



Fondation A. de Rothschild
De l'œil au cerveau

Maladie de Horton avec atteintes oculaires : quelle stratégie thérapeutique fondée sur des preuves ?

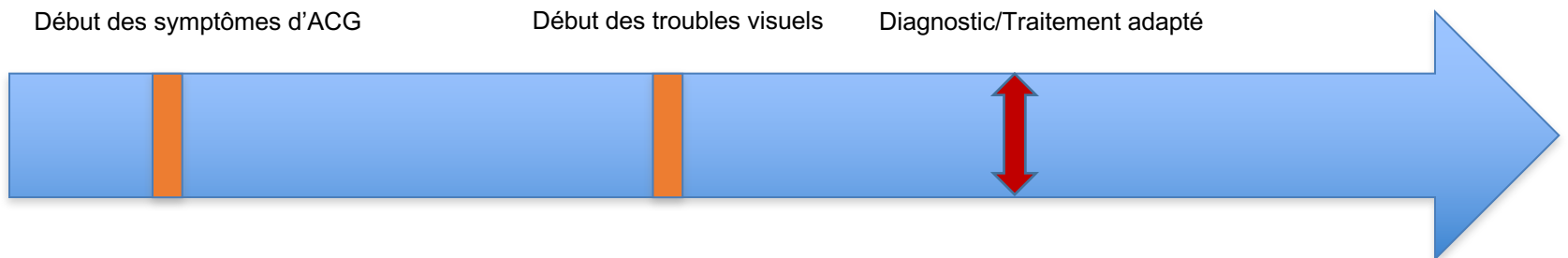
Dr Cédric Lamirel (Ophtalmologie)

Dr Thomas Sené (Médecine Interne)



Plan

- Le point de vue de l'ophtalmologiste
- Le point de vue de l'interniste





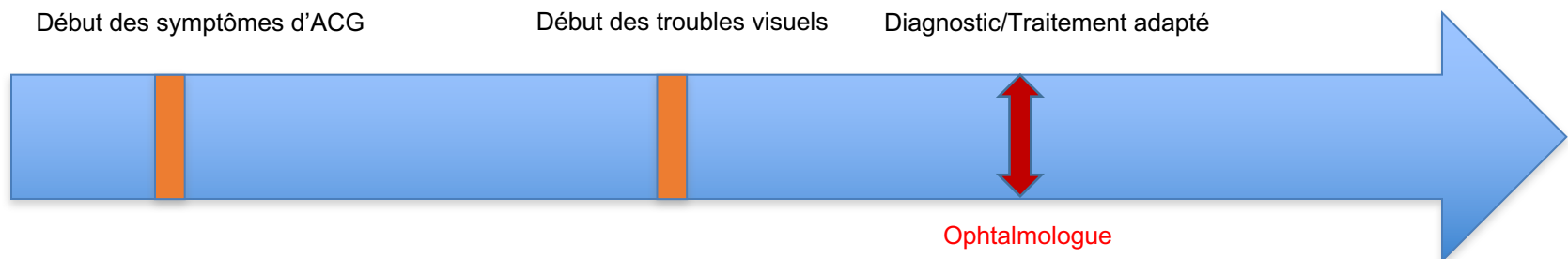
Le point de vue de l'ophtalmologiste

Un pronostic visuel mauvais

Les objectifs du traitement :

- la prévention d'une baisse visuelle en cas de troubles transitoires
- la non-aggravation/bilatéralisation en cas de troubles permanents

Quelle stratégie aux urgences ophtalmologiques ?





Un pronostic visuel mauvais

A l'ère de la corticothérapie et dans les séries OPH :

- 22% à 49% de pertes visuelles irréversibles dans la MH

Liu G et al, Ophthalmology 1994 (C); Hayreh S et al, Am J Ophthalmol 1998 (C)

- 31% à 54% de pertes visuelles bilatérale

Liu G et al, Ophthalmology 1994 (C); Hayreh S et al, Am J Ophthalmol 1998 (C)

- 70% des yeux : $AV \leq 1/10$

- 21% des yeux : pas de Perception Lumineuse

Liu G et al, Ophthalmology 1994 (C)



Un pronostic visuel mauvais

Mécanismes de la baisse visuelle :

- 76 à 88% de neuropathies optiques ischémiques antérieures
- 10 à 12% d'occlusions de l'artère centrale de la rétine ou de ses branches
- 3 à 7% de neuropathies optiques ischémiques postérieures

Liu G et al, Ophthalmology 1994 (C); Hayreh S et al, Am J Ophthalmol 1998 (C)



Un pronostic visuel mauvais

Sous traitement, amélioration de la vision :

- 4 à 34 % des patients amélioration de l'AV

Hayreh et al, acta Ophthalmo 2002 (C) ; Liu G et al, Ophthalmology 1994 (C)

- 0 à 5% : amélioration de l'AV (≥ 2 lignes) + CV

Foroozman et al, Ophthalmology 2003 (C) ; Danesh-Meyer et al, Ophthalmology 2005 (C)

Malgré le traitement, 9 à 27% de progression du déficit visuel dans la 1^{ère} semaine

Aiello et al, Ophthalmology 1993 (C) ; Danesh-Meyer et al, Ophthalmology 2005 (C)



Traiter avant la bilatéralisation :

Chez les patients avec atteinte bilatérale séquentielle :

Intervalle de 1 à 14j, mais jusqu'à 9 mois

Hayreh S et al, Am J Ophthalmol 1998 (C)

Intervalle de 1 à 219j, médiane de 5j

Liu G et al, Ophthalmology 1994 (C)

54 à 95% de bilatéralisation en l'absence de traitement

Beri M et al, Ophthalmology 1987 (C) ; Graham E, Trans Ophthalmol Soc U K 1980 (C)



Traiter avant la bilatéralisation :

Chez les patients avec atteinte bilatérale séquentielle :

Intervalle de 1 à 14j, mais jusqu'à 9 mois

Hayreh S et al, Am J Ophthalmol 1998 (C)

Intervalle de 1 à 219j, médiane de 5j

Liu G et al, Ophthalmology 1994 (C)

54 à 95% de bilatéralisation en l'absence de traitement

Beri M et al, Ophthalmology 1987 (C) ; Graham E, Trans Ophthalmol Soc U K 1980 (C)

Malgré le traitement, 9 à 27% de progression du déficit visuel dans la 1^{ère} semaine

Aiello et al, Ophthalmology 1993 (C) ; Danesh-Meyer et al, Ophthalmology 2005 (C)



Des prodromes :

Des troubles visuels transitoires précèdent la perte visuelle permanente dans 10 à 30% des patients

Hayreh S et al, Am J Ophthalmol 1998 (C)

50% dans une série de la Moyo Clinic publiée en 1966

Meadows SP, Proc R Soc Med 1966

Trouble visuel monoculaire transitoire : 18 à 30%

Liu G et al, Ophthalmology 1994 (C) ; Hayreh S et al, Am J Ophthalmol 1998 (C)

Diplopie transitoire : 16%

Liu G et al, Ophthalmology 1994 (C)



Autres manifestations

Diplopie : 6 à 12% des patients

Hayreh S et al, Am J Ophthalmol 1998 (C) ; Huston et al, Ann Intern Med 1978

Douleurs oculaires : 7% à 8%

Liu G et al, Ophthalmology 1994 (C) ; Hayreh S et al, Am J Ophthalmol 1998 (C)

Cas publiés de : syndrome d'ischémie oculaire, rétinienne, du segment antérieur, hypotonie, nodules cotonneux, ischémie glande lacrymale, infarctus choroïdien, CBH, pupille d'Addie, etc



Maladie de Horton :

5% des NOIA

Guyer DR, Arch Ophthalmol 1985 (C)

5 à 10% des OACR

Appen RE et al, Am J Ophthalmol 1975 (C)

0 cas sur 826 patients vu à SOS AIT avec TVT
(422 TVT isolé ; 302 TVMT, 111 diplopie transitoire)

Lavalée et al, Stroke 2013 (C)

(série de 403 TVT FOR/Bichat : 0 cas)

?% des diplopies / diplopies transitoires
(série de 84 FOR / 21 Bichat : 0 cas)

?% des passages aux urgences OPH
(série FOR : 23 patients 2013 à 2018 pour 45 000 passages aux urgences /an)



Stratégie de dépistage aux urgences ophtalmologiques

Devant tout trouble neuro-ophtalmologique

- NOIA
- OACR, OBACR, ischémie rétinienne /choroïde
- Diplopie / diplopie transitoire
- Trouble visuel transitoire

chez un patient ≥ 50 ans : éliminer une MH

Interrogatoire + examen des AT

NFS, VS, CRP



Stratégie de dépistage aux urgences ophtalmologiques

Devant tout trouble neuro-ophtalmologique

- NOIA
- OACR, OBACR, ischémie rétinienne /choroïde
- Diplopie / diplopie transitoire
- Trouble visuel transitoire

chez un patient ≥ 50 ans : éliminer une MH

Interrogatoire + examen des AT

NFS, VS, CRP

Evaluation difficile de nos pratiques :
VPN ? VPN ? (1 MH / 10 000 passages)



Stratégie de dépistage aux urgences ophtalmologiques

MH éliminée

MH possible ou probable :

traitement CT en urgence et prise en charge avec les
internistes

Protocole National de Diagnostic et de Soins PNDS

Artérite à Cellules Géantes (Horton)

Ce PNDS a été dirigé par le Professeur Alfred MAHR sous l'égide et avec le partenariat de la Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI²R)

Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI²R)



Avec la collaboration du Groupe d'Etude Français
des Artérites des gros vaisseaux (GEFA)



Forme d'ACG	Traitement
Non compliquée	Prednisone 0,7 mg/kg/jour
Atteinte ophtalmologique	Méthylprednisolone 500-1000 mg/jour (pendant 1 à 3 jours avec un relais par prednisone 1 mg/kg/jour) ou prednisone 1 mg/kg/jour ; le traitement doit être débuté immédiatement Aspirine 75 à 300 mg/jour
Aorto-artérite non compliquée	Prednisone 0,7 mg/kg/jour
Aorto-artérite compliquée	Prednisone 1 mg/kg/jour

2.10. Topic 10: treatment of GCA with ophthalmic involvement

Ophthalmic involvement is the most common severe GCA complication, with 13%–19% of patients experiencing irreversible ischemic injuries due to occlusion of ophthalmic artery branches [25,96–99] or, more rarely, posterior occipital artery strokes [96,100]. Visual acuity of the affected eye is < 20/200 for most patients [101,102] and ophthalmic involvement occurs in both eyes in one third. In 95% of the patients, visual impairment occurs before starting glucocorticoids [96,99,103], with a mean interval of 6 weeks after the first symptoms [96,103,104]. In about 20% of patients, ophthalmic involvement is the initial manifestation [96,101,102]. A few patients starting glucocorticoids within 72 hours may achieve partial visual improvement [105–107]. Ipsilateral deterioration or contralateral amaurosis occurs in about 10% of patients during the first days of therapy [96,102,108].

The best therapeutic results were obtained with oral prednisone (or its equivalent) of at least 60 mg/day [96,106,107,109] or 500 mg of intravenous methylprednisolone [105–107,109]. The findings of 2 retrospective studies suggested that low-dose aspirin prevented ocular and cerebral ischemic complications [98,110]. The potential role of anticoagulants has not been adequately investigated [111].

Comments: we lack prospective study or controlled clinical trial results to guide glucocorticoid regimens or use of low-dose aspirin for GCA with ophthalmic involvement.



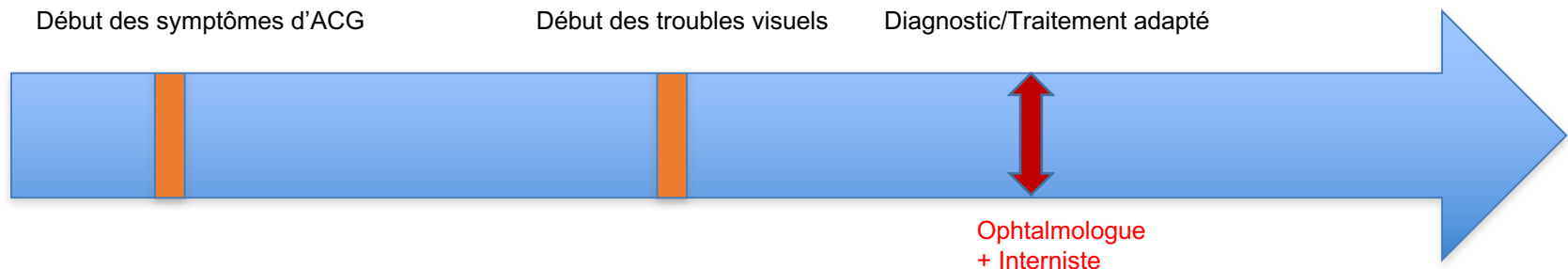
Le point de vue de l'interniste

L'atteinte visuelle dans la maladie de Horton : un constat d'échec de la stratégie de prise en charge

Le meilleur traitement est le traitement « préventif » :

- reconnaître et traiter au plus tôt la maladie de Horton, avant la survenue des troubles visuels

Quelle stratégie en amont des urgences ophtalmologiques ?





RECOMMANDATIONS ACTUELLES

	Année	Atteinte visuelle	Recommandations de traitement
ACR	2019	« <i>cranial ischemia (threatened visual loss)</i> »	« We conditionnaly recommend treatment with <i>pulse intravenous glucocorticoids over high dose oral glucocorticoids.</i> »
EULAR	2019	« <i>GCA-related visual symptoms (acute visual loss, amaurosis fugax)</i> »	« <i>Consider use of intravenous methylprednisolone 0.25-1g/day for 3 days.</i> » « <i>Referral for intravenous GC therapy should not delay treatment with oral GC</i> »
PNDS GEFA	2017 2016	« <i>Atteinte ophtalmologique</i> »	« <i>Methylprednisolone 500-1000mg/j (pendant 1 à 3 jours, avec relais per os à 1mg/kg) ou prednisone 1mg/kg : le traitement doit être donné immédiatement.</i> » « <i>Aspirine 75 à 300mg/j</i> »

ACR 2019

Hellmich et al. *Ann Rheum Dis* 2019

PNDS 2017 - Bienvenu et al. *Rev Med Int* 2016



CORTICOÏDES

- *IV ou per os? dose? délai?*
- niveau de preuve : C
 - pas d'essais randomisés contrôlés
 - *NB : 2 essais randomisés contrôlés évaluant l'intérêt des bolus, mais exclusion des atteintes visuelles*
 - pas d'études prospectives
 - études rétrospectives, case reports



	Gonzalez-Gay <i>et al</i> 1998	Chan <i>et al</i> 2001	Hayreh <i>et al</i> 2002
Type d'étude	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective
Critères d'inclusion	ACG BAT+ BAV	ACG BAT+ BAV et/ou DPAR	ACG BAT +
Critères de jugement	AV (échelle?)	AV (Snellen) <i>! si bilatéral : AV la plus basse des 2 yeux</i>	AV (Snellen) + CV
Définitions (amélioration, stabilité, aggravation)	?	Amélioration : >1 ligne	Amélioration : >2 lignes + amélioration CV
Nb patients	29	73	84
Bilatéral	9	17	30
Nb Yeux	38	90	114
IV /PO	10/19	43/30	41/43
Amélioration	8/29 (29%) IV : 4/10 PO : 4/19 <i>p=0.26</i>	21/73 (29%) IV: 17/43 PO: 4/30 <i>p=0.01</i>	5/84 (6%) IV:3/41 PO:2/43 <i>p=0.672</i>
Bilatéral d'emblée => fin	9=>13	17=>21	?
Nb yeux initial => fin	38=>42	90=>94	?
Rôle délai traitement	OR 17.7 (<24h)	NA (tous traités<48h)	p=0.065 <4 j



CONCLUSION...

- traitement « curatif » de l'atteinte visuelle de l'ACG
 - niveau de preuve faible des modalités
 - peu de preuves de la supériorité des corticoïdes IV
 - éléments de preuve en faveur d'un bénéfice à une prise en charge urgente (<24-48h), indépendamment de la voie
 - pronostic toujours très sombre
 - possibilité d'aggravation malgré le traitement
- « unmet need »...?
 - pas de progrès thérapeutiques depuis l'avènement de la corticothérapie
- ...ou « never event »?



CONCLUSION...

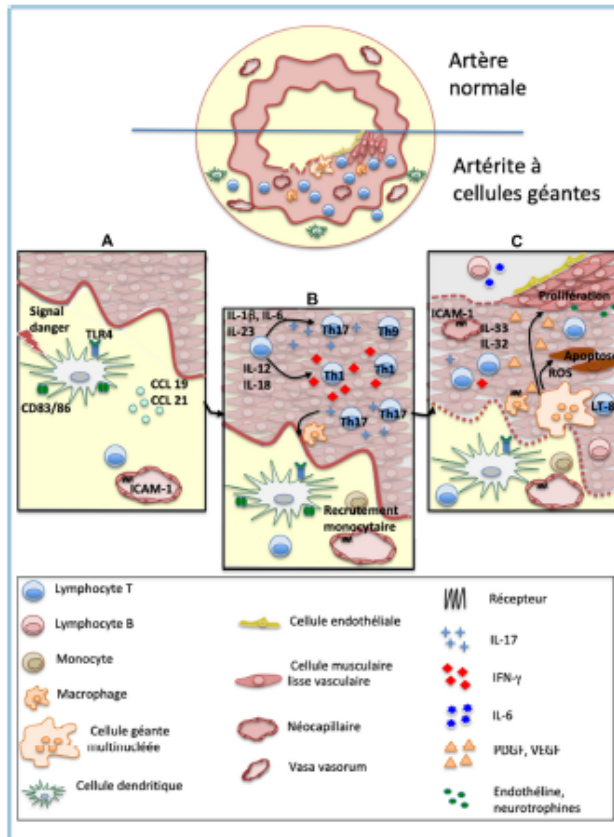
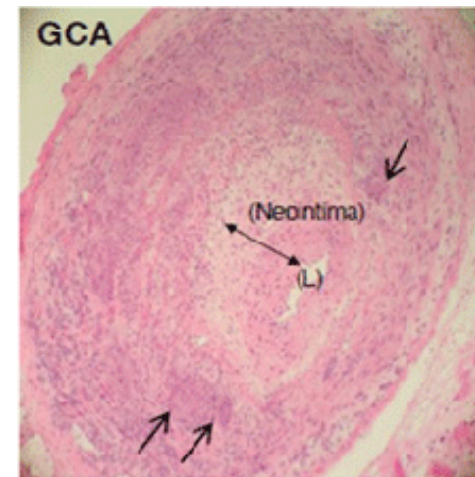
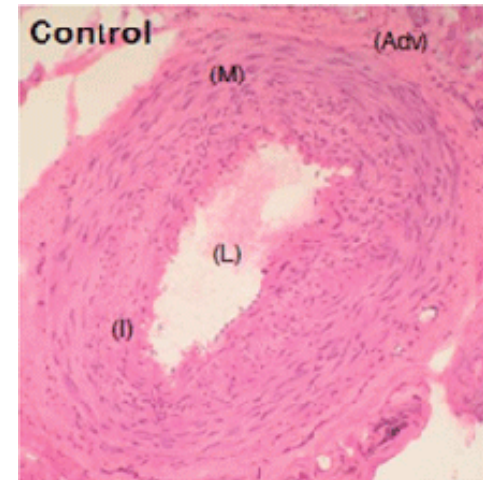


FIGURE 1

Représentation schématique de la physiopathologie de l'artérite à cellules géantes

A. Activation des cellules dendritiques sentinelles. B. Activation lymphocytaire T avec différenciation Th1, Th17 et Th9 et initiation du mouvement macrophagique. C. Remodelage pariétal caractérisé par l'épaississement de la paroi, la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et la néovascularisation.





TRAITEMENT PREVENTIF?

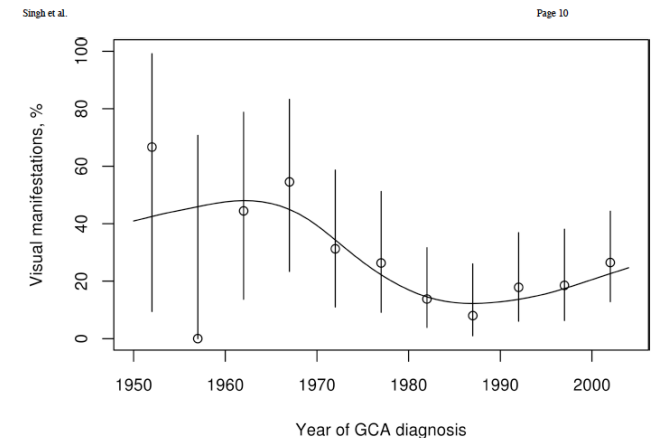
- déclin de la prévalence de l'atteinte ophtalmologique
 - AVANT l'ère de la corticothérapie : 35 à 70%
 - APRES l'ère de la corticothérapie : 16% (2-49)

Soriano et al. *Nat Rev Rheumatol* 2017

Table 3. Frequency of clinical manifestations at presentation of temporal arteritis (TA) by time period, in residents of Olmsted County, Minnesota, 1950–1985

Clinical manifestation	1950–1969 (n = 26)		1970–1979 (n = 37)		1980–1985 (n = 31)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Headache	25	96	25	68	22	71
Abnormal temporal artery	20	77	19	51	11	35
Jaw claudication	19	73	16	43	13	42
Scalp tenderness	13	50	18	49	13	42
Constitutional symptoms	13	50	18	49	14	45
Polymyalgia rheumatica	9	35	14	38	9	29
Fever	7	27	9	24	9	29
Respiratory symptoms	8	31	6	16	8	26
Facial pain	5	19	4	11	4	13
Diplopia/blurred vision	5	19	3	8	3	10
Transient vision loss	2	8	2	5	1	3
Blindness (partial or complete)	5	19	5	14	2	6
Hemoglobin <11.0 gm/dl	7	32*	10	27	5	16
Erythrocyte sedimentation rate >40 mm/hour	25	96	37	100	29	94

Machado et al. *Arthritis Rheumatol* 1988



Singh et al. *J Rheumatol* 2015



TRAITEMENT PREVENTIF?

- réduction drastique de l'incidence des complications visuelles après instauration d'une corticothérapie
 - risque de 1% à 5 ans en l'absence d'atteinte visuelle initiale
 - (vs 13% en cas d'atteinte)

Aiello et al. *Ophthalmology* 1993

- intérêt des « Fast-Track GCA Pathways »?

	N	Critère de jugement	Filière dédiée	PEC classique	P
Patil <i>et al.</i> 2015	113	BAV permanente	6 (9%)	17 (37%)	0.001
Diamantopolous <i>et al.</i> 2016	75	BAV permanente	1 (1,3%)	6 (8%)	0.01

Patil et al. *Clin Exp Rheumatol* 2015

Diamantopoulos et al. *Rheumatology* 2016

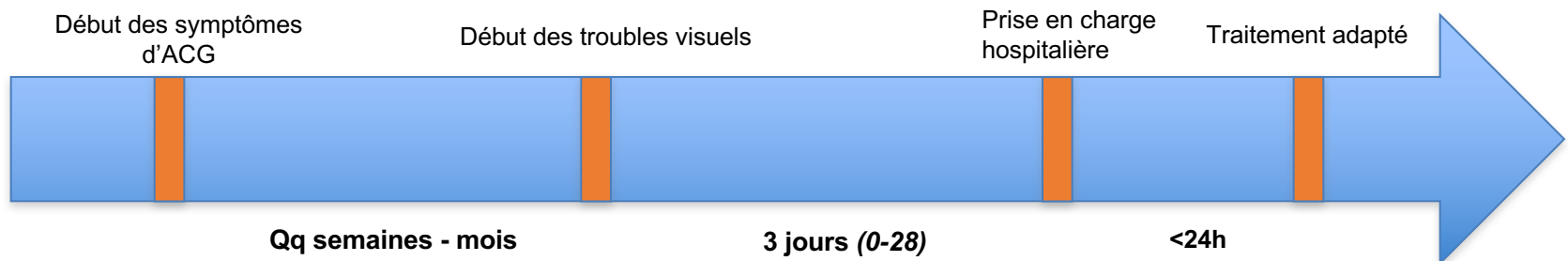


CONCLUSION...

- traitement « préventif » de l'atteinte visuelle de l'ACG
 - éléments de preuves du rôle protecteur des corticoïdes
 - rôle protecteur de l'aspirine?
 - probable intérêt des filières rapides
- levier actuel d'amélioration du pronostic visuel
 - = reconnaître et traiter au plus tôt la maladie, avant les complications ophtalmologiques
 - ...mais proportion non négligeable (20%) d'« occult GCA »
 - ...mais...

« La vraie vie... »

- Étude rétrospective monocentrique
 - 23 patients avec atteinte visuelle d'ACG
 - manifestations cliniques évocatrices d'ACG : **18/23**
 - syndrome inflammatoire biologique connu : **14/23**
 - CRP médiane : 85 (19-179)
 - consultation d'un ophtalmologue extra-hospitalier : **17/23**
 - diagnostic d'ACG évoqué : **9/17**
 - corticothérapie donnée avant prise en charge hospitalière : **2/9**

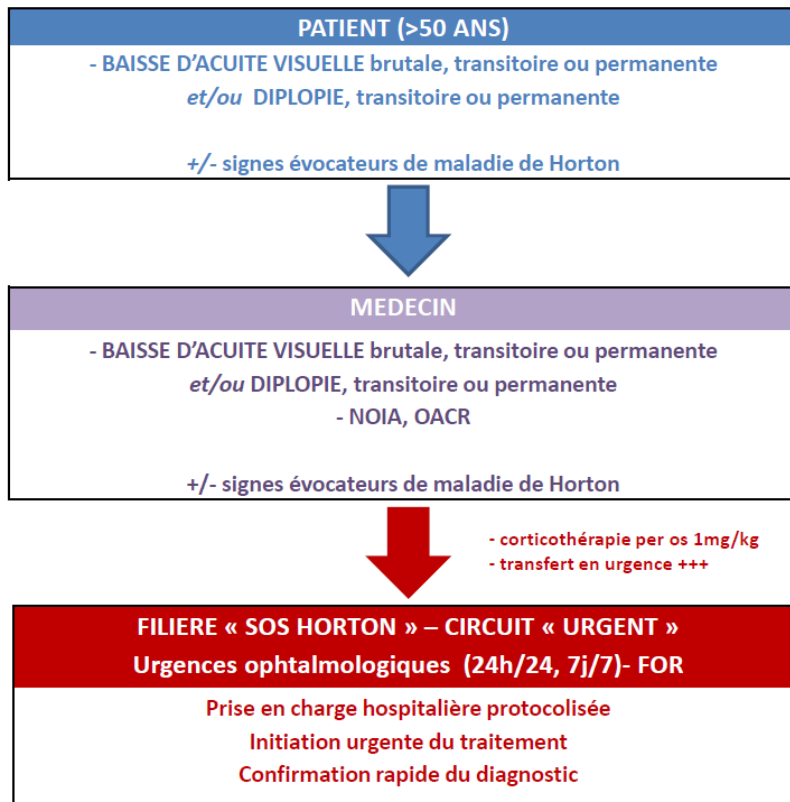




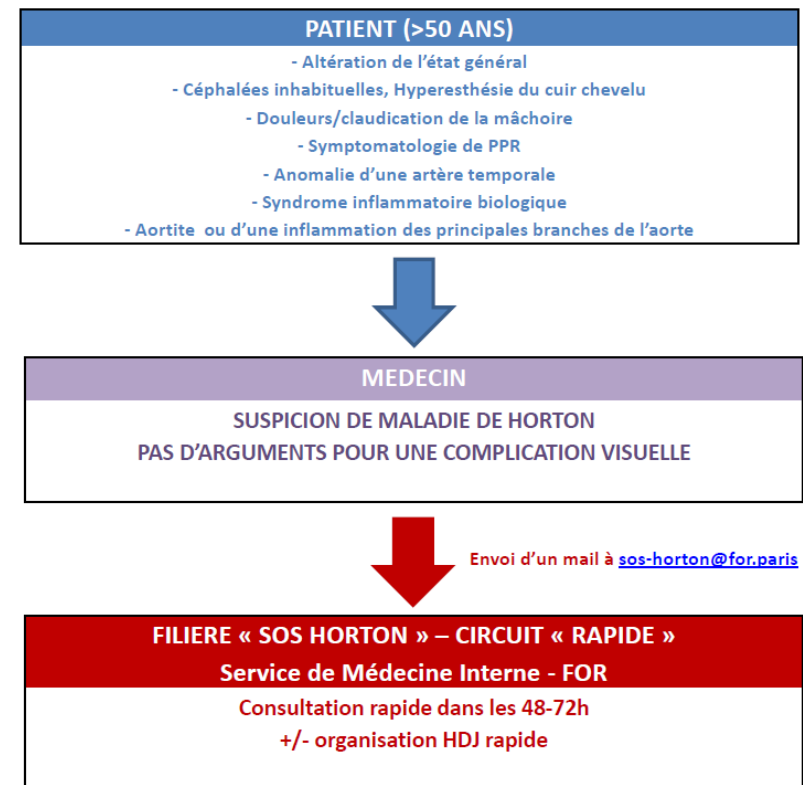
Création d'une filière « SOS Horton »

- Axe « Parcours de soins »

CIRCUIT « URGENT »



CIRCUIT « RAPIDE »





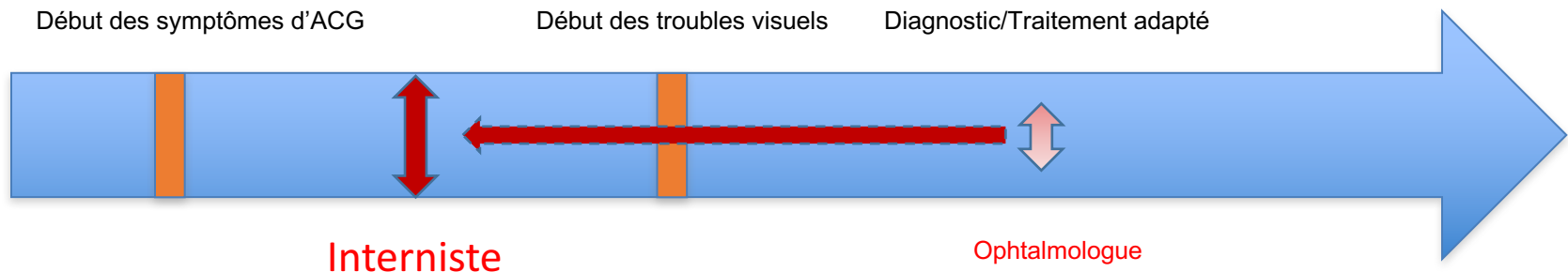
Création d'une filière « SOS Horton »

- Axe « Formation continue »
 - cours e-learning
 - À destination des ophtalmologues
 - À destination des médecins généralistes
 - cours chaque semestre pour les internes d'ophtalmologie
 - soirée annuelle SOS Horton à la FOR
 - pour les médecins généralistes et ophtalmologues
 - site internet dédié (SOS HORTON) (en cours)
 - compte Twitter dédié (@Soshorton)
 - ...



CONCLUSION

- Pour l'ophtalmologue
 - Même si rare, y penser souvent
 - Dépister, démarrer le traitement au moindre doute et confirmer ensuite le diagnostic
- Pour l'interniste
 - Y penser avant la complication ophtalmologique
 - Diagnostiquer et traiter avant la complication ophtalmologique





Remerciements

- ✓ L'équipe de médecine interne
- ✓ L'équipe du département d'ophtalmologie
- ✓ L'équipe d'orthoptie
- ✓ L'équipe du service d'imagerie
- ✓ L'équipe de neurologie
- ✓ L'équipe de neuroradiologie interventionnelle
- ✓ L'équipe de neurochirurgie



BACK UP



DIFFICULTES METHODOLOGIQUES D'EVALUATION DE LA REPONSE

- « nécessité d'études avec haut niveau de preuve »
- mais
 - pathologie rare : 7,5/100 000 habitants en Ile de France
 - difficultés méthodologiques d'évaluation de la réponse thérapeutique
 - AV?
 - CV?
 - bilatéralisation?
 - amélioration/dégradation
 - centres avec



ASPIRINE

- *dose ? rôle « curatif » ou « préventif » ?*
- niveau de preuve
 - pas d'essais randomisés contrôlés ; pas d'études prospectives
 - études rétrospectives avec résultats contradictoires
 - 1 méta-analyse sur la prévention des événements ischémiques
 - 6 études rétrospectives (hétérogénéité modérée/haute) ; 914 patients
 - avant le diagnostic d'ACG : pas d'effet protecteur
 - OR: 0.661; 95% CI [0.287-1.520]; p=0.33
 - après le diagnostic d'ACG : rôle protecteur modeste
 - OR: 0.318; [0.101-0.996]; p=0.049



TOCILIZUMAB

- rôle en add-on?
- niveau de preuve
 - 1 essai randomisé contrôlé en cours de mise en place (TOCIAION)
 - résultats de GIIACTA
 - 1 étude rétrospective comparative (en cours de soumission)
 - 2 cases reports