

INFLAM'ŒIL

13 rue Dubrunfaut

75012 PARIS

Tél. : 01 74 05 74 23

>SIREN N° 451 386 544 APE N° 00014

TYNDALL

Bulletin d'Informations

et

d'échanges

N°2 SEPTEMBRE 2008

Site internet : www.inflamoeil.org

Courriel : inflamoeil@yahoo.fr

SOMMAIRE

1. L'éditorial de la Présidente
2. Le point sur les recherches expérimentales
3. Cellules T régulatrices et Uvéites
4. Rapport médical
5. Prise en charge de l'uvéite par la Sécurité Sociale
6. Témoignage
7. Bon à Savoir

Chers amis,

Grâce à la générosité de ses adhérents et donateurs, Inflamm'œil a eu le plaisir cette année de faire un don pour la recherche expérimentale sur les effets thérapeutiques des lymphocytes T régulateurs (Tyndall 21). Dans ce numéro de Tyndall, vous trouverez le résumé des travaux du Docteur Céline Terrada sur ce sujet, présentés lors de l'assemblée générale d'Inflamm'œil, le 12 avril 2008. Au cours de cette journée, Madame Yvonne de Kozac a fait le point des recherches expérimentales sur les uvéites, son intervention est résumée dans ces pages.

A noter également l'intervention du Docteur Michel Cordier sur la prise en charge des uvéites par la sécurité sociale et le témoignage poignant de Joëlle qui illustre l'isolement des malades souffrant d'uvéite dans leur vie quotidienne.

En effet, La grande difficulté pour les malades souffrant d'uvéite, est que leur handicap visuel, très réel et concrètement difficile à vivre, n'est pas reconnu par les services sociaux.

Dans la majorité des cas, le temps de faire les démarches, les malades ont recouvré la vue.

Pour les autres, plusieurs centaines de personnes chaque année, souffrant d'uvéite grave, chronique et évolutive, les séquelles s'accroissent à chaque poussée de la maladie. Les congés de maladie répétés, la fatigue liée aux traitements très lourds, les mènent souvent à l'inactivité professionnelle et à la précarité financière. N'attendez pas de vous trouver en difficulté pour demander de l'aide.

Bonne rentrée

Claude Andrieux



Le point sur les recherches expérimentales

Mme Yvonne de Kozak est Directeur de Recherche au Centre de Recherche des Cordeliers, équipe 17 de l'INSERM, UMRS 872, à Paris.

L'œil est un organe immunologiquement privilégié, protégé des infections mais aussi des réactions inflammatoires excessives par des mécanismes passifs et actifs :

- L'œil est isolé du reste de l'organisme parce qu'il existe une barrière efficace entre le sang et les tissus oculaires. Le drainage des fluides oculaires se fait directement vers le sang, via le trabéculum, une structure se situant à l'angle formé par l'iris et la cornée, le drainage lymphatique de la chambre antérieure est limité.

- La présentation des antigènes étrangers dans la chambre antérieure de l'œil induit une déviation du système immunitaire systémique classiquement appelée anterior chamber-associated immune deviation (ACAID). En effet, les cellules, qui ont baigné dans un milieu riche en médiateurs immuno-suppresseurs, migrent jusqu'à la rate, où elles induisent la production de lymphocytes T régulateurs, capables de supprimer les lymphocytes inflammatoires CD8+. Le résultat physiologique de cette déviation est la suppression de l'hypersensibilité retardée et de la production d'anticorps fixant le complément. L'ACAID existe pour les antigènes quelle que soit leur origine : endogène ou exogène.

- Cette réponse immunitaire déviée est liée à la présence d'un milieu intraoculaire riche en molécules immunosuppressives (TGF β , IL-10) et de neuropeptides en particulier le VIP que nous étudions plus particulièrement au laboratoire.

- De plus, des molécules présentes à la surface des cellules sont capables de piéger les cellules inflammatoires et de les détruire. Ainsi, le Fas-Ligand molécule exprimée à la surface des cellules de l'iris, du corps ciliaire et de la rétine, se lie à la molécule Fas exprimée à la surface des cellules inflammatoires. Cette liaison induit un système de transduction qui conduit à la mort des cellules inflammatoires.

Cependant, il peut se produire une rupture du privilège immunologique. Ainsi, des cellules T réactives, normalement éliminées après la naissance, peuvent persister dans la circulation et être activées en cas d'inflammation ou de stress, pénétrer dans l'œil, proliférer et induire des lésions. L'inflammation se traduit par une infiltration des tissus et milieux oculaires par des cellules et molécules toxiques (uvéites), des lésions tissulaires et des lésions des vaisseaux qui participent à la rupture du privilège immunologique de l'œil.

Des modèles expérimentaux ont été mis au point pour mimer les uvéites observées chez l'homme.

Les modèles que nous avons développés sont des équivalents d'affections inflammatoires oculaires observées chez l'homme.

Parmi ces modèles on peut citer :

1/ L'Uvéite Auto-immune Expérimentale (UAE) est un modèle d'uvéite postérieure déclenchée par l'injection sous-cutanée de protéines purifiées de la rétine associées à un adjuvant. Il en résulte, en une quinzaine de jours, une activation de cellules inflammatoires (lymphocytes T, macrophages) qui vont migrer dans l'œil et déclencher une inflammation et une destruction spécifique de la rétine. Dans ce modèle, l'inflammation induit, dans l'œil, la synthèse de certaines molécules qui vont rompre les jonctions entre les cellules de la rétine et permettre aux cellules inflammatoires provenant des vaisseaux de la choroïde et de la rétine de pénétrer dans l'œil et de détruire les cellules photoréceptrices. Des cytokines régulatrices de type IL-10 ou IL-13 sont aussi produites secondairement qui vont réguler négativement la réponse immune. C'est un modèle de maladies oculaires observées chez l'homme (Behçet, birdshot, ophtalmie sympathique).

2/ Un modèle d'uvéite induite par des lymphocytes T a été réalisé par le Docteur Céline Terrada et le Docteur Bahram Bodaghi. L'inflammation est dirigée contre des protéines exprimées artificiellement dans la rétine. Ce modèle permet notamment d'étudier l'influence des lymphocytes T régulateurs.

3/ Le modèle d'uvéite induite par endotoxine (UIE) est une uvéite induite par une endotoxine bactérienne, obtenue par injection sous cutanée de lipopolysaccharides (LPS) de bactéries Gram négatives. L'inflammation n'est pas spécifique. Elle se produit sous

forme d'une poussée d'inflammation de courte durée. L'infiltrat inflammatoire est plutôt situé dans le segment antérieur de l'œil et n'est induit que chez certaines souches de rongeurs ayant un fond génétique particulier. Ce modèle s'apparente à l'uvéite antérieure observée au cours de la spondylarthrite ankylosante et de la maladie de Crohn.

Nouvelles thérapeutiques expérimentales:

Pour atteindre la rétine, le traitement peut se faire par injection intraveineuse, sous conjonctivale, latéro-bulbaire. Le traitement directement intraoculaire est efficace soit directement par voie intravitréenne ou dans la chambre antérieure (injection d'IL-13 dans la chambre antérieure au cours de l'UIE).

Pour améliorer la délivrance des molécules thérapeutiques dans l'œil et aussi pour les protéger d'une éventuelle dégradation, différentes stratégies ont été développées :

- des constructions virales pour faire exprimer et produire dans l'œil des cytokines régulatrices comme l'IL-10,
- des nanoparticules ou des liposomes pour véhiculer le VIP ou d'autres molécules thérapeutiques,
- l'électro-transfert dans le muscle ciliaire d'un gène exprimant le récepteur du TNF-alpha
- des thérapies cellulaires, par exemple l'administration de lymphocytes T régulateurs.

Exemple pratique :

Lorsqu'on injecte l'IL-13 dans la chambre antérieure au cours de l'uvéite induite par endotoxine chez le rat, l'œil des animaux examiné à la lampe à fente

ne présente pas ou peu d'inflammation en comparaison avec les yeux de rats témoins injectés avec du sérum physiologique. L'examen histologique montre que les vaisseaux ne laissent plus passer de cellules inflammatoires destructrices pour les cellules de la rétine.

L'introduction d'un gène fluorescent dans l'adénovirus vecteur de l'IL-10 permet de suivre le trajet de la molécule régulatrice. On a remarqué que l'injection de ces molécules régulatrices dans l'oeil réduisait aussi la réponse générale suggérant que l'effet bénéfique du traitement intraoculaire est dû à un effet local et général.



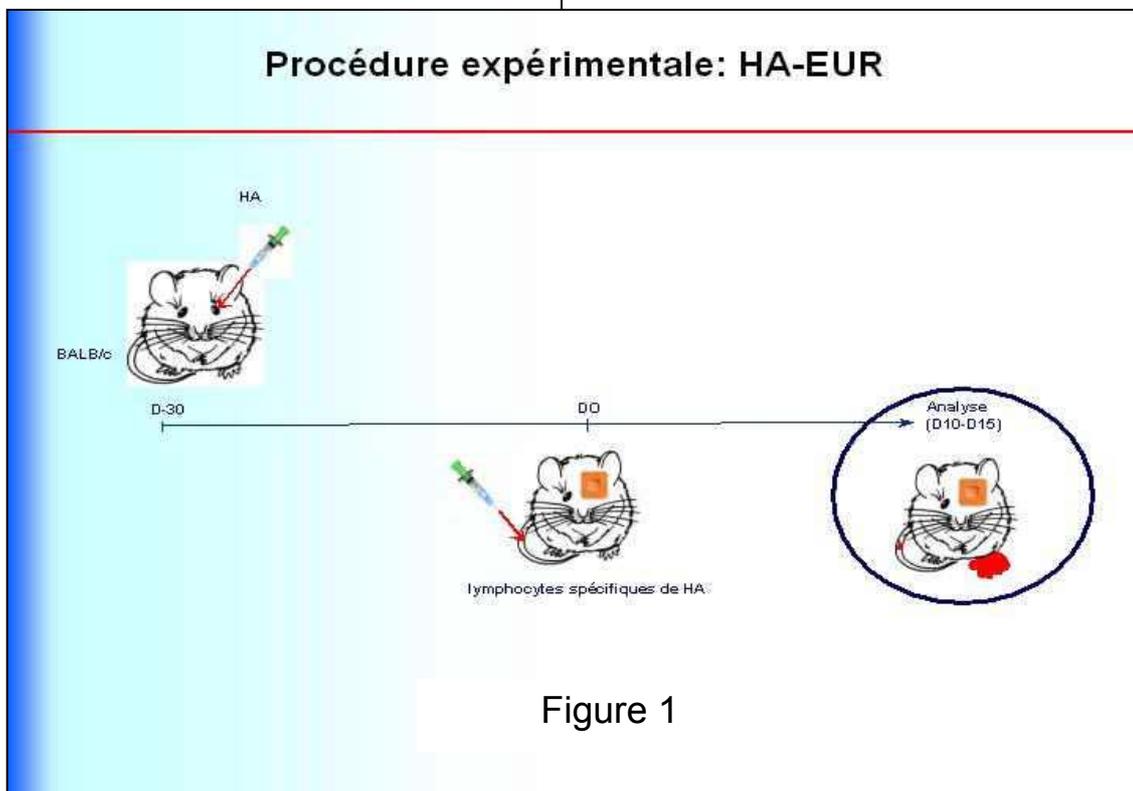
Cellules T régulatrices et Uveite

Conférence du Docteur Céline Terrada, ophtalmologiste à la Pitié-Salpêtrière à Paris.

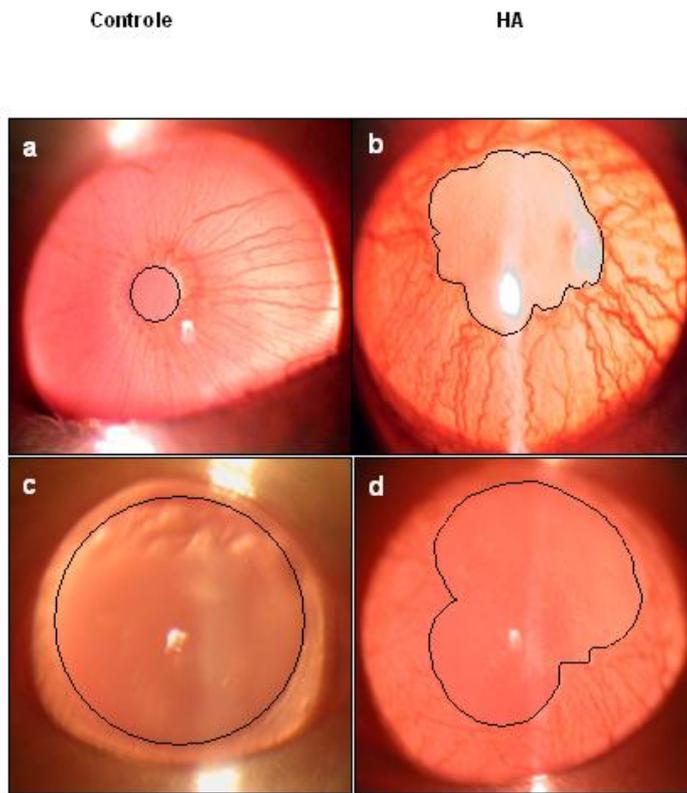
Nous avons mis au point un modèle expérimental chez la souris. Dans ce modèle, on utilise un auto-antigène de la rétine pour immuniser les souris. Celles-ci vont développer une réponse immunitaire contre la protéine injectée par voie cutanée.

Parce qu'on soupçonne qu'une infection pourrait être à l'origine de nombreux cas d'uvéite, l'uvéite est déclenchée par injection, sous la rétine, d'un agent extérieur, l'hémagglutinine du virus de la grippe (HA) (Figure 1).

L'hémagglutinine s'exprime dans la rétine (elle est reproduite par la rétine). Au bout d'un mois, on injecte par voie intraveineuse des lymphocytes T activés, spécifiques de l'hémagglutinine. Les lymphocytes circulent dans les vaisseaux, vont dans l'œil, reconnaissent l'antigène et déclenchent une inflammation caractérisée par la présence de synéchies, de vaisseaux dilatés et sinueux, d'un Tyndall dans la



chambre antérieure ou dans le vitré (Figure 2).



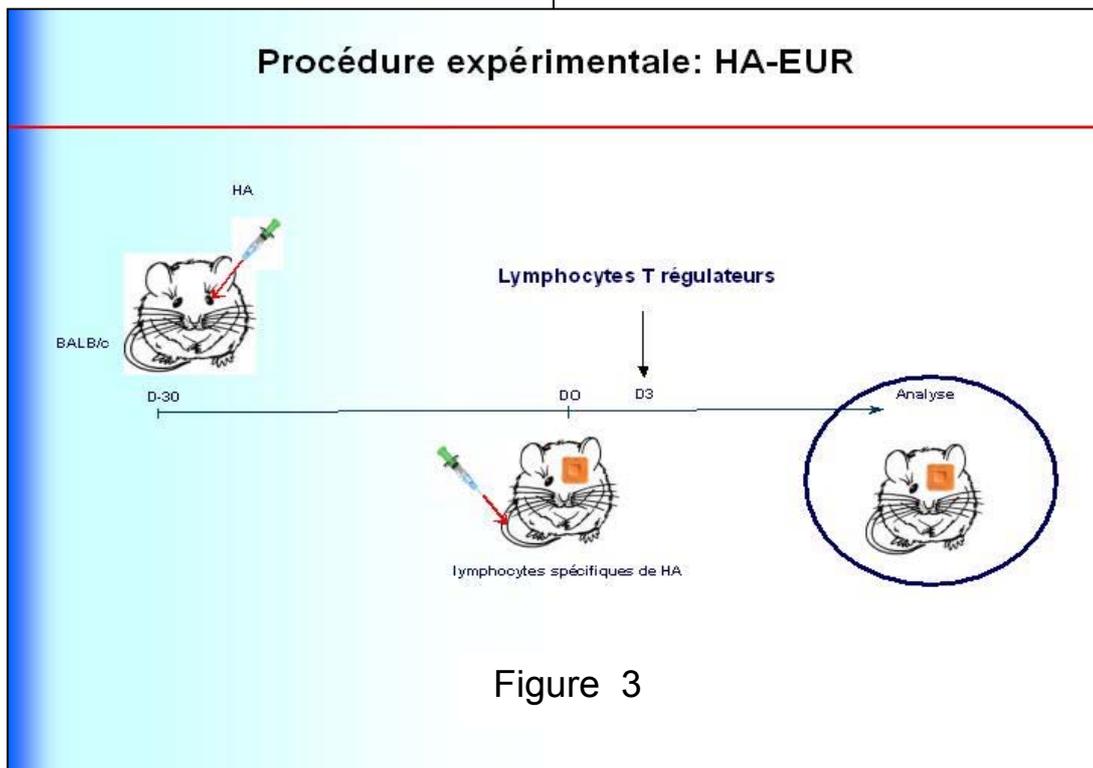
Ce modèle a fait l'objet d'une publication en 2006 dans « *The Journal of Immunology*, **176**, p. 7171-7179 »

Les lymphocytes T régulateurs sont présents aussi chez ces souris. Les lymphocytes T sont connus depuis 1995.

Une espèce de souris qui n'expriment pas de lymphocytes T régulateurs, présentent une auto-immunité générale. Si on leur injecte des lymphocytes T régulateurs, l'inflammation disparaît.

En utilisant notre modèle, nous avons étudié l'effet des lymphocytes T régulateurs spécifiques ou non spécifiques de l'hémagglutinine (Figure 3). Les souris auxquelles on n'injecte pas de lymphocytes T régulateurs présentent une uvéite. Si on injecte des lymphocytes T régulateurs spécifiques, ou non spécifiques (polyclonaux) on voit une diminution de l'inflammation avec disparition des synéchies. Il reste un petit Tyndall avec les lymphocytes polyclonaux.

Si on réalise une nouvelle infection, l'inflammation reprend, mais elle peut être traitée de la même façon.



Différentes conditions sont testées pour envisager cette thérapie chez l'homme. Tout n'est pas résolu. L'uvéite a déjà une histoire lorsque le patient arrive en consultation. La préparation des lymphocytes exige des règles strictes, il faut obtenir les cellules régulatrices du patient de façon stérile et sans cellule contaminante. Mais ce travail pourrait aboutir rapidement vers une étude clinique internationale.

Les lymphocytes T régulateurs sont intéressants pour soigner différentes maladies inflammatoires. L'intérêt de l'œil est d'être un organe isolé dans lequel les cellules T peuvent être directement injectées en quantité faible relativement à d'autres organes.



Rapport médical

Le Pr Barham Bodaghi a souligné trois points importants :

- Une étude clinique internationale sur les effets thérapeutiques des lymphocytes T régulateurs est actuellement envisagée chez l'homme.
- La réunion IOIS en 2007 organisée à Paris par le Pr Le Hoang a été la plus grande réunion réalisée sur l'inflammation oculaire.
- Un nouveau traitement est en cours d'expérimentation clinique : le protocole Lux a démarré en novembre 2007 avec un analogue de la ciclosporine qui aurait moins d'effets indésirables et qui a fait ses preuves sur le psoriasis. Les personnes incluses ont une uvéite postérieure qui ne répond pas aux traitements proposés ou qui ne les supportent pas. Plusieurs Centres sont

concernés, en Europe, en Inde et aux Etats-Unis dont cinq Centres en France Lyon, Angers, Nantes et à Paris Cochin et La Pitié-Salpêtrière.

Malheureusement le Comité d'Ethique français a refusé la prolongation de 6 mois de l'expérience, au-delà des 12 mois prévus, contrairement à ce qui devrait se faire dans les autres pays.



Prise en charge de l'uvéite par la Sécurité Sociale

par le Docteur Michel Cordier

Il existe différents types de prise en charge :

1/ La prise en charge liée à une pathologie donnant droit aux 100% . L'article 322 3.3. donne les 100% pour 30 pathologies chroniques. La prise en charge porte sur la maladie et pas sur les complications de la maladie. Par exemple l'uvéite de la spondylarthrite ankylosante est prise en charge parce qu'il s'agit d'une complication de la maladie mais elle n'est pas prise en charge en tant que telle.

2/ L'ALD non exonérante . L'article 324 1. autorise les transports pour aller à une consultation à moins de 150 km. La demande doit être signée par le médecin.

3/ Hors les 30 maladies, on peut être pris en charge pour une affection de longue durée hors liste (autrefois la 31^{ème} maladie). Pour cela, la pathologie doit être de plus de 6 mois et nécessiter un traitement coûteux. Là est la difficulté, il faut bien documenter la demande. **« En principe la prise en charge de l'uvéite ne devrait pas poser de problème. »**

A noter que la demande doit obligatoirement être remplie par le médecin référent ou par l'hôpital qui doit transmettre au médecin référent.



Témoignage

J'ai ressenti les premiers symptômes en mars 2000. Depuis quelques jours, je ne peux plus lire l'heure à la pendule du service de radiologie où je travaille, peu commode, pour pratiquer les examens minutés ! L'ophtamologiste consulté diagnostique une uvéite. Terme inconnu qui ne m'affole pas. Je ne sais pas encore que le brouillard va envahir ma vision et ma vie et que le rouge disparaîtra de ma palette de couleur.

Un an plus tard, en avril 2001, sous traitement lourd, je dois cesser mon activité professionnelle et ma vie quotidienne est semée d'embûches.

Toujours dans le brouillard visuel, les épreuves commencent dès le réveil : Comment doser l'eau dans la cafetière quand vous ne voyez pas les graduations ? Comment la verser sans en mettre à côté ? Comment verser le café dans le bol sans le faire déborder ? j'ai trouvé la solution : je mets une phalange au bord du bol, ou du verre pour verser le jus d'orange. Le jus d'orange froid calme la brûlure du café !

Avez vous déjà essayé d'allumer le gaz quand vous ne voyez pas la flamme ? je place ma main sur le brûleur, mes réflexes sont tels que je ne me suis jamais brûlée. Le temps de cuisson est impossible à vérifier, l'habitude compense la pendule ou le minuteur et les légumes croquants sont

recommandés pour garder la ligne ! Il est plus difficile de vérifier que le gaz est éteint, le brûleur reste chaud très longtemps...

Pour passer le temps, j'« écoute la télévision » je ne distingue plus que les contours des personnages sur l'écran et des taches plus ou moins colorées. Allongée sur mon canapé, je m'endors et au réveil je suis incapable de reconnaître la série télévisée en cours, d'une série américaine à l'autre les voix sont les mêmes ! Pourtant, je laisse toujours la télévision allumée car cela me tient compagnie et m'aide à évaluer l'heure qu'il est.

Je dois faire un minimum de courses pour subsister. Mon chariot dans une main et mon sac dans l'autre, je rejoins l'arrêt du bus. Il y a une dizaine de marche à franchir que je monterais bien à "4 pattes" si j'osais, tellement mes muscles me font souffrir (effet secondaire de la corticothérapie). Je monte donc marche par marche en prenant un temps infini entre chacune d'elles. Il existe 2 lignes desservant cet arrêt, je dois demander au chauffeur le numéro de la ligne. Heureusement, depuis 22 ans dans le quartier je sais où descendre et me diriger dans le centre commercial. Mais de grand travaux sont en cours et le sol est recouvert de bâches. Je trébuche parce que je ne vois pas les différences de niveaux aux endroits des rénovations. C'est par hasard que je me suis rendu compte que le chariot du supermarché m'avertit des embûches. Désormais, je me promène dans la galerie marchande avec un chariot vide devant moi. Même si il est un peu encombrant pour flâner dans les boutiques vestimentaires !

Pour rentrer, je dois demander de l'aide car la gare routière dessert tout le département. Dans ma ville multiculturelle, je n'ai jamais eu de problème, au contraire, certaines personnes prennent le temps de m'accompagner.

Pourquoi existe-il des vitres aux vitrines ? Un jour de relative bonne forme, je me promène avec une amie. Devant la devanture d'un opticien je veux regarder des articles qui pourraient éventuellement m'aider à mieux voir. Instinctivement, je m'approche, me penche et, rencontre brutalement la vitre. L'amie éclate de rire et j'en fais autant... tout en me frottant le front. Ce scénario se reproduit systématiquement : devant les bons petits plats préparés de la charcuterie, à la fromagerie, à l'hôpital aux caisses des consultations externes ... Bref à chaque fois qu'il y a une vitre, et il y en a !

Je ne vois pas les feux. Pour traverser, je me fie aux autres piétons, quand il y en a et quand ils ne traversent pas au vert en courant. A défaut, précautionneusement, je pose un pied sur la chaussée (je ne vois pas non plus le bord des trottoirs) et j'attends l'éventuel coup de klaxon. La vie est dangereuse !

Cette vie « entre parenthèse » a duré quelques mois. Le traitement a fait son œuvre et aujourd'hui j'ai retrouvé une vue quasi normale... entre les poussées d'uvéïte qui récidivent régulièrement.

J.M



Bon à savoir

Les bibliothèques sonores ont été créées par l'association des donneurs de voix, qui est reconnue d'utilité publique.

Elles apportent un service totalement gratuit. Les envois sont gratuits.

Les livres sont enregistrés sur CD, CD MP3.

Il existe des centres dans chaque région de France.

Pour tout renseignement, vous pouvez les contacter au Secrétariat National : 01 49 73 40 53, secretariat@advbs.fr

Action Solidarité

Notre Association a reçu du matériel Basse Vision et des ordinateurs pour aider des adultes et des enfants dans leurs difficultés au quotidien.

Cet été, Mme G. a pu ainsi bénéficier d'un appareil lui permettant de lire en gros caractères et à la rentrée de Septembre, Mme P. a reçu un ordinateur pour son fils qui entrait dans un lycée Professionnel.

Il reste encore 5 ordinateurs(*) pour les personnes qui en feraient la demande. Pour les recevoir, nous demandons simplement aux personnes d'adhérer à l'Association. Nous aussi, nous avons besoin de votre aide.

*NB:Ordinateur PC de bureau, écran cathodique, Windows 98, logiciels WORD et EXCEL

- Directeur de publication : Mme Claude ANDRIEUX
 - Comité de rédaction : Mme Martine LABORDE , Mr Jean GARCIA
 - Conception et réalisation : Melle Joëlle MASLÉ
- Journal trimestriel Dépôt légal : 3eme trimestre 2008 ISSN : 1760-155X