



INFLAM'ŒIL

Bonnes



Vacances

13 rue

75012 PARIS

Tél. : 01 74 05 74 23

>SIREN N° 451 386 544 APE N° 00014

TYNDALL

Bulletin d'Informations

et

d'échanges

N° 37

JUIN

2012

Site Internet : www.inflamoeil.org

Courriel : inflamoeil@yahoo.fr

SOMMAIRE

1. L'éditorial de la Présidente
2. Information médicale, Uvéite 2012
 - a. Les traitements d'avenir
 - b. Traitement des uvéites par l'interféron
 - c. Les immunosuppresseurs
 - d. Stratégies thérapeutiques, approches loco-régionales
3. L'Assemblée générale 2012
4. Bon à Savoir

L'éditorial de la Présidente

C'est un honneur de succéder à Jean-Yves Bozec et à Claude Andrieux qui ont créé et fait vivre INFLAM'ŒIL. C'est aussi un défi car Claude Andrieux a assumé pendant ses dernières années une telle multiplicité de tâches qu'elle n'est certainement pas remplaçable par une seule personne.

Aussi suis-je rassurée de pouvoir compter sur le Conseil d'Administration, un peu renouvelé et dont vous trouverez la composition dans ce numéro, pour nous partager fonctions et projets et pour continuer à faire vivre notre Association dans les standards de qualité, d'humanité et d'accueil qui ont toujours été les siens.

Et une autre bonne nouvelle : Claude Andrieux a accepté de continuer son rôle de supervision et de coordination scientifique. Elle a donc, une nouvelle fois, largement contribué à ce numéro où vous trouverez la très riche information médicale délivrée lors de l'AG.

Petite touche plus ludique mais sérieuse aussi pour vous souhaiter un bon été : consultez et appliquez les conseils de protection de la rubrique « Bon à Savoir » : des conseils de protection que nous vous rappelons.

Frédérique Moreau



Jean-Yves Bozec entouré de Claude Andrieux & Frédérique Moreau



Information médicale Uvéite 2012

Le 31 mars 2012, l'information médicale d'Inflam'œil a réuni une centaine de personnes autour du thème : Uvéite 2012, progrès diagnostiques et thérapeutiques.



Merci aux personnes présentes et à l'équipe médicale du service d'ophtalmologie de la Pitié-Salpêtrière.

a/ Les traitements d'avenir

**Pr Phuc LeHoang, chef du service
d'ophtalmologie de la Pitié-Salpêtrière à Paris**

Il existe deux voies de traitement possible des inflammations oculaires : la voie systémique et les traitements locaux. Actuellement de nouvelles stratégies locales se développent pour remplacer la voie systémique qui nécessite des doses énormes de médicaments.

L'œil a des systèmes de protections multiples qui empêchent de traiter aisément l'inflammation : les larmes, la barrière de la cornée, le flux de l'humeur aqueuse, l'évacuation uvéo-sclérale et la barrière hémato-rétinienne.

La cortisone est le traitement de première intention des uvéites non infectieuses. Par voie systémique, elle va

agir sur le système inflammatoire général responsable de la synthèse des cellules inflammatoires effectrices qui vont dans l'œil provoquer l'inflammation et donner les corps flottants. Cette migration des cellules inflammatoires vers l'œil a été démontrée expérimentalement chez la souris.

Administrée localement, la cortisone agit surtout sur les cellules inflammatoires présentes dans l'œil. Une partie de la cortisone instillée dans l'œil ou injectée localement est absorbée et peut agir sur le système inflammatoire général. Mais très peu de cortisone arrive au niveau central, il n'y a donc pas de traitement en profondeur de l'inflammation et les cellules inflammatoires continuent d'arriver dans l'œil. C'est pourquoi tôt ou tard il est souvent nécessaire d'arriver au traitement général pour traiter la maladie.

Le traitement doit être adapté à chaque cas. Bien souvent, une relation avec d'autres spécialistes est nécessaire pour cibler la maladie au-delà de l'inflammation oculaire.

A l'avenir, des études expérimentales vont vers l'injection d'anticorps spécifiques qui induiraient la synthèse des médicaments dans l'œil. On imagine des réservoirs de cellules ou de médicaments qui placés dans l'œil permettront une diffusion du traitement, pourquoi pas avec une commande électromagnétique pilotée par le patient lui-même.

Quelques exemples innovants :

Actuellement, chez l'homme, un protocole en cours consiste à réinjecter dans l'œil du patient ses propres lymphocytes T régulateurs. Cette étude est développée en collaboration avec le Laboratoire dirigé par le Professeur David Klazmann à la Pitié-Salpêtrière.

Une autre étude multicentrique mondiale (à Lyon, Marseille, Nantes et Paris pour la France) a pour but d'étudier les effets d'injections dans l'œil de sirolimus (un immunosuppresseur) pour prendre en charge les uvéites postérieures. L'efficacité du traitement sera basée sur l'évaluation du trouble vitréen.

b/ Traitement des uvéites par l'interféron 2 alpha

(Dr Christine Fardeau, service d'ophtalmologie de la Pitié-Salpêtrière à Paris)

Ce traitement est envisagé devant une uvéite sévère avec baisse de l'acuité visuelle. Pour les autres uvéites, la corticothérapie systémique est de mise et peut être acceptable avec des aménagements, régime hyposodé notamment. Mais si la corticothérapie dure pendant longtemps et à forte dose on doit penser à d'autres solutions, notamment aux immunosuppresseurs qui peuvent agir en synergie avec la cortisone. Les effets secondaires des immunosuppresseurs ne sont pas encore bien connus. Le patient doit être prévenu des risques potentiels et notamment du risque oncogène, même si celui-ci est très faible.

Quel produit choisir ?

La Cyclosporine est néphrotoxique, même à petite dose. Parmi les immunomodulateurs, les immunoglobulines sont chères et ont l'inconvénient d'être constituées d'un pool provenant de 20 donneurs. L'anti-TNF alpha (Humira) fait actuellement l'objet d'un protocole en cours pour traiter les arthrites juvéniles idiopathiques.

L'interféron a plusieurs avantages : il assure une protection antivirale ; il est anti-prolifératif ; il est utilisé en adjuvant pour traiter les lymphomes et il a une

action immunomodulatrice. Des résultats très probants sur l'inflammation, l'acuité visuelle et le taux de récurrence ont été obtenus chez des patients souffrant de la maladie de Behçet traités par injection sous-cutanée d'interféron pendant plusieurs années.

Des études en cours d'analyse montrent qu'il agit efficacement sur l'œdème maculaire des patients atteints de Birdshot chorioretinopathie. Dans cette étude, un groupe de patients recevant en monothérapie 3 injections d'interféron à 3 millions d'unités par semaine était notamment comparé à un groupe recevant par voie systémique de la prednisone à la dose de 1 mg/kg/j. Une partie des patients a abandonné le traitement à cause des effets secondaires, en particulier un syndrome pseudo-grippal après chaque injection, un mauvais moral et une grande fatigue. Cependant, chez ceux qui ont suivi le traitement, dès 3 mois, l'efficacité de l'interféron sur l'œdème maculaire était significative.

Le syndrome grippal est marqué au début du traitement mais il peut être contrôlé par la prescription de paracétamol (1g 1 heure avant et 1 heure après et le lendemain de l'injection).

En dehors des effets secondaires sur le moral, des perturbations de nature hématologique, pancréatique et thyroïdienne peuvent survenir qui nécessitent une adaptation thérapeutique. On ne peut pas écarter tout à fait d'autres effets secondaires plus rares, tel que la survenue de pathologies auto-immunes (lupus ou sarcoïdose notamment) aisément contrôlées à l'arrêt du traitement. A noter également un risque de rétinopathie signalée chez les patients traités pour hépatite B qui avaient des risques cardiovasculaires associés.

Conclusion : malgré des effets secondaires qui limitent son utilisation, l'interféron a démontré son efficacité sur l'œdème maculaire et a l'intérêt d'être antiviral et de ne pas présenter de risque infectieux ou oncogène comme certains immunosuppresseurs.

c/ Les immunosuppresseurs
(Dr Emmanuelle Champion, service d'ophtalmologie de la Pitié-Salpêtrière)

La corticothérapie locale ou générale reste le traitement de première intention des uvéites antérieures ou postérieures. Mais, lorsqu'il y a corticodépendance (il y a récurrence dès qu'on réduit la dose de corticoïdes), ou corticorésistance (les corticoïdes restent sans effets), ou en cas d'uvéite grave d'emblée, on utilise des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs après avoir éliminé toutes causes infectieuses.

Nous avons à notre disposition :

- des immunomodulateurs : cyclosporine et Endoxan,
- des antimétabolites : méthotrexate, Imurel et Cellcept,
- des immunosuppresseurs : interféron et anti-TNF alpha.

L'Endoxan® (cyclophosphamide) utilisé pour traiter certaines maladies auto-immunes dont le lupus et la maladie de Wegener, interagit directement avec l'ADN, empêchant la division cellulaire. Il est surtout administré par voie intraveineuse. Il a des effets secondaires qui peuvent être graves et en limitent l'usage : cancer de la vessie, effets hématologiques (leucémie), hépatiques, infectieux (il peut être responsable d'infection pulmonaire opportuniste d'où une prescription de Bactrim en prévention) et il provoque des problèmes de fertilité. Ce produit n'est actuellement

pratiquement plus utilisé pour traiter les uvéites.

L'Imurel® (azathioprine) est un traitement du lupus et de la maladie de Crohn. Il est utilisé pour traiter les inflammations oculaires dont celles liées à ces maladies. C'est un analogue nucléosidique qui réduit la synthèse des lymphocytes B et T. Ses effets secondaires d'ordre digestif diminuent au cours du temps. Il a également des effets hématologiques et hépatiques à surveiller.

Le Cellcept® (mycophénolate) a une action directe sur les lymphocytes dont il réduit la synthèse. Il est utilisé en comprimés. Ses effets secondaires sont d'ordre digestifs, hématologiques et hépatiques.

Le méthotrexate est un anti-métabolite qui prend la place de l'acide folique lors de la synthèse de l'ADN, bloquant la réplication cellulaire et en particulier celle des lymphocytes. Il est utilisé pour traiter les rhumatismes inflammatoires et permet chez l'enfant de réduire la dose de corticoïdes. La prescription d'acide folinique (précurseur de l'acide folique) réduit les effets secondaires (troubles digestifs, leucopénie, maux de tête) mais aussi l'efficacité du traitement c'est pourquoi l'acide folinique et le méthotrexate ne doivent pas être absorbés en même temps. A noter un effet secondaire rare : une pneumopathie allergique.

La cyclosporine (Neoral®) est un vieux médicament d'origine fongique qui agit sur les lymphocytes T. Il est de moins en moins utilisé à cause de la sévérité de ses effets secondaires. Toxique pour le rein, la cyclosporine peut induire une hypertension artérielle et augmenter le taux sérique en potassium. Un bilan néphrologique doit être pratiqué avant la mise en route du traitement et une surveillance du taux de potassium, du taux

de créatinine et de la tension artérielle doit être réalisée ensuite. Elle peut également avoir des effets hépatiques (cholestérol et glycémie sont à surveiller), provoquer une hypertrophie des gencives, une hyperpilosité et avoir des effets neurologiques (tremblements) qui peuvent entraîner l'arrêt du traitement. Ces derniers effets indésirables sont réversibles mais pas les lésions rénales.

On attend les résultats définitifs d'un nouveau produit qui serait moins toxique que la cyclosporine : le Lux 211 en cours d'étude clinique phase III.

L'Interféron 2 alpha est une cytokine qui induit la synthèse de protéines antivirales et immunomodulatrices, utilisé en injection sous cutanée, il a l'inconvénient de provoquer un syndrome grippal après l'injection et nécessite la prise simultanée de paracétamol. Des problèmes de thyroïde ont également été évoqués et une fatigue dépressive qui peut nécessiter l'arrêt du traitement.

Les anti-TNF alpha

Ces produits inhibent l'activité du TNF alpha présent en grande quantité au sein des articulations atteintes par les maladies rhumatismales. Ils sont utilisés pour traiter les rhumatismes articulaires et la maladie de Crohn.

On emploie actuellement 3 produits :

Le Rémicade® (infliximab) traitement basé sur une injection intraveineuse mensuelle. **L'Humira® (adalimumab)** injecté par voie sous cutanée tous les 15 jours. **L'Enbrel® (etanercept)** injecté 2 fois par semaine. ***Il faut savoir que l'Enbrel peut induire des uvéites, il ne doit pas être prescrit chez les personnes à risque (dont le typage HLA B27 est positif notamment) et il doit être suspendu en cas d'uvéite.***

Le risque majeur des anti-TNF alpha est une réactivation de la tuberculose et de

l'hépatite B ; des examens sont effectués avant le traitement pour éliminer ce risque. Les effets secondaires peuvent être aussi : une réaction cutanée au point d'injection, des effets cardiaques ou neurologiques rares et réversibles et un lymphome. Une étude réalisée après un très long traitement sur 20 000 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'a pas permis de confirmer ces effets secondaires. Etant donné que le traitement des uvéites est de courte durée relativement aux maladies rhumatismales, les risques de présenter ces derniers effets secondaires sont faibles. Mais avant d'entreprendre un traitement, il faut considérer la cause de l'uvéite et sa gravité, l'âge du patient, ses antécédents médicaux et il faut entreprendre la mise en route d'une surveillance avec le médecin interniste.

Conclusions et perspectives

Au cours des dix dernières années de nouvelles molécules ont été essayées pour traiter les uvéites sévères. Les anti-IL1 et anti-IL6 feront bientôt l'objet d'essais cliniques. Les traitements locaux sont de plus en plus privilégiés pour éviter les effets secondaires des traitements par voie générale.

d/ Stratégies thérapeutiques approche loco-régionale

(Pr Bahram Bodaghi, service d'ophtalmologie de la Pitié-Salpêtrière)

La corticothérapie générale et les immunosuppresseurs ont des effets secondaires qui conduisent à considérer la possibilité d'utiliser plutôt des traitements locaux.

L'injection des nouveaux produits doit être faite avec précaution et toujours après avoir éliminé les origines infectieuses potentielles.

Les corticoïdes peuvent être injectés soit à la périphérie de l'œil (injections sous-ténonienne, sous-conjonctivale, péri-bulbaire ou intra-vitréenne sous forme de solution à action rapide mais courte soit directement dans l'œil sous forme de dispositif intra-vitréen à libération prolongée.

L'injection sous-ténonienne de **Kénacort®** (dexaméthasone) est utilisée depuis très longtemps par les ophtalmologistes.

Récemment, la mise en place d'un implant d'acétonide de fluocinolone (**Retisert®**), d'une durée de 3 ans, a été autorisée aux Etats Unis. En Europe, l'efficacité et la tolérance de ce produit ont été également testées. Les résultats, publiés en 2010 par C. Pavesio et al. dans *Ophthalmology*, démontrent l'efficacité du traitement sur l'inflammation, mais 95% des patients ont présenté une cataracte et le risque de glaucome nécessitant une chirurgie a atteint 40%. Ces risques sont considérés comme mineurs par les Américains qui préfèrent, en posant l'implant, opérer de la cataracte et installer en même temps une valve de drainage pour éviter le glaucome.

Le Resisert a été bloqué en Europe au profit d'un autre implant l'**Ozurdex®** dont l'indication première était l'occlusion veineuse avec oedème maculaire. Pour l'uvéïte, le produit sera disponible d'ici la fin de l'année (accord AMM). L'implant s'injecte après formation des praticiens. Il est composé de dexaméthasone moins hypertensive que l'acétonide de fluocinolone. Sa durée d'action est de 3 à 4 mois (6 mois maximum). Les résultats obtenus au cours d'une étude multicentrique montrent une perte d'activité au bout de 26 semaines.

L'implant de **sirolimus** décrit par le Pr LeHoang constitue une nouvelle possibilité, très facile à administrer, il a une activité de 2 à 3 ans, est biocompatible mais pas biodégradable et reste donc dans l'œil. Ses effets sur la tension oculaire et la cataracte seront étudiés au cours du protocole clinique qui va débuter.

Le protocole clinique UVReg est soumis à l'AFSAPS. Les résultats paraissent solides chez l'animal et le projet a bénéficié d'un financement (PHRC) en 2009. Cette étude fait l'hypothèse que les lymphocytes T régulateurs, présents au taux de 4% dans la circulation sanguine, sont en quantité trop faible pour réguler l'inflammation intra-oculaire, d'où l'idée d'isoler tous les lymphocytes T Reg d'un sujet, de les concentrer jusqu'à 80 ou 90% et d'en réinjecter une partie dans l'œil avec un suivi du patient très rapproché pendant 1 semaine puis pendant les 6 mois suivants. L'approche sera proposée aux patients dont la vision d'un oeil est très basse. 12 à 15 patients sont prévus pour cette première étape qui a pour objectif l'évaluation de la tolérance du processus. Le début du protocole est prévu en septembre 2012. Une phase préliminaire a d'ores et déjà permis de mettre au point le prélèvement des lymphocytes et leur manipulation en laboratoire. Le Laboratoire dirigé par le Professeur David Klazmann à la Pitié Salpêtrière est partenaire de ce protocole et le seul actuellement capable de pratiquer cette manipulation des lymphocytes T régulateurs ex-vivo.

La durée de vie des lymphocytes régulateurs est limitée, on pense qu'ils auront une durée d'action de 4 à 6 semaines mais ils seront mis en réserve par congélation et pourront être réinjectés.

Questions diverses

Dans la maladie de Behçet les risques d'uvéïte diminuent-ils avec l'âge ?

Oui les risques d'uvéïte baissent avec l'âge, mais dans cette maladie, l'uvéïte peut être particulièrement agressive chez l'homme jeune (40 ans).

Dans l'ensemble, avec l'âge, l'évolution des uvéïtes va vers une rémission prolongée sans médicament, peut-être parce que le système immunitaire évolue avec l'âge, mais les exceptions restent fréquentes.

Quels traitements sont à proscrire chez les jeunes enfants ?

La corticothérapie est de moins en moins utilisée chez l'enfant au profit des immunomodulateurs avec des risques mal connus au long cours.

On ne prescrit plus de cyclosporine chez l'enfant et de moins en moins chez l'adulte et on ne donne plus d'Endoxan. Attention à l'Enbrel, efficace pour la spondylarthrite mais qui peut augmenter la fréquence des poussées ou déclencher des uvéïtes.



L'Assemblée générale 2012



Nous vous présentons la nouvelle composition du conseil d'administration :

Présidente : Frédérique Moreau



INFLAM'OEIL

Vices Présidentes : Jeanne Hérault & Marie-Jo Joulain ; secrétaire général : Jean-Nicolas Culot ; secrétaire adjointe : Marilyn Julliard ; trésorier : Jean-Philippe Chol ; trésorier adjoint : Jean-Louis Defontaine ; Administrateurs : Oussamah Erradi, Martine Laborde, Catherine Luguet, Joëlle Maslé, Monique Poulin, Anne-Marie Tessède.

Claude Andrieux est nommée membre d'honneur de l'Association.

Le rapport médical

En absence du Professeur Isabelle Cochereau, Présidente du Conseil Scientifique, le rapport médical 2012 a été présenté par le Professeur Bahram Bodaghi.

Trois points ont été abordés :

(1) Le Conseil Scientifique 2012.

Le conseil qui a eu lieu un mois après le 27 avril pendant le Congrès annuel de la Société Française d'Ophtalmologie.

Au programme : l'enquête Inflam'oeil sur la qualité de vie des patients et le prix Inflam'oeil.

(2) Le département hospitalo-universitaire Vision et Handicap

En juin 2011 l'APHP, les principaux organismes de recherche et l'Université ont lancé un appel d'offre pour la labellisation de départements d'excellence. Parmi les 37 demandes, 21 ont été retenues pour une audition devant un jury international en décembre. Le projet défendu par B. Bodaghi compte parmi les 8 lauréats. Ce département hospitalo-universitaire est intitulé « Vision et Handicap, vigilance, prévention et innovation thérapeutique ».

Les partenaires sont en plus du service d'ophtalmologie de la Pitié-Salpêtrière : la majorité des services des XV-XX et de la

Fondation Rothschild, les services d'ophtalmologie de l'Hôpital Bichat, de l'Hôpital Trousseau, de l'Hôpital Saint Antoine, plus des hôpitaux de l'APHP en province : l'hôpital marin d'Hendaye, l'hôpital San Salvador à Hyères et l'hôpital de Berck sur Mer.

Le but de ce nouveau département est de mettre en place un réseau de prise en charge des patients handicapés visuels et des personnes handicapées ayant un problème visuel. Les patients seront orientés vers les services compétents et pourront bénéficier des avancées de la recherche, par exemple, des implants rétiniens chez le Professeur Sahel. En cas de handicap visuel important, les patients ne seront pas abandonnés mais seront orientés vers des centres de réadaptation. Une vigilance particulière concernera les effets oculaires des médicaments.

Des moyens financiers et en personnels devraient être attribués à ce département qui officialise des collaborations préexistantes.

(3) Le Centre Maladies Rares (CMR).

Le centre des maladies rares en ophtalmologie OPHTARA piloté par le Professeur Jean-Louis Dufier, chef du service d'ophtalmologie de l'hôpital Necker-Enfants-Malades, a été renouvelé en décembre 2011. Cette labellisation rend visible le travail des médecins vis à vis des maladies rares.

Le Docteur Christine Fardeau, représentante du service d'ophtalmologie de la Pitié-Salpêtrière, a participé activement à l'élaboration de la banque de données et à la rédaction du rapport sur les activités des membres du CMR.

Le Centre Maladies Rares devrait améliorer le parcours médical des patients et rendre leurs déplacements plus aisés, grâce notamment à une prise en charge financière facilitée, mais hélas loin d'être automatique. En pratique, la prise en charge par ce CMR est un argument fort auprès des caisses.

Pour conclure, le Professeur Bodaghi a mentionné que de nombreuses études cliniques sont en cours sur les inflammations oculaires. Les congrès d'ophtalmologie font de plus en plus de place aux inflammations oculaires. Enfin, il a insisté sur la prise en compte de plus en plus importante d'un suivi psychologique des patients.



BON A SAVOIR



A l'approche de l'été, pensez au confort apporté par les lunettes protectrices que vous trouverez chez tous les opticiens spécialistes de la basse vision. Pas de solution toute faite : il faut essayer.

Les filtres chromatiques suppriment la lumière bleue qui éblouit. On peut avoir des filtres à teinte uniforme ou variable. On peut utiliser des lunettes ou des sur lunettes avec filtre polarisant qui supprime le reflet.

Bonnes vacances et restez couvert : une bonne protection solaire est indispensable à tous mais surtout à ceux qui prennent des médicaments photosensibilisants. (nous reviendrons sur ce sujet).

- Directeur de publication : Mme Frédérique MOREAU
 - Comité de rédaction : Mmes Claude ANDRIEUX , Marie-Jo JOULAIN et Martine LABORDE
 - Conception et réalisation : Melle Joëlle MASLÉ
- Journal trimestriel Dépôt légal : 2^{ème} trimestre 2012 ISSN : 1760-155X