques ?

Réponse - Dr Vasily Smirnov:

Oui, il y a un article publié par une équipe française qui montre une lésion choroïdienne limitée à l'œil, mais plus limitée que dans le cas présenté.

Commentaire-Dr Martine Mauget-Faysse :

Il y a également de plus en plus d'intérêt pour le microbiote, des inflammations intestinales peuvent entraîner des manifestations à distances en particulier rétinienne.

CONCLUSION

Les maladies peuvent être inflammatoire et héréditaire comme le cas présenté ci-dessus.