



INFLAM'ŒIL

13 rue Dubrunfaut
75012 PARIS

Tél. : 01 74 05 74 23

>SIREN N° 451 386 544

APE N° 00014

Site internet : www.inflamoeil.org



TYNDALL

Bulletin d'Informations

et

d'échanges

N°49 DECEMBRE 2016

Courriel : contact@inflamoeil.org

SOMMAIRE

1. **Editorial**
2. **Traitement des œdèmes maculaires...**
3. **Infliximab versus Adalimumab dans le traitement des uvéites inflammatoires réfractaires**
4. **Compte-rendu des conférences « Uvéite simplifiée » du Congrès de la SFO, du 8 mai 2016**



Editorial

Bonjour à tous,
 Cette année le prix Yann BOZEC/INFLAMŒIL a été attribué à deux candidates ex-aequo. Le jury a eu du mal à départager sept candidatures de très grande qualité, ce qui témoigne de la mobilisation et de l'intensité de la recherche en faveur de la lutte contre les inflammations oculaires, et des uvéites en particulier. Le prix est d'ailleurs attribué pendant le congrès de la Société Française d'Ophtalmologie qui a lieu tous

les ans pendant 4 jours au mois de mai, et nous avons eu le plaisir de constater qu'il ne se passait pas une demi-journée sans qu'il y ait une session, un colloque ou une présentation parlant des uvéites. Hourra la connaissance gagne !

Nous saluons donc nos deux lauréates, le docteur Hélène VALLET pour sa thèse effectué au service de **médecine interne** de la Salpêtrière avec le Docteur SAADOUN, et le Docteur Clémence CARBONNIERE pour sa thèse effectuée au **département d'ophtalmologie** du CHU de Nantes avec le Professeur Michel WEBER. C'est leurs contributions que nous avons l'honneur de vous présenter.

J'espère avoir le plaisir de vous les présenter toutes les deux lors de notre prochaine Assemblée Générale le **18 mars prochain**.

En vous souhaitant à tous d'excellentes fêtes de fin d'année,

Bien amicalement,

Frédérique MOREAU



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.

C. Carbonnière, lauréate ex-aequo prix Inflam'œil- Yoann Bozec. C Couret, A. Blériot, O. Lebreton, H. Massé, G Le Meur, P. Lebranchu, M. Weber

RESUME

Le domaine des uvéites est en relation avec de nombreuses entités pathologiques. La grande majorité reste idiopathique. L'une des principales causes de baisse d'acuité visuelle chez ces patients est l'œdème maculaire. Un volet de son traitement est représenté par les corticoïdes d'utilisation péri et intra-oculaire.

Le but de notre travail était d'évaluer les critères d'efficacité et de sécurité de ces différentes voies d'administration d'un corticoïde. Nous avons comparé 31 patients traités par Ozurdex®, 40 patients traités par sous-conjonctivale de Triamcinolone et 17 patients traités par sous-ténonienne de Triamcinolone. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans 2 centres tertiaires, spécialisés dans le domaine des uvéites, le CHU de Nantes et l'hôpital de la Pitié Salpêtrière de novembre 2011 à novembre 2013.

L'âge moyen global au début du traitement par corticothérapie péri-oculaire était de 59,6 ans \pm 18,7 ans. Il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes en termes de sexe ratio, de latéralité ou d'étiologie. Les pathologies

les plus fréquemment retrouvées étaient les uvéites intermédiaires idiopathiques, la maladie de birdshot et le syndrome d'Irvine Gass.

Il n'y avait pas de différence significative en terme de gain d'Acuité Visuelle (AV) entre les 3 groupes. Les réductions d'EMC (épaisseur maculaire centrale) moyennes par rapport à J.0* étaient toutes statistiquement significatives. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 3 groupes à chaque temps concernant la baisse d'EMC modérée. Il n'y avait pas de différence aux autres temps entre les 3 groupes. 9,10% des patients présentaient une épaisseur maculaire centrale inférieure à 320 microns initialement s'améliorant au cours du temps, puisque cette proportion a augmenté à 43% à M.1*, 43,8% à M.3*, 32,7% à M.6,* 29,9% en fin de suivi ($p < 0,0001$). Il n'y avait pas de différence statistique entre les 3 groupes en terme de récurrence. Un comparatif des délais de récurrence anatomique et visuelle a été réalisé sans différence statistique. Il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes en terme de délai de retraitement: 6,7 mois pour Ozurdex, 5,17 mois pour Sous-conjonctival, 6,3 mois pour sous-ténonienne.

Les injections intra et péri-oculaires sont à considérer comme un traitement adjuvant, car la majorité des pathologies considérées nécessitent un traitement général de fond. Elles permettent également d'avoir des concentrations intra-vitréennes plus efficaces avec moins d'effets systémiques. A terme, nous n'avons pas démontré de réelle supériorité d'un des 3 traitements même si des tendances semblent se détacher.

Ce travail nécessite d'être précisé par une étude prospective ayant pour objectif d'analyser l'influence de la quantité injectée.

*J.0=Jour 0 ; *M.1 = mois+1

INTRODUCTION

Les uvéites correspondent à des inflammations de l'uvée en lien avec des maladies infectieuses, des maladies inflammatoires systémiques ou localisées à l'œil et des maladies auto-immunes ou d'origine indéterminée. L'une des principales causes de baisse d'acuité visuelle au cours des uvéites est l'œdème maculaire. Le traitement de l'œdème maculaire uvéitique repose généralement sur le traitement étiologique de l'uvéite ou un traitement anti-inflammatoire. Ce traitement anti-inflammatoire s'appuie sur une corticothérapie qui peut être administrée par voie intraveineuse, orale, péri-oculaire ou intravitréenne.

L'œdème maculaire post-opératoire de la chirurgie de la cataracte ou syndrome d'Irvine Gass est une autre origine inflammatoire d'un œdème maculaire pour laquelle il peut être nécessaire d'avoir recours à un traitement corticoïde périoculaire ou intravitréen.

L'objectif de notre étude est d'évaluer les critères d'efficacité et de tolérance de 3 modalités d'administration loco-régionale de corticoïdes dans la prise en charge des œdèmes maculaires inflammatoires : l'injection sous-conjonctivale de triamcinolone, l'injection sous-ténonienne de triamcinolone et l'injection intravitréenne de dexaméthasone.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans 2 centres tertiaires, spécialisés dans le domaine des uvéites, les services d'ophtalmologie du CHU de

Nantes et de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris, de novembre 2011 à novembre 2013. Nous avons analysé 88 yeux de 88 patients. Les critères d'inclusion étaient la présence d'un œdème maculaire d'origine inflammatoire. Dans cette étude, l'injection sous-conjonctivale consistait en une seule injection de 0,2 à 0,3 ml de triamcinolone injectée par voie sous-conjonctivale. L'injection sous-ténonienne consistait en une injection de 1 ml de triamcinolone contenant 40mg de triamcinolone. L'intravitréenne consistait en une injection d'un implant de dexaméthasone (700 µg).

Les critères cliniques analysés étaient l'acuité visuelle de loin, l'épaisseur maculaire centrale (EMC), le tonus oculaire, la présence éventuelle d'un traitement hypotonisant, la présence d'une cataracte sur l'œil concerné et sur l'œil adelphe.

Ces critères étaient réévalués à 1 mois, 3 mois, 6 mois, en fin de suivi et 12 mois après une seule injection du corticoïde. Le suivi maximal était réalisé sur une année et aucun nouveau traitement par injection de corticoïde ou traitement supplémentaire n'a été réalisé.

La récurrence a également été analysée dans notre étude et nous avons également évalué le délai de récurrence et le délai de retraitement, en mois (temps au bout duquel une décision de retraitement était prise).

RESULTATS

88 yeux de 88 patients ont été analysés de façon rétrospective : 40 dans le groupe Sous-conjonctivale (provenant tous du CHU de Nantes), 31 dans le groupe Ozurdex® (dont 20 du CHU de Nantes et 11 de La Pitié Salpêtrière) et 17 dans le groupe Sous-ténonienne (provenant tous du service d'ophtalmologie de La Pitié

Salpêtrière). L'âge moyen global au début du traitement par corticothérapie péri-oculaire était de 59,6 ans \pm 18,7 ans. La médiane des âges de 64 ans (7; 86)

Les trois cadres étiologiques les plus fréquemment retrouvés sont les uvéites intermédiaires idiopathiques, la maladie de birdshot et le syndrome d'Irvine Gass. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les 3 groupes en terme d'étiologie.

Analyse de l'efficacité sur l'acuité visuelle

L'évolution de l'acuité visuelle pour l'ensemble des œdèmes traités et quelque soit le groupe de traitement se caractérise par une amélioration de celle-ci. Bien que les niveaux d'acuité visuelle initiale n'étaient pas comparables, le profil de réponse est comparable pour les 3 modalités de traitement. Concernant le gain de l'acuité visuelle moyenne pour chaque traitement, il est relevé un gain significatif de l'AV moyenne à M1, M3, M6 par rapport à J0 pour chacun des traitements. Nous avons également comparé le gain d'acuité visuelle moyenne entre les 3 groupes à chaque temps, sans différence statistique. D'une manière générale, on observe une amélioration visuelle persistante, quelque soit le groupe et ce même au-delà des 6 mois variant de 40 à 70%. Concernant le gain d'acuité visuelle modéré, il n'y avait pas de différence significative entre les 3 traitements à chaque temps. Concernant le gain élevé d'acuité visuelle, il n'était pas différent non plus entre les 3 groupes à chaque temps. Concernant le pourcentage de patients présentant une acuité visuelle supérieure à 5/10, celui-ci était de 25% au temps initial. Au cours du suivi, cette proportion augmente à 45% à M1, 50% à M3, 49% à M6 et 48% en fin

de suivi. La différence par rapport à J0 était significative à M3 ($p= 0,01^*$) mais pas aux autres temps. Il n'y avait pas de différence entre les groupes.

Analyse de l'efficacité sur l'épaisseur maculaire centrale (épaisseur maculaire des 1000 microns centraux en SD-OCT)

Concernant l'évolution de l'épaisseur maculaire, il y a une diminution significative de l'épaisseur maculaire à M1 ($p < 0,001$), M3 ($p < 0,001$) et M6 ($p = 0,05$). Il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes de traitement à chaque temps. Par contre, on a retrouvé une différence significative à M1 : $p = 0,03^*$ entre les 3 groupes, cette différence étant présente entre le groupe Ozurdex® et Sous-conjonctivale, la baisse d'OMC étant plus importante dans le groupe Ozurdex® à ce temps. Le comparatif d'évolution d'EMC a été fait en échelle logarithmique retrouvant la même analyse.

Concernant le pourcentage de patients présentant une épaisseur maculaire centrale inférieure à 320 microns, il était de 9,10% au temps initial, cette proportion a augmenté à 43% à M1, 43,8% à M3, 32,7% à M6, 29,9% en fin de suivi et 54,50% à M12, valeurs significatives à tous les temps par rapport à J0 ($p < 0,0001^*$). Au sein du groupe Ozurdex®, on a trouvé une différence significative, par rapport à J0 : à M1 ($p = 0,01^*$) et M3 ($p = 0,02^*$) mais pas à M6 ($p = 1$), ni en fin de suivi ($p = 0,70$) ni à M12 ($p = 0,59$). Au sein du groupe Sous-conjonctivale, il y avait une différence significative, par rapport à J0 à tous les temps ($p = 0,03^*$ à M1, $p = 0,02^*$ à M3, $p = 0,01^*$ à M6, $p = 0,02^*$ en fin de suivi et $p = 0,01^*$ à M12). Pour le groupe Sous-ténonienne, il n'y avait aucune différence significative

à chaque temps par rapport à J0.

Récidive visuelle et anatomique et délais de récurrence

Les pourcentages de récurrence anatomique et visuelle avoisinant les 60 à 70 % dans chaque groupe. Il n'y avait pas de différence statistique entre les 3 groupes pour chaque catégorie de récurrence : $p=0,43$ pour récurrence anatomique, $p= 0,41$ pour récurrence visuelle.

Un comparatif des délais de récurrence anatomique et visuelle a été réalisé, retrouvant une moyenne entre 4 et 6 mois, plus rapide dans le groupe sous-conjonctivale puis sous-ténonienne puis Ozurdex®, sans différence statistique entre les 3 groupes. Le délai de récurrence anatomique était de 4,8 mois pour sous-conjonctivale versus 5,5 mois pour sous-ténonienne versus 5,8 mois pour Ozurdex. Concernant la récurrence visuelle, elle était de 4,8 mois pour Sous-conjonctivale versus 5,6 mois pour Sous-ténonienne versus 5,9 mois pour Ourdex.

Analyse des effets secondaires : cataracte

Le but de l'étude était de savoir si une des molécules entraînait plus d'aggravation ou de formation de cataracte que les autres. Celle-ci était évaluée à 13% pour le groupe Ozurdex, 22% pour le groupe sous-conjonctivale et 7% pour le groupe sous-ténonienne. Il n'y avait pas de différence entre les 3 groupes de façon globale. Concernant le délai d'apparition ou d'aggravation de la cataracte, sa moyenne globale d'apparition était de 4,17 mois (3,67 mois pour Ozurdex®, 4,75 mois pour Sous-conjonctivale et 4,09 mois pour Sous-ténonienne) sans différence significative entre les 3 groupes.

Analyse des effets secondaires : TIO*

L'analyse des variations de TIO a permis d'observer la plus forte augmentation de TIO à M1 par rapport aux autres temps de façon globale.

Il n'y avait pas de différence statistique entre les 3 groupes à J0, ni à M1, ni à M6, ni à M12. Par contre, il y avait une différence à M3 entre le groupe sous-conjonctivale et le groupe Ozurdex®.

Nous avons recherché une différence en terme d'introduction de traitement hypotonisant débuté en cas d'HTIO*. On observe qu'il atteignait les 30% dans les groupes Triamcinolone à M3 alors qu'il n'était qu'à 15% pour le groupe Ozurdex® et une tendance à un traitement plus précoce pour les groupes triamcinolone.

*TIO = tension intra-oculaire ;

* HTIO hyper tension intra-oculaire

DISCUSSION

Notre étude permet de confirmer l'efficacité de chacune de ces techniques, évaluée sur l'anatomie (épaisseur maculaire) et la fonction (visuelle). Nous n'avons pas retrouvé d'étude équivalente dans la littérature. Il s'agit d'une des premières études comparant ces différentes techniques, qui même si elle est rétrospective nous permet déjà d'observer certaines caractéristiques entre chaque méthode (efficacité, facilité de réalisation, durée d'efficacité, éventuelles complications).

L'O.M* est une complication fréquente des iridocyclites et décroît fréquemment après traitement. Il a été retrouvé une forte corrélation entre AV et épaissement maculaire : on a également observé une réduction d'épaisseur maculaire en parallèle de la réduction de l'inflammation. C'est la raison pour laquelle nous avons étudié l'épaisseur maculaire, analysable de



façon fiable par OCT, afin d'évaluer l'efficacité du traitement.

* Œdème maculaire

CONCLUSION

L'œdème maculaire est donc la principale complication des uvéites plus fréquemment intermédiaires et postérieures, entraînant un handicap visuel. Notre étude a permis de présenter l'efficacité des traitements péri et intra-oculaires et leurs effets indésirables, en comparant 3 mécanismes différents. En terme d'efficacité, les 3 traitements ont mis en évidence une nette amélioration visuelle et anatomique, rapide et persistante sur plusieurs mois. De plus, contrairement à la triamcinolone en intravitréen, les techniques analysées n'ont pas de toxicité rétinienne irréversible. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de différence statistique en terme d'efficacité entre les 3 traitements. Un travail sur un échantillon plus large est nécessaire pour confirmer ces résultats.

Infliximab versus Adalimumab dans le traitement des uvéites inflammatoires réfractaires

Par le Dr Hélène VALLET, lauréate ex-aequo prix Inflamm'œil- Yoann Bozec 2016

Les uvéites inflammatoires non infectieuses représentent un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une inflammation de la structure intraoculaire. Elles peuvent être isolées ou associées à une pathologie auto-immune systémique et représentent 10 à 20% des cas de cécité dans les pays développés.

Le traitement des uvéites inflammatoires repose sur les corticoïdes, notamment à la phase initiale. Dans les cas les plus sévères, ou afin de limiter l'usage des corticoïdes, un traitement

immunosuppresseur ou immunomodulateur peut être utilisé. Parmi les immunomodulateurs, deux molécules de la famille des anti-TNF (anti-« Tumor necrosis factor ») ont montré leur efficacité dans les uvéites inflammatoires non infectieuses et sont recommandés dans le traitement des uvéites : l'adalimumab et l'infliximab. En revanche il n'existe aucune donnée comparant l'efficacité et la tolérance de ces deux molécules.

L'objectif de notre étude était donc d'analyser l'efficacité de l'infliximab et de l'adalimumab sur une large cohorte de patients atteints d'uvéites et de comparer l'efficacité et la tolérance de ces deux molécules.

Nous avons réalisé une étude sur plusieurs centres en France, incluant 160 patients atteints d'uvéites inflammatoires réfractaires à au moins un traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur et traité par infliximab ou adalimumab entre 2001 et 2013.

Dans notre étude 98 patients étaient traités par infliximab et 62 par adalimumab. La moyenne d'âge était de 31 ans et les étiologies des uvéites étaient variées : maladie de Behçet (36%), arthrite juvénile idiopathique (22%), spondylarthropathie (10%) uvéite idiopathique (14%). La majorité des patients souffraient de panuvéite (62%) bilatérale (83%).

Principaux résultats de l'étude

Le taux de réponse au traitement anti-TNF était de 87% à 6 mois et restait stable dans le temps (93% à 12 mois et 95% à 24 mois) avec une amélioration significative de l'acuité visuelle. On notait également une diminution significative des doses de corticoïdes prescrites aux patients de 20mg à l'initiation du

traitement anti-TNF à 10mg puis 7 mg à 6 et 12 mois. Les patients ayant fait au moins 5 rechutes d'uvéites avant l'instauration du traitement anti-TNF et ceux atteints d'une maladie de Behçet avaient 2 à 2.5 fois plus de chance d'obtenir une réponse complète au traitement.

Un tiers des patients présentait au moins 1 effet secondaire en cours de traitement, le plus souvent une infection, une réaction d'hypersensibilité ou une pathologie auto-immune. La moitié de ces effets secondaires étaient suffisamment sévères pour nécessiter une interruption de traitement ou une hospitalisation.

L'efficacité et la tolérance de l'infliximab et l'adalimumab étaient comparables. En effet il n'existait pas de différence significative en termes de taux de réponse complète ni d'effets secondaires graves.

En conclusion, les anti-TNF semblent très efficaces dans le traitement des uvéites inflammatoires réfractaires avec une efficacité et une tolérance comparable entre l'infliximab et l'adalimumab.

Compte-rendu des conférences
« Uvéite simplifiée » du Congrès de la
SFO, du 8 mai 2016.

Ces conférences ont été rediffusées sur écran, en dehors des amphithéâtres, pour ceux qui n'ont pas pu assister.

Ce sont des conférences très agréables à suivre car les propos étaient simplifiés, pour les rendre accessibles aux non médecins. Mais surtout aux familles et aux patients atteints d'uvéite.

- 1) Examen clinique,
- 2) Bilan. Examens complémentaires,
- 3) Classification des uvéites : Uvéite

antérieure, Uvéite intermédiaire, Uvéite postérieure,

I- L'examen clinique :

La 1^{ère} conférence insiste sur l'importance de l'examen clinique complet qui constitue la première étape.

1- L'interrogatoire mené par le médecin quand le patient consulte en ophtalmologie.

Les signes fréquents étant l'œil rouge, la photophobie, survenant à tout âge, chez les femmes et les hommes. Certaines uvéites sont plus fréquentes dans certains pays comme le VKH au Japon et en Afrique du Nord.

2- Examen de la cornée, de l'iris, de la pupille, mesure de la pression intra-oculaire, examen de l'AIC*, du vitré, du macula, de la rétine, de la choroïde, des vaisseaux et du fond d'œil.

II- Le bilan simplifié :

Il est indispensable qu'il y ait une collaboration entre ophtalmologistes et internistes.

Il faut distinguer 3 types d'uvéites : l'uvéite antérieure, intermédiaire et postérieure.

Les études se multiplient pour assurer un meilleur diagnostic d'uvéite.

1- Angiographie : donne des informations superficielles sur l'état de l'inflammation, pour étudier les vaisseaux rétinien et pour investiguer les foyers rétinien.

2- OCT : pour la recherche d'œdème maculaire.

3- ICG* : Son utilité pratique dans les uvéites.

III- Les uvéites :

A- L'uvéite antérieure simplifiée :

Il s'agit d'une atteinte primitive réactionnelle nécessitant l'examen du vitré et du fond d'œil afin de rechercher d'éventuelles infections et inflammations.

Le patient consulte car il a l'œil rouge.

On distingue : le PRC* dit granulomateux et le PRC en mottes.

Le type infectieux peut être causé par un virus comme l'herpès ou autres comme la toxoplasmose. Dans ce cas, l'œil est rose, survenant chez un enfant, une fille surtout : c'est l'AJA*.

Quand l'œil est blanc : il s'agit de l'uvéite chronique de Fuchs.

B- Uvéite intermédiaire :

C'est une forme particulière, quand elle survient chez des sujets jeunes, elle est insidieuse. C'est une atteinte bilatérale (derrière le cristallin) avec une baisse de l'acuité visuelle.

Les examens prescrits sont :

Le Flare : pour la visibilité du vitré.

Voir aussi la rétine pour éliminer les causes onco et infectieux.

Le fond d'œil, l'OCT, l'angio et l'ICG.

Les uvéites non infectieuses nécessitent une corticothérapie alors que les collyres sont peu utilisés.

C- Uvéite postérieure :

Il y a 2 types : - une uvéite grave nécessitant une prise en charge.

- une uvéite sans signe de gravité.

L'uvéite devient grave car non traitée, ou mal traitée, ou qui accompagne une maladie systémique comme la tuberculose. Les signes de gravité sont les hémorragies en flaques, plages blanches au fond d'œil, nécrose rétinienne, Behcet grave, anévrisme givré, serpiginieuse, VKH, toxoplasmose, syphilis.

En dehors de l'urgence, les examens sont :

L'imagerie, Rétino, Angio, OCT.

Il faut évaluer l'importance de l'inflammation, s'il y a des tâches au fond d'œil, et surtout penser à la tuberculose.

Il faut surveiller l'œdème maculaire.

Ne pas administrer de corticothérapie avant le bilan.

Expliquer au patient la chronicité de son état.

Radhia Ben Youssef

*AIC accidents vasculaires cérébraux ischémiques

*ICG angiographie au vert d'indocyanine

*PRC précipités rétro-cornéens

*AJA adolescents et jeunes adultes



Bonne
Année



- Directeur de publication : Sylvette PETITHORY,
- Comité de rédaction : Sylvette PETITHORY Jeanne HERAULT
Nadine TASHK
- Conception et réalisation : Joëlle MASLÉ

Journal trimestriel Dépôt légal :4ème trimestre 2016 ISSN : 1760-155X