

Compte-rendu du staff multisite

16 Octobre 2018

Présents : environ 70 personnes

CIC XV-XX : (Dr Mohand Said ,Pr Audo , Dr Errera, Dr Ores,Pr.Michel Paques, ARC (1),Orthoptiste (2),9 internes) ;**Necker-Ophtara** : (Dr Sandrine Marlin ;Pr Sophie Valleix, Dr Matthieu Robert,Dr Mark Abitbol,Dr Olivia Xerri,Dr DiemTrang-Nguyen, N De Vergnes (ARC) + 3 internes et 2 externes) ; **FOR** : (Dr Mauget Faÿsse,Dr Elsa Laumonier) ;**CHU Bicetre** : Dr Antoine Rousseau , ;**IURC Montpellier** :(Anne-Françoise Roux) ; **CHU Montpellier** : (Isabelle Meunier) ; **CHU Lille** (6 personnes), **CH Le Mans** : (Dr. Delhormme,) ; **CHU Nantes** (Dr LeMeur , Lefebvre Quentin (interne)) ; **CJV Nantes** : (Dr Zanlonghi et 4 personnes) ;**CHU Grenoble** ; **CHU Lyon** : (Dr Bonifas et 2 personnes) ; **CARGO** : (Pr Hélène Dollfus , Dr Perdomo, Dr.Laura Muring, Valérie Pelletier (conseillère en génétique)) ; **CHU Dijon** : Sebastien Moutton ; **HEGP** :Dr Orssaud ; **CHU Toulouse** : Pr Patrick Calvas, Dr Pierre Fournié ; **Centre d'ophtalmologie "La Maison Rouge"** :Benjamin Wolff ; **Group series** :5 personnes ;**EVNO** : 3 personnes ;filière **SENSGENE** (Marilyne Oswald, Caroline Iberg, Annie Charnet, Ines Ben Aïssa, Zoia Mincheva , Larissa Moutsimilli et Francesco Rotolo).

L'intérêt de l'imagerie dans les maladies de surcharge de la rétine

Animateur : Pr Michel Paques, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts., Paris

Première partie : Manifestation oculaire des amyloses à transthyrétine

Présentée par le Dr Antoine Rousseau, CHU Kremlin-Bicêtre., Paris

Ces amyloses concernent un très grand nombre de patients et elles méritent d'être isolées des autres amyloses héréditaires et des amyloses en général.

Les amyloses constituent un immense groupe de maladies et on parle plus de l'amylose comme d'un phénomène biologique. Ces pathologies se caractérisent par des dépôts biréfringents en lumière polarisée.

La protéine en cause est la **transthyrétine (TTR)** (trans : transport ; thy : thyroxine et rétine pour rétinol).

L'amylose à TTR est autosomique dominante et touche > **500 patients en France** (au moins 1000 porteurs de la mutation), elle se déclare à l'âge adulte.

Cette protéine tétramérique est synthétisée dans le foie principalement et dans les plexus choroïdes.

Les mutations dans cette protéine :

Ces mutations se situent sur le ch. 18q ; 100 mutations sont connues dont la plus fréquente est la mutation « Val30Met » ; ces mutations induisent une instabilité du tétramère en monomères qui ont tendance à s'agréger sous forme de dépôts amyloïdes.

Cette pathologie n'est pas une maladie oculaire pure ; l'atteinte est multi organes (neuropathie végétative, sensitivo-motrice, cardiopathie, AEG avec cachexie, atteinte ophtalmique).

L'affirmation du diagnostic demande des précautions étant donné que le pronostic est terrible (mort dans les dix années). Le CRMR spécialisé en neurologie et le conseil génétique qui y est associé sont indispensables pour l'annonce du diagnostic.

Les traitements

- Le transplantaion du foie → arrêt de la synthèse TTR mutée, double la survie du patient
- Vyndaquel (*Tafamidis*) → stabilisation de la TTR mutée
- **Les RNA interférents et les oligonucléotides antisens** → arrêt de la traduction du gène muté de TTR.

Ces deux derniers traitements constituent une révolution même si pour l'instant ils n'atteignent pas l'œil, ils sont donc sans effet sur ces atteintes oculaires, ils constituent cependant un challenge dans les années à venir.

Les 4 grands groupes d'atteinte oculaire

- 1- La sécheresse oculaire (rarement très symptomatique)
- 2- Les dépôts amyloïdes dans le SA (segment antérieur)
- 3- Les opacités vitréennes (les mieux connues)
- 4- L'angiopathie rétinienne

Les dépôts vitréens sont des filaments d'amylose qui s'accrochent à la capsule postérieure du vitré. Quand on enlève le vitré, l'amylose passe dans le SA, mais il existe des astuces pour éviter ce phénomène.

Les dépôts dans le SA → glaucome secondaire catastrophique, pour lequel les traitements actuels marchent plus ou moins bien et plus ou moins longtemps. Une prudence est à apporter cependant quant à l'utilisation des bêta bloquants en cas de bloc auriculoventriculaire et de l'acétazolamide *per os* souvent mal toléré.

L'angiopathie rétinienne conduit à une obstruction capillaire, une anomalie veineuse et une tortuosité → Zone d'ischémie qui progresse.

L'atteinte des artères choroïdes est la moins connue, elle s'avère cependant très utile pour le diagnostic puisque une **opacité vitréenne combinée à une atteinte des artères choroïdiennes constitue un élément du diagnostic des amyloses TTR.**

L'optique adaptative qui est une étude pilote menée avec le Pr Pâques (5 malades), permet d'augmenter la netteté des infiltrations (dépôts hyper réfléchifs) extravasculaires de la paroi artérielle.

Cette technique pourrait permettre une compréhension de l'angiopathie et peut être aussi la synthèse de dépôts vitréens. Elle pourrait devenir un marqueur évolutif pour les essais cliniques et pourrait aider à diagnostiquer l'angiopathie cérébrale.

QUESTIONS/REMARQUES

Pr. H. Dollfus :

Le diagnostic de cette pathologie est tardif, c'est tout à fait le genre de pathologie qui peut rentrer dans un **protocole de diagnostic pré-symptomatique** avec des psychologues et des neurologues.

Est-ce qu'il y a des **signes cliniques ophtalmologiques pré-symptomatiques** ? A partir de quel âge apparaissent les signes cliniques

Dr. A. Rousseau :

En fait il y a plusieurs phénotypes de la maladie ; pour la pathologie la plus fréquente (mutation Val30Met) qui touche principalement la population portugaise, il y a des débuts précoces avec apparition des signes ophtalmiques vers 30-35 ans et des débuts tardifs à 60-70 ans.

On peut également observer dans une même famille la coexistence de débuts précoces et tardifs.

Pr S. Valleix

Souligne le fait qu'il n'y a pas que l'amylose TTR qui montre des atteintes ophtalmologiques similaires. Il est très important de savoir **différencier le type d'amylose**. Ne pas penser que **l'amylose oculaire est forcément une amylose TTR**, il peut s'agir d'une amylose inflammatoire ou tout autre type d'amylose héréditaire et le diagnostic moléculaire s'avère incontournable.

Dr A .Rousseau

En effet **toutes les amyloses donnent des angiopathies choroïdiennes**, mais lorsque l'on est face à un diagnostic d'opacité vitréenne non étiquetée, il faut penser à l'amylose TTR à ma connaissance.

Pr.H.Dollfus

Est-ce qu'un diagnostic ophtalmologique peut représenter un diagnostic pré-symptomatique ?

Dr A. Rousseau

Deux éléments de réponse : **Il y a des malades pré-symptomatiques qui ont des atteintes choroïdiennes.**

L'œil peut servir pour évaluer **la perte en fibres nerveuses en utilisant la microscopie confocale *in vivo*.**

Pr S. Valleix

La thérapie par siRNA montre des résultats spectaculaires.

La Neuropathie Amyloïde Familiale est la seule maladie génétique actuelle ou on a une preuve de l'arrêt de la maladie, voire sa régression.

Une fois que l'on a détecté les porteurs, il faudra savoir à quel moment on va débiter le traitement siRNA. La cornée va être l'actualité pour détecter chez les patients asymptomatiques les prémices de l'atteinte neurologique.

Pr.P. Calvas

Est-ce que le Tafamidis est actif sur les atteintes oculaires ?

Dr A. Rousseau

Je n'ai pas cette impression-là. Le passage vitréen de cette molécule s'il existe, est de 1 à 10% du *Tafamidis* plasmatique. S'il y a un effet, il est mineur et ce n'est pas une solution très efficace en ce moment.

Pr.S. Valleix

Souligne le fait que la TTR a une physiologie très particulière au niveau de l'œil et du cerveau. La synthèse de TTR est beaucoup plus importante au niveau du RPE et du plexus choroïde et elle constitue la seule protéine qui transporte la P4 alors qu'il existe d'autres protéines porteuses dans le foie.

La synthèse de la TTR est tellement importante à l'intérieur des tissus qu'actuellement, il n'y aura qu'un traitement local qui sera efficace.

Deuxième partie : Atteintes rétiniennes dans la maladie de Fabry

Présentée par le Pr Michel Paques, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts., Paris

La maladie de Fabry est une pathologie liée à l'X, provoquée par l'activité déficiente de l'alpha galactosidase A provoquant l'accumulation de sphingolipides dans les lysosomes.

Son incidence est de 1/100 000 naissances.

Provoque des atteintes au niveau neurologique, cardiaque et rénal.

Au niveau de l'œil :

- cornea verticillata (75%)
- cataracte (30%)
- tortuosité au niveau vaisseaux rétiniens (50%).

Il existe deux thérapies enzymatiques.

La suite de la présentation consiste en une série de clichés histologiques qui vont présenter plusieurs aspects notables de la maladie de Fabry, notamment :

- Des infiltrations intracellulaires, le long des vaisseaux caractérisés par la présence de granules.
- Le Fond d'œil de patient (atteinte sévère), montre un OCT et une angio OCT normale.

L'optique adaptative permet de montrer l'existence de points sombres ou clairs (fonction de propriétés optiques différentes) qui corroborent les images vues en histologie.

Il a été proposé de créer une graduation d'atteinte des vaisseaux rétiniens dans cette pathologie :

4 grades :

- atteinte des artérioles
- atteinte des veinules
- atteintes des grosses artères
- atteintes de grosses veines

La classification a été testée et elle paraît être robuste et reproductible mais également fortement corrélée à l'atteinte rénale.

QUESTIONS/REMARQUES :

Pr. H. Dollfus :

C'est superbe car il s'agit d'un **ultraphénotype inédit** sur toutes ces maladies, cela pourrait donc être **un bon marqueur**, notamment thérapeutique, non ?

Pr.M. Paques: L'effet n'est certes pas spectaculaire mais si on démontre un effet sur un très long terme et si on arrive à établir un diagnostic qui lui s'étendra sur le reste de la vie du patient cela reste intéressant et permettra de définir d'autres futures thérapies, comme les biothérapies **qui vont apparaître sur le marché pour la maladie de Fabry.**

Pr. H. Dollfus :

Sur la maladie de Fabry, il y a **l'enzymothérapie substitutive**, est ce qu'on voit un effet ?

Pr.M. Paques:

Nous affinons la méthode, la mise au point peut varier d'un examinateur à l'autre or **il faut établir une méthodologie parfaitement reproductible** si l'on veut suivre le devenir d'un dépôt bien précis, c'est sur ce quoi nous travaillons actuellement.

Pr. H. Dollfus :

Mais les patients sont traités actuellement ?

Pr.M. Paques:

Oui pour la plupart mais ça ne fait pas disparaître le dépôt à court terme.

Conclusion :

Pour conclure, on peut affirmer qu'en regardant dans l'œil, on peut savoir ce qu'il se passe dans le reste de l'organisme.