

INFLAM'ŒIL

Maison des Associations du 15^e
BAL N° 43

22 rue de la Saida

75015 PARIS

01 74 05 74 23

 www.inflamoeil.org

 [/inflamoeil](https://www.facebook.com/inflamoeil)

 contact@inflamoeil.org

TYNDALL

Bulletin d'Informations
et
d'échanges

N° 65 MARS 2022

SOMMAIRE

1. Éditorial
2. Œdème maculaire uvéitique et immunothérapie anti-cancéreuse
3. Vaccins et pharmacovigilance
4. Quelques informations



Éditorial

Bonjour à Tous

Notre numéro de Tyndall se place cette fois-ci sous le signe de la pharmacovigilance.

Vous lirez ainsi un très intéressant article sur les conséquences de traitements anti-cancéreux et notamment l'apparition de maladies auto-immunes dont des uvéites.

Il arrive à certains d'entre nous d'affronter des cancers et les traitements en oncologie doivent faire l'objet de précautions et surveillance en ophtalmologie pour ceux qui ont déjà eu des uvéites. Nous remercions le Dr. Christine Fardeau, membre de notre Conseil Scientifique pour cette contribution, extrêmement précieuse et

pour le temps qu'elle nous consacre, par exemple pour sa relecture attentive du second article.

Ce second article, nous le devons à Jean-Nicolas Culot (notre Secrétaire Général et Webmestre) qui a collecté un certain nombre d'études tendant à montrer que dans de très rares cas, les vaccins anti-covid pouvaient eux aussi être à l'origine de poussées d'uvéite. Là aussi prudence et surveillance renforcée par les ophtalmologues qui vous suivent s'imposent. Mais le rapport bénéfique - risque, très en faveur de la vaccination, reste inchangé. Merci à lui pour ce travail de grande qualité, décidément Jean-Nicolas est notre homme-orchestre, qui assure avec gentillesse, patience et énergie un bon nombre des tâches de l'association.

Nous aurons, si vous le souhaitez, la possibilité de discuter de ces points et de la façon dont vous avez vécu la crise sanitaire lors de notre AG qui se tiendra en visuel par Zoom le samedi 2 avril prochain. J'espère ainsi vous voir nombreux.

Frédérique Moreau

Œdème maculaire uvéitique secondaire à l'immunothérapie anti- cancéreuse : que proposer ?

Dr Christine FARDEAU

Département d'Ophtalmologie, centre constitutif de Référence en Maladies Rares, coordinateur du Programme d'Éducation Thérapeutique du patient porteur d'uvéite chronique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris-Sorbonne Université.

Le microenvironnement tumoral est le siège d'une tolérance immunitaire induite par les cellules cancéreuses qui provoquent une inhibition des T Lymphocytes.

La cellule tumorale est capable d'exprimer à sa surface, des ligands inhibiteurs, comme le PDL1. Ce ligand PDL1 se lie à PD1 et inhibe ainsi la réaction immunitaire anti cellule cancéreuse. Le PD1 est un récepteur exprimé à la surface des cellules immunitaires effectrices lymphocytes T, lymphocytes B, monocytes et cellules présentatrices de l'antigène. C'est une molécule de co-stimulation des T Lymphocytes.

La liaison qui unit PDL1 et PD1 inhibe les capacités cytotoxiques des T Lymphocytes cytotoxiques CD8+.

Normalement cette liaison PD1-PDL1 protège contre une réaction immunitaire dirigée contre 'soi'. Mais quand le PDL1 est exprimé ou surexprimé par une cellule cancéreuse, la liaison PD1-PDL1 va induire une tolérance immunitaire par inhibition des T Lymphocytes cytotoxiques.

Le récepteur PD1 (Programmed cell Death) a été découvert par Tasaku Honjo en 1992, prix Nobel de médecine en 2018.

Depuis 10 ans, plus d'une cinquantaine de mécanismes moléculaires ou cellulaires ont été proposés, visant à lever l'inhibition des lymphocytes, induite par les antigènes cancéreux.

C'est l'immunothérapie anticancéreuse. Elle regroupe entre autres :

(1) des anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes exprimés à la surface des cellules cancéreuses (comme le rituximab anti-CD20) (2) des checkpoint inhibiteurs comme les anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab), et anti-PD-L1 (atezolimab, avelumimab) et anti-CTLA-4 (ipilimumab), anticorps qui empêchent la liaison entre les récepteurs inhibiteurs des T Lymphocytes et leur ligand (3) des petites molécules Kinases inhibitrices, moins spécifiques que les anticorps monoclonaux, qui sont par exemple les BRAF inhibiteurs (vemurafenib, dabrafenib) et MEK inhibiteurs (trametinib) qui inhibent des étapes de voies de signalisation intra cellulaire qui régulent l'activité entre les facteurs de croissance liés à la surface cellulaire et la synthèse protéique ou la duplication de l'ADN.

Des résultats prometteurs ont été publiés sur de larges cohortes où, par exemple, le temps de survie médian sans progression tumorale a été doublé pour les carcinomes rénaux métastatiques traités par avelumab (anti PD-L1) + axitinib comparés au sunitinib (ITK) en monothérapie (*RJ Motzer et al. N Eng J Med 2019*) et triplé pour mélanome métastatique BRAF présentant la mutation V600, et traités par anti-PD-1 nivolumab/ipilimumab comparés aux versus anti-BRAF/MEK inhibiteurs (*JC Moser et al. Cancer Med 2019*).

Les effets secondaires sont liés au mécanisme d'action, et à une immunité contre les protéines du 'soi', et sont dits auto-immuns. Ils surviennent chez 20 % des patients et sont cutanés à type de prurit, vitiligo, rash, hépatiques, pulmonaires à type de sarcoïdose (sarcoidosis like) et de thyroïdite. Ils atteignent la sphère oculaire sous forme de syndrome sec dans 1 à 25 % des

patients, de conjonctivite dans 5 % des patients. Une uvéite peut survenir chez 1 % des patients environ (*JM Michot et al. Eur J Cancer 2016 ; CD Conrady et al. Grefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2018 ; L Dalvin et al. Retina 2018 ; K Bitton et al. AJO 2019*).

Actuellement, les indications de l'immunothérapie anti-cancéreuse s'élargissent rapidement, rendant les cohortes de patients de plus en plus grandes, nous confrontant de plus en plus souvent à ce type d'effets secondaires immuns.

Nous présentons les résultats d'une étude rétrospective de patients sériés, porteurs de carcinome ou mélanome métastatiques traités par immunothérapie anti-cancéreuse, et présentant une uvéite avec atteinte du segment postérieur ou baisse sévère de l'acuité visuelle. Ces cas ont été déclarés en pharmacovigilance, dans les bases de données nationales et mondiales.

À l'admission l'uvéite était bilatérale dans tous les cas et était antérieure dans 3 cas dont un hypopion bilatéral, intermédiaire dans 2 cas, postérieure dans 1 cas et panuvéite avec lésions choroïdiennes dans 2 cas. L'œdème maculaire était présent chez 5 patients.

Les traitements étaient le rituximab (anti-CD20), nivolumab (anti-PD-1), ipilimumab (anti-CTLA-4), vemurafenib and dabrafenib (anti-BRAF), trametinib (anti-MEK), and ibritunib.

Résultat principal : tous les patients ont présenté une évolution favorable à 3 mois de leur uvéite, que le traitement par corticostéroïdes ait été instauré de façon systémique, ou en injections intra vitréennes ou péri-oculaires, et que

l'immunothérapie ait été poursuivie ou interrompue.

Par contre le pronostic vital a pu être impacté, par exemple chez une patiente présentant une chute d'acuité visuelle sur uvéite antérieure à hypopion sous nivolumab pour carcinome bronchique métastatique, traitée efficacement par sous-conjonctivales de dexaméthasone, mais l'immunothérapie par nivolumab a été arrêtée et le décès de la patiente est survenu en 6 mois par croissance tumorale.

De plus la corticothérapie systémique supérieure à 10 mg/j de prednisone a été retrouvée comme un facteur de mauvais pronostic sur la survie globale (*Arbour KC, et al. [Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer.](#) J Clin Oncol 2018*).

C'est pourquoi les recommandations internationales qui suggèrent de suspendre l'immunothérapie et d'y adjoindre éventuellement une corticothérapie systémique si l'acuité visuelle est inférieure à 1/10 ou s'il y a atteinte du segment postérieur, ne nous apparaissent pas justifiées (*Brahmer JR, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy. J Clin Onco 2018;36:1714–1768. Puzanov I, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for immunotherapy of cancer (SITC) toxicity management Working group. J Immunother Cancer 2017; 5:1-28*).

Au contraire, poursuivre l'immunothérapie anticancéreuse tout en effectuant de première intention un traitement par corticostéroïde injectable péri-oculaire

nous est apparu bénéfique pour un temps moyen de 10 mois, sans risque d'altérer le pronostic vital.

(Christine Fardeau, Mehdi Bencheqroun, Amélie Levy, Sophie Bonin, Marie-Adélide Ferchaud, Leila Fardeau, Florence Coscas, Bahram Bodaghi, Bénédicte Lebrun-Vignes, IMMUNOTHERAPY 2021).

Le rôle de l'ophtalmologiste dans cette nouvelle cause d'uvéïte, est important pour :

1. Effectuer un diagnostic positif rapidement, éliminer les causes infectieuses ou tumorales intriquées. Éventuellement intégrer l'uvéïte à une sarcoïdose induite par les antiPD1 et anti PDL1.
2. Expliquer le pronostic souvent favorable de l'uvéïte traitée par des injections locales de corticoïdes.
3. Rassurer le patient et l'oncologue, très inquiets du pronostic visuel.
4. Prendre en charge rapidement la thérapeutique par injections locales de corticoïdes retard, pour conserver la qualité de vie du patient.
5. Surveiller le patient pour évaluation de l'effet thérapeutique et des effets secondaires des injections.
6. Répéter les injections peut être nécessaire.
7. Reprendre la discussion collégiale en cas d'échec OPH. Intérêt de l'Interféron alpha à faible dose pour son effet puissamment anti-œdémateux et l'absence d'immunosuppression induite.

Comment surveiller par un tandem ophtalmologiste - néphrologue, les patients atteints d'uvéïte bilatérale chronique traitée par cyclosporine,

pour la meilleure balance bénéfice-risque.

Auteurs : Munirah ALAFALEQ1, Isabelle TOSTIVINT2, Christine FARDEAU1.

- *Ophthalmologie Department, Centre constitutif de Référence en Maladies Rares, AP-HP, Pitié-Salpêtrière - Charles Foix University Hôpital, Sorbonne University, France.*
- *Néphrologie Department, AP-HP, Pitié-Salpêtrière-Charles Foix University Hôpital, Sorbonne University, France.*

Les uvéïtes postérieures auto-immunes sont des maladies chroniques et leur prise en charge souvent lourde. Les médicaments utilisés sont : les corticoïdes, des immunosuppresseurs comme la cyclosporine A (CsA), les anti-TNF (exemple Humira®), les antimétabolites (exemple Cellcept®, Methotrexate, ou les immunomodulateurs comme les interférons. Les effets secondaires sont nombreux. L'effet secondaire de la cyclosporine est l'insuffisance rénale. Le CsA a montré son efficacité dans le traitement de ces pathologies, mais les effets secondaires de l'utilisation de CsA pour la pathologie uvéïtique, notamment l'insuffisance rénale, n'était pas très bien étudiée. Notre étude, récemment publiée dans le journal international Eye intitulé : **Ciclosporin A in Bilateral Auto-immune Chronic Posterior Uveitis associated with macular edema: A Long-term Observational Safety and Efficacy Study**, a inclus une large cohorte pour une période de 1987 à 2016, et a étudié les effets secondaires et l'efficacité de CsA dans les traitements des uvéïtes postérieures associées à un œdème maculaire réfractaire. Les patients ont bénéficié d'une prise en charge double avec nos collègues néphrologues. Donc un suivi entre les ophtalmologistes et les néphrologues, et l'adaptation de traitement selon le taux de CsA résiduel dans le

sérum, le taux de créatinine et l'examen ophtalmologique (inflammation, œdème maculaire et l'acuité visuelle) a permis une grande sécurité pour les patients ainsi traités. Nous détaillons dans le tableau de cet article, la prise en charge ophtalmonephrologique. Nos résultats montrent que les changements dans la fonction rénale (élévation de la créatinine) est réversible après l'arrêt de la CsA.

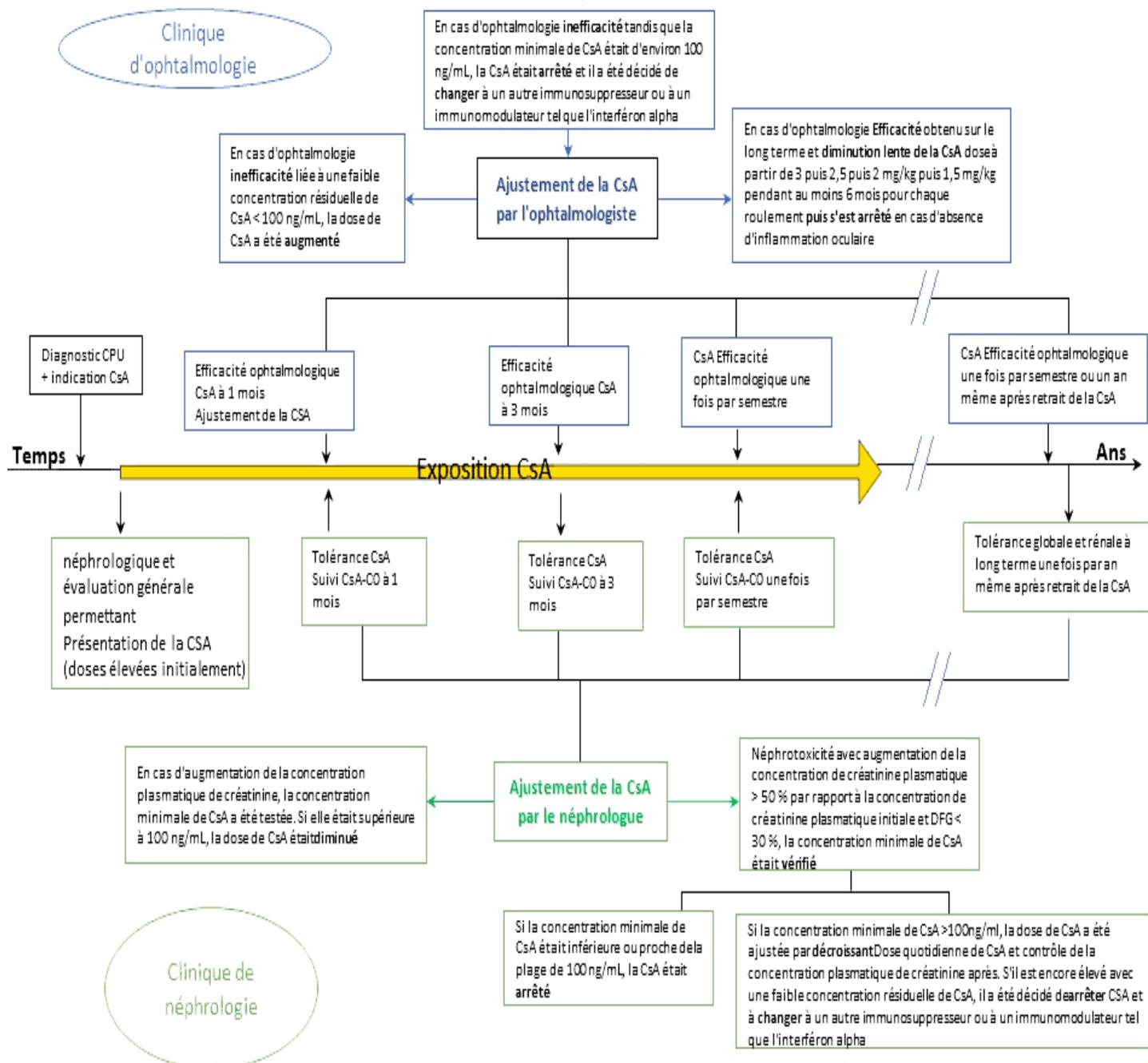
Références :

Alafaleq M, Freund R, Penet MA, Fardeau C, Isnard-Bagnis C, Tezenas du Montcel S, Deray G, LE Hoang P, Bodaghi B, Tostivint I.

[Ciclosporin A in bilateral auto-immune chronic posterior uveitis associated with macular oedema: a Long-term Observational Safety and Efficacy Study. Eye \(Lond\). 2021 Oct 30. doi: 10.1038/s41433-021-01829-y.](#)

Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. The New England Journal of Medicine. 2016;375(10):932-943. doi:10.1056/NEJMoa1509852

Fardeau C, Champion E, Massamba N, LeHoang P. Uveitic macular edema. Eye (London, England). 2016;30(10):1277-1292. doi:10.1038/eye.2016.115.



1. Introduction

Depuis le début de la pandémie Covid-19, l'association vous a tenus au courant des recommandations concernant la vaccination. Les fiches des filières sont disponibles sur le site internet, et la page Facebook de l'association vous relaie également les vidéos réalisées par de nombreux médecins.

Il est bien clair désormais qu'il serait dommage de se priver d'avancées technologiques qui nous protègent sous prétexte qu'elles sont relativement nouvelles. Les traitements à base d'ARN messenger étaient jusqu'alors peu connus car développés initialement contre le cancer, mais avec un succès très limité. Ce qui n'en fait pas pour autant des molécules sur lesquelles nous n'avons pas de recul.

Cependant, comme toute substance active, un vaccin peut avoir des effets secondaires. Si la balance bénéfico-risque est clairement en faveur de la vaccination, certaines populations peuvent être plus à risque que d'autres. Il est alors important de s'informer afin de prendre des décisions éclairées.

Nous traiterons donc dans cet article du cas particulier des vaccins, en particulier ceux contre la Covid-19 au sujet duquel certains éléments nous semblent importants à signaler pour les patients atteints d'uvéite et d'inflammation oculaire.

Quelques liens sont donnés dans l'article, ils sont cliquables dans la version PDF. Les références données devraient vous permettre de les retrouver par une recherche internet sinon.

2. La pharmacovigilance

Rappelons que la pharmacovigilance est le principal (seul ?) outil qui permette de surveiller les effets (indésirables) d'un médicament résultant de son utilisation.

Ce processus est piloté au niveau national par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Tout professionnel de santé peut déclarer un effet indésirable, que ce soit directement pour certaines professions ou par le biais des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

Les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer les effets indésirables aux CRPV.

La déclaration peut se faire en ligne ou à l'aide d'un formulaire papier. Le mieux est de joindre les pièces médicales que pourrait vous fournir votre médecin ou votre ophtalmologue pour étayer le dossier.

Pour plus de détails, se référer à la page dédiée sur solidarites-sante.gouv.fr.

La déclaration des effets indésirables auprès d'institutions indépendantes est une démarche essentielle et citoyenne pour faire progresser la sécurité des patients. C'est un processus qui permet de garantir la fiabilité des informations. Si vous suspectez un effet indésirable, la pharmacovigilance vous donne l'occasion de faire entendre votre voix et de donner de précieux détails. Votre médecin pourra vous aider à formaliser les informations qui alors permettront d'évaluer la probabilité du lien de cause à effet que vous soupçonnez.

Toute la difficulté est ensuite dans l'analyse. Car si des événements hors du commun sont impliqués, comme un vaccin

par exemple, notre cerveau se focalisera dessus et nous fera oublier d'autres événements plus anodins mais tout aussi candidats. Plus les déclarations sont faites largement, plus leur analyse statistique prend de la valeur et devient parlante.

3. Le cas des vaccins Covid-19

Il a été observé par une équipe de Tel Aviv (Israël) à l'été 2021 une vingtaine de cas d'uvéïtes qui pourraient être liés à l'injection du vaccin Pfizer/BioNTech contre la Covid-19. L'article médical a été publié dans la revue scientifique Retina et The Jerusalem Post en donne quelques détails dans un article ([Pfizer COVID-19 vaccine linked to rare cases of eye inflammation – study](#)). Dans tous les cas, pour les patients concernés, le traitement de l'uvéïte a permis de supprimer l'inflammation. La conclusion de l'étude n'en reste pas moins de se faire vacciner, qu'on ait eu une uvéïte ou pas.

Un autre article aux États-Unis fait état quant à lui d'une réactivation d'une panuvéïte chez un adolescent dont la maladie était calme et sous contrôle depuis plusieurs mois. Référence de l'article : [j.ajoc.2022.101380](#).

À noter quelques cas également rapportés avec le vaccin chinois Sinopharm cette fois (vaccin classique à partir de virus inactivé). Référence de l'article (en anglais) : [10.1001/jamaophthalmol.2021.3477](#).

Pour rappel, un article de 2016 aux États-Unis s'était également penché sur le possible lien entre vaccin de l'hépatite B et les uvéïtes. Référence de l'article (en anglais) : [PMC6139748](#).

4. Conclusion

Les vaccins ont toujours suscité de la méfiance pour une frange de la population. Il est facile d'utiliser les quelques cas où un vaccin aurait provoqué ou réveillé une

pathologie pour en faire un outil de communication très particulier. Les réseaux sociaux peuvent en effet amplifier un phénomène très marginal mais qui fait rapidement la une, parce qu'il joue sur les peurs et les émotions.

Il convient donc de trouver un juste milieu entre la remise en cause perpétuelle de la science et l'excès de confiance. Un vaccin étant une substance active, la réflexion doit s'effectuer avec son médecin. La déclaration des effets indésirables largement effectuée, est un outil statistique puissant pour une évaluation des vaccins enrichie par le vécu des patients. Les faits montrent qu'un lien entre certains vaccins et l'uvéïte pourrait exister dans de rares cas. Dès lors, une attention particulière doit être portée à la période suivant la vaccination afin de détecter le moindre changement pouvant laisser soupçonner un réveil ou une aggravation de l'inflammation.

Si un traitement d'appoint est nécessaire dans ces cas rares, c'est un prix relativement raisonnable à payer face à des risques dont l'issue est bien moins certaine comme les cas de Covid long. La grande rareté des cas et leur réponse favorable au traitement représentent une balance bénéfice-risque favorable à la vaccination.

En cas de doute, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin pour décider quel serait le vaccin qui vous conviendrait le mieux (mais tous les vaccins ont pour but de stimuler le système immunitaire) et s'il faut mettre en place une surveillance particulière ensuite.

Jean-Nicolas Culot

Quelques informations

02 avril 2022 : Assemblée générale Inflam'Œil en audio et visioconférence.

Du 07 au 09 mai 2022 : 128^e congrès de la SFO au Palais des Congrès de Paris.

Actualités des filières FAI²R & SENSGENE auxquelles Inflam'Œil participe, à retrouver sur leur site :

- Informations concernant la COVID-19 dans le cadre des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires.
- Programme des Jeudis de la Filière 2022.
- Documents ressources développés par les [filières de santé maladies rares](#) sur le séquençage du génome.
- Replay de la 6^e Journée FAI²R dédiée à la transition
- Web conférence patients à revoir : Comment gérer ma corticothérapie au quotidien ? par le Dr Y.M. Pers.
- Replay du webinaire vaccination anti-covid & maladies rares.
- Édition 2021 des Cahiers d'Orphanet « Vivre avec une maladie rare en France – Aides et prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches » est désormais disponible.

Le Site Mon Parcours Handicap a une rubrique « études supérieures et

handicap » pour encourager et informer les jeunes sur les accompagnements et les aides existantes. Les jeunes en situation de handicap sont 4 fois plus nombreux à suivre des études supérieures que lors de l'adoption de la loi du 11/02/2005, mais ils représentaient, à la rentrée 2020, que 1,82 % des étudiants.

SENS est une application 100 % accessible pour les personnes déficientes visuelles ou auditives. Les objectifs : améliorer les parcours et la qualité de vie des jeunes en situation de handicap sensoriel et leur accompagnement dans la vie active ; apporter des informations ; gagner en autonomie.

La Fondation Groupama a édité la cinquième édition de son baromètre « **les Français et les maladies rares** ». Sa vocation : comprendre et analyser le regard des Français sur les maladies rares et les personnes qui en sont atteintes. Une grande majorité de Français (90 % en 2022) a déjà entendu parler des maladies rares, chiffre important bien qu'en légère baisse par rapport à 2020. 22 % des sondés connaissent une personne concernée et 8 % sont eux-mêmes directement concernés.

Mon espace santé, créé par le ministère des Solidarités et de la santé et l'Assurance Maladie : nouveau service numérique personnel et sécurisé pour permettre à chacun de conserver, au même endroit, l'ensemble de ses données dans un espace 100 % sécurisé.

- Directeur de publication : Sylvette PETITHORY,
- Comité de rédaction : Jeanne HÉRAULT, Danièle LEMAÎTRE, Sylvette PETITHORY, Jean-Nicolas CULOT
- Conception et réalisation : Joëlle MASLÉ

Journal trimestriel Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2022 ISSN : 1760-155X